

**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**



TÍTULO DE LA TESIS

**"EXPERIENCIA EN LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA CON AZUL PATENTE
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ETAPAS I Y II"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA

DR. DANIEL SAUCEDO CONDE

DIRECTORES

DR. CARLOS ALBERTO CORTÉS GARCÍA

MÉDICO NO FAMILIAR

DR. ARTURO GARCÍA GALICIA

MÉDICO NO FAMILIAR.

Número de registro nacional:

2014



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Carlos Alberto Cortés García y Arturo García Galicia, directores de la tesis titulada: **Experiencia en la Biopsia de Ganglio Centinela con Azul Patente en Pacientes con Cáncer de Mama Etapas I y II**, del Doctor Daniel Saucedo Conde, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 04 de enero del 2014

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Carlos Alberto Cortés García



Dr. Arturo García Galicia

RESUMEN

Introducción: La presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales es un dato fundamental en el sistema de estadificación y es el indicador pronóstico más importante en el cáncer de mama. La linfadenectomía axilar tiene una importante morbilidad, para disminuir estos efectos indeseables sin perder información se ha desarrollado la técnica de la biopsia del ganglio centinela (GC). En este estudio se analizaron las características clínico-patológicas y la concordancia de los hallazgos en el GC y la disección radical de axilar (DRA).

Justificación: El GC está en mayor riesgo de metástasis, si estos ganglios son negativos a metástasis, los ganglios linfáticos axilares restantes son también negativos. La biopsia de GC debe ser el estándar de oro en el diagnóstico de metástasis axilares, evitando así la morbilidad de la (DRA).

Objetivo: Describir la experiencia en la biopsia de GC con azul patente en pacientes con cáncer de mama en etapas I y II.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional, transversal, prospectivo, prolectivo, unicéntrico, homodémico. Realizado en UMAE Hospital de Especialidades Puebla IMSS, de octubre 2011 a septiembre 2013, se analizaron los datos de la hoja de recolección de datos, en donde se incluyeron las pacientes con cáncer de mama etapas I y II con axila clínicamente negativa, utilizamos estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Realizamos pruebas de Chi-cuadrada y pruebas no paramétricas.

Resultados: El estudio incluyó 37 pacientes con cáncer de mama etapas I y II con axila negativa, se excluyeron 3 pacientes por no haber sido identificado el GC, con un 92 % de identificación del GC, 7 casos verdadero positivo (20.59%), 3 casos falso positivo (8.82%), 24 casos verdadero negativo (70.59%), ningún caso falso negativo, sensibilidad 100%, especificidad 89%, exactitud o eficiencia 91%, VPP 70%, VPN 100%. De los 34 casos, 10 GC resultaron positivos a metástasis que corresponde a 29.41%, 9 positivos a macrometástasis (90%) y 1 a micrometástasis (10%), ningún GC presentó células tumorales aisladas. De los 10 GC positivos a metástasis 3 resultaron falsos positivos (1 micrometástasis y 2 macrometástasis) ya que la DRA de estos casos fue negativa a metástasis. El subtipo histológico más frecuente fue el ductal con 9 casos con 90% y el lobulillar solo 1 caso con 10%. El estado de los receptores en los GC positivos a metástasis, de acuerdo a la clasificación molecular, 8 casos Luminal con 80% y 2 casos triple negativo con 20%.

Conclusiones: La biopsia del ganglio centinela con técnica de colorante vital azul patente solo es segura, eficaz y no requiere de equipos avanzados, factores facilitan la aplicación en la práctica clínica habitual.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	5
1.1 Generales.....	5
1.2 Específicos.....	45
2. JUSTIFICACIÓN.....	48
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	49
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	50
5. HIPÓTESIS.....	50
6. OBJETIVOS.....	51
6.1 General.....	51
6.2 Específicos.....	51
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	52
7.1 Diseño del estudio.....	52
7.1.1 Características del estudio	52
7.2 Ubicación espacio y tiempo.....	52
7.3 Estrategia de trabajo	52
7.4 Marco muestral.....	53
7.4.1 Universo de trabajo (población fuente).....	53
7.4.2 Población elegible.....	53
7.4.3 Criterios de selección.....	53
7.4.3.1 Criterios de inclusión.....	53
7.4.3.2 Criterios de exclusión.....	53
7.4.3.3 Criterios de eliminación.....	53
7.5 Tamaño de la muestra.....	53
7.6 Variable y escala de medición	54
7.7 Definición de variables.....	56
7.8 Métodos de recolección de datos.....	56
7.9 Técnica y procedimiento.....	57
7.10 Análisis estadístico.....	57
8. LOGÍSTICA	57
8.1 Recursos humanos.....	57
8.2 Recursos materiales.....	57
8.3 Recursos financieros.....	57
8.4 Consideraciones éticas.....	57
8.5 Cronograma de actividades.....	58
9. DIAGRAMA DE FLUJO.....	59
10. RESULTADOS.....	60
11. DISCUSIÓN.....	74
12. CONCLUSIÓN.....	77
13. ANEXOS.....	78
13.1 Consentimiento informado.....	78
13.2 Hoja de recolección de datos	79
14. BIBLIOGRAFÍA.....	80

1.- ANTECEDENTES GENERALES.

HISTORIA.

La primera descripción del cáncer mamario tiene lugar en el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, escrito en Egipto, que data de unos 3000-2500 años antes de Cristo (a.C.) (1,2). Las mamas, han sido durante mucho tiempo símbolo de erotismo y fertilidad. Las mujeres que perdían sus senos eran consideradas inferiores. Muchos códigos de justicia medieval se valieron de estas ideas para castigar ciertos delitos con la pérdida de uno o ambos pechos. Muchas de estas mujeres así castigadas forman parte del Santoral Católico: Santa Bárbara, Santa Cristina, Santa Apolonia, y, sobre todo, Santa Águeda, patrona de los cirujanos mamaros y protectora de todas las mujeres afectadas por patología mamaria. Cuenta la tradición que a Santa Águeda al rechazar los impulsos amorosos de Quinciano, Gobernador de Catania (Sicilia) en el siglo III de nuestra era, como castigo le fueron amputadas ambas mamas; ella con posterioridad se las ofreció a Dios en bandeja de oro, y le fueron repuestas milagrosamente (1,3).

En el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, se mencionan casos de tumores y úlceras mamarias. Se detallan los tratamientos mediante cauterización y se hace hincapié de la dureza tumoral y su crecimiento infiltrativo. En el Papiro de Ebers, realizado con posterioridad (1500 a.C.), se describe por primera vez el cáncer con metástasis axilar. En esta época se realiza la extirpación del tumor con un objeto cortante o la simple cauterización (1,2).

Hipócrates (2) (460-377 a.C.), en sus escritos proporciona el término carcinoma a la enfermedad tumoral, causada como consecuencia del desorden entre la bilis negra, la bilis amarilla, y la flema (teoría humoral). Describe también la enfermedad mamaria tumoral diseminada. Asimismo, achaca el origen del cáncer mamario, al cese de la menstruación, y propugna no tratar los cánceres de mama ocultos (no ulcerados) porque se acelera la muerte de las enfermas, y solo recomienda extirpar los tumores ulcerados (2).

Celso (25 a.C.-45 d.C.), nos ofrece la primera descripción clínica del cáncer de mama. Establece que sólo los tumores que ocupan menos de la mitad de la glándula mamaria deben ser extirpados. Leónidas, médico griego del siglo I, es considerado el autor del primer procedimiento quirúrgico reglado para tratar el cáncer mamario. Su método consiste en practicar una incisión en tejido sano, que cauteriza a continuación (2).

Galeno (121-201), en el siglo II, consolida la importancia de la bilis negra de Hipócrates y adopta su teoría del humoralismo. Establece que el cáncer de mama escirro es causado por una acumulación del "humor espeso y lento", y aconseja tratamientos locales con belladona u óxido de zinc en los casos ulcerados y vitriolo azul en los ocultos. Sin embargo, si el tumor es voluminoso, lo único indicado es la cirugía; que se lleva a cabo de forma amplia, cauterizando los vasos. No obstante, antes de cauterizar, deja sangrar las heridas para expulsar la parte espesa de la sangre, que según la época, es la causante del cáncer. La mayor parte de los postulados de Galeno, permanecieron en vigor hasta el siglo XVI, ya que la medicina antigua no generó ninguna contribución original posterior (2).

Con el renacimiento, el cauterio pierde progresivamente protagonismo, a favor del instrumento cortante. En el siglo XVI, Andrés Vesalio (1514-1564) realiza la extirpación del seno afecto y controla la hemorragia mediante ligaduras. Gracias a sus trabajos anatómicos sobre la glándula mamaria, la cirugía del cáncer de mama se revitaliza (1).

Ambrosio Pare (1510-1590) ofrece una detallada descripción clínica del cáncer de mama y utiliza también la ligadura vascular en cirugía. En la misma época, Fabricio Hildano (1560-1654), famoso cirujano alemán, propone que el cáncer de mama se origina en la leche coagulada dentro de la glándula mamaria. Fabricio de Aquapendente (1590-1619), es el primer cirujano que recomienda extirpar las adenopatías axilares en un tiempo, junto con la resección del tumor primario (2).

Esculeto (1595-1645), cirujano alemán de la época de Renacimiento, nos presenta una técnica quirúrgica mediante ligaduras gruesas a través de la base de la mama para realizar su tracción y así evitar la hemorragia. Falopio (1523-1562), en la misma época, describe el tumor escirro como una lesión relativamente benigna causada por una acumulación de "humor espeso y lento". Para este autor, la presencia de sangre durante la intervención, condiciona una evolución ominosa a la enfermedad tumoral mamaria (3).

En esta época, se piensa que la mastectomía parcial en casos de cáncer de mama, no solo es inútil, sino que acelera la invasión tumoral en el tejido circundante. Pese a la falta de anestesia (que se descubrirá bastantes años más tarde), pronto se descubren métodos agresivos para eliminar por completo el tumor maligno. Bart-helemy Carbol, es el primer cirujano que extirpa el músculo pectoral mayor junto con la mama enferma. A principios del siglo XVII, Marco Aurelio Severino (1580-1634) practica una mastectomía radical, con extirpación de los ganglios linfáticos axilares. En esta época, se intuye que los ganglios axilares son los primeros órganos en afectarse por la diseminación de la enfermedad (3).

A principios del siglo XVIII comienza la Era de la Ilustración; época en que los cirujanos se hacen más científicos. Muchos de ellos consiguen el título de médico y se separan de los barberos, que eran los que practicaban la cirugía de forma empírica hasta ese momento. En 1680 Silvio establece la teoría linfógena de la posible diseminación tumoral. La linfa agria o ácida es la causante del cáncer de mama; este postulado, será potenciado por la escuela francesa. Aparece la teoría de un posible "elemento hereditario" que puede ser el causante del cáncer. A su vez, también se sospecha que el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres nulíparas. En esta misma época, se desarrolla la idea de que el tumor mamario se puede diseminar por los vasos sanguíneos y linfáticos hacia los ganglios axilares, los pulmones, el cerebro, y los

huesos. Esta afectación a distancia del tumor primario, la denomina por primera vez metástasis, Françoise Le Dran (1685-1770) en 1757 (2).

Angelo Nannoni (1715-1790), médico florentino, publicó en 1746 un libro sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, recomendaba la intervención inmediata, así como extirpar el tumor con un margen amplio, junto con el pectoral mayor, y los ganglios linfáticos axilares próximos (1).

Jean-Louis Petit (1674-1760), primer presidente de la academia médica francesa, fue el que más influyó en la evolución técnica de las intervenciones mamarias. En su notable *"Tratado de las enfermedades y las operaciones quirúrgicas"* establece el criterio de que el origen del cáncer de mama está en los ganglios axilares, por lo que la mama, el músculo pectoral mayor, y los ganglios axilares, deben ser extirpados en todos los casos. Estas premisas, serán en realidad, el precedente y la base de la mastectomía radical clásica, diseñada por el cirujano americano William Halsted (1852-1922) un siglo después, cuya técnica quirúrgica llegará hasta nuestros días (1).

A comienzos de la Edad Moderna, ya en pleno siglo XIX, el antiguo humoralismo es abandonado gradualmente a favor de los estudios anatómicos. París es el centro de atracción de médicos y estudiantes de toda Europa y, se empieza a desarrollar una medicina más anatómica. Durante esta época aparece la teoría terapéutica divulgada por Young (1811-1870) que trata los cánceres mamarios mediante técnicas de compresión continua. Este tratamiento fue muy popular porque evitaba complicaciones como la hemorragia y las infecciones graves; aunque, como es natural, no impedía la progresión de la enfermedad. Amott, diseña un corsé con un balón de aire para comprimir la mama enferma. Velpeau (1795-1867) en 1854, confecciona la primera gran monografía francesa sobre las enfermedades mamarias, donde introduce el término de "carcinoma en coraza" y, ayudado por los más nuevos y precisos microscopios, distingue tres tipos de cáncer de mama: el escirro, el encefaloide, y el fibroplástico (2).

En la segunda mitad del siglo XIX aparecen nuevos conocimientos sobre el cáncer de mama. Carl Von Rokitsansky (1804-1878) propone la "Teoría del Blastema": la albúmina, que es un componente sanguíneo, cuando se altera, puede causar cambios locales en la mama, que pueden conducir al desarrollo del cáncer. Rudolf Virchow (1821-1902), en 1860, aplica los conceptos celulares al estudio de la histología tumoral y su patogenia, y concluye que el crecimiento de los tejidos se realiza por división de células preexistentes, y que el origen de todos los tumores malignos se debe a cambios heterólogos del tejido conectivo. Müller (1890-1967) realiza el primer estudio histopatológico de los tumores, descubre que las células malignas pueden circular por el torrente sanguíneo para fijarse en otros órganos y allí crecer de forma independiente (2).

Hasta finales del siglo XIX los resultados en el tratamiento del cáncer de mama son muy negativos, con un alto índice de complicaciones y de mortalidad. En 1879 la clínica vienesa dirigida por Theodor Billroth (1829-1894) es considerada el centro mundial de la cirugía. Este autor, clasifica los cánceres mamarios en cuatro tipos: medular, simple, escirro y coloide, y relaciona el tipo histológico con la evolución clínica. Inicia sus estudios de patología quirúrgica con el concepto de que el cáncer de mama puede ser diagnosticado desde el punto de vista patológico con seguridad, y propone la mastectomía simple, con la extirpación de los ganglios linfáticos, sólo cuando están aumentados de tamaño (1).

Durante muchas décadas, se pensó que el cáncer de mama tenía un comportamiento loco-regional: la enfermedad progresaba desde el tumor inicial con invasión progresiva hacia los ganglios linfáticos axilares; y a partir de ahí, se podía diseminar al resto del organismo. Esta fue la teoría "mecanicista" de Halsted, aceptada durante muchos años, y que motivó, por tanto, la agresividad quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama, de forma independiente a su estadio clínico. William Halsted, introdujo la mastectomía radical en Estados Unidos en 1894, aunque casi todos sus casos fueron de tumores ya avanzados que exigían una resección amplia. La

mastectomía radical de Halsted conllevaba la extirpación inicialmente del músculo pectoral mayor, pero poco después pasaba a extirpar ambos pectorales, vaciando la axila, incluso la fosa supraclavicular y subclavicular. Sus resultados fueron muy superiores a todos los obtenidos hasta el momento, con una importante disminución de la mortalidad, por lo que la mastectomía radical se convirtió en la operación habitual para el tratamiento del cáncer de mama hasta bien entrado el siglo XX, siendo el tratamiento de elección durante más de 50 años (1).

Los trabajos de Handley, aconsejan el tratamiento de los ganglios linfáticos de la mamaria interna, se describen las mastectomías ampliadas a la cadena de la mamaria interna propuestas por Margottini en 1949, y Urban en 1952. Las técnicas de resección suprarradicales diseñadas por Wangesteen en 1949 y Veronesi en 1967, que añaden la extirpación de los ganglios supraclaviculares y mediastínicos, y, todavía más mutilante, la amputación interescapulomanotorácica de Prudente, son ejemplos de la mayor radicalidad de la cirugía mamaria de la primera mitad del siglo XX, en un intento de aumentar el número de curaciones.

En los años 1930 y 1960 se inician técnicas quirúrgicas más conservadoras, alentadas por cirujanos como Patey (1930) y Madden (1965). Se respetan, en ocasiones, los dos músculos pectorales consiguiéndose, en esta situación, condiciones cosméticas más aceptables. Los resultados pronósticos de la enfermedad no empeoran respecto a técnicas más radicales. También acontece en esta época otro hecho importante: se comienza a seleccionar pacientes para la cirugía; se establece, por un lado contraindicaciones absolutas para la mastectomía, y por otro, la realización de la triple biopsia, descrita por Haagensen en 1943: biopsia de la mama, biopsia del vértice de la axila, y biopsia del primer espacio intercostal de la cadena mamaria interna; si alguna de estas dos últimas eran positivas, el caso se consideraba no quirúrgico (2).

Pero la auténtica revolución de la cirugía del cáncer de mama se produce en la década de los años 1960 y 1970. Nuevos estudios de biología molecular y la

introducción de nuevas especialidades, como la oncología en la década de los años 50 y la radioterapia a principios de siglo, dan un nuevo giro en el manejo de esta enfermedad (2).

Los estudios prospectivos y aleatorizados de Hayward, Sarrazin, y Veronesi, en los años 70, demuestran que la mastectomía parcial (tratamiento conservador) con disección axilar seguida de radioterapia posterior sobre la mama remanente, consigue iguales resultados que la cirugía radical. Estas observaciones, dan el respaldo científico a este tratamiento, hoy en día aceptado para el manejo del cáncer de mama. No obstante, a pesar de aceptar este tratamiento conservador, existen diferentes criterios a la hora de aplicarlo; (teniendo en cuenta la relación que existe entre el tamaño del tumor y el tamaño de la mama), así como a la hora de elegir la técnica de elección en la extirpación de los ganglios axilares (extirpación de los tres niveles de Berg, extirpación de los niveles I y II únicamente, o muestreo axilar). En esta década también comienza el desarrollo de las terapias hormonales. Se observa que los estrógenos aceleran el crecimiento de aquellos tumores que son estrógeno-dependientes. Se concluye en estos años que el cáncer de mama es con toda probabilidad una enfermedad sistémica de entrada, y como tal, debe ser tratada desde una esfera multidisciplinaria. Se inicia así la época de la cirugía conservadora, de la mano de los doctores. Fisher, Spittaler, Veronesi y Salvadori, entre otros. Se extirpa el tumor mamario junto a una porción de tejido glandular sano de "seguridad". El resto de la mama deberá ser tratada con radioterapia, y el componente "sistémico" de la enfermedad, con poliquimioterapia (2).

¿Qué sucedía desde entonces, con respecto a la disección axilar? Cualquier tumor de mama infiltrante e independiente de su tamaño, llevaba implícita una disección axilar completa. Por tanto, el manejo quirúrgico de la axila apenas había tenido modificaciones desde que Girolano Fabricio, en el siglo XVII extirpara por primera vez, ganglios axilares afectados por la enfermedad (2).

En la actualidad, y gracias a los métodos de screening mamario, con progresos en la técnica de las mamografías, su aplicación en campañas de detección, así como una mayor información por parte de las autoridades sanitarias y una mayor sensibilización por parte de la mujer, el diagnóstico del cáncer de mama es cada vez más precoz. Esto ha conllevado a una disminución del tamaño tumoral, permitiendo realizar un mayor número de intervenciones quirúrgicas más conservadoras, así como a una correlativa disminución de la afectación axilar por la enfermedad. Por tanto, si esto es así, se estaría realizando un número de linfadenectomías innecesarias con la consiguiente morbilidad: parestias, parestesias, linforrea y linfedema crónico (1, 2, 3). La situación que podría mitigar esta problemática, sería poder evaluar aquellas pacientes con posible afectación axilar de aquellas que no la presentan, y realizar por tanto, una linfadenectomía selectiva (2).

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado, lo que representa más de un millón de casos cada año. También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En los Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer más común de la hembra, la segunda causa más común de muerte por cáncer en las mujeres, y la principal causa de muerte en mujeres de entre 20 a 59 años (4).

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo con más de 1.384.000 casos detectados en 2008. Las tasas de incidencia más altas se registran en América del Norte, Australia / Nueva Zelanda, y en el oeste y el norte de Europa, y la más baja en Asia y en el África subsahariana. Estas diferencias internacionales están probablemente relacionados con cambios en la sociedad como consecuencia de la industrialización (por ejemplo, los cambios en la ingesta de grasas, el peso corporal, la edad de la menarquia, y / o en lactancia, y los patrones reproductivos, tales como un menor número de embarazos y la edad después del

primer parto). Los estudios de los patrones de migración a los EE.UU. están en consonancia con la importancia de los cambios culturales y / o ambientales. En general, las tasas de incidencia de cáncer de mama son mayores en los inmigrantes de segunda generación y el nuevo aumento de los inmigrantes de tercera y cuarta generación (4).

En los EE.UU., el cáncer de mama representa más de 230.000 casos al año y es responsable de más de 40.000 muertes. Las tasas de incidencia de la disminución de 1999 a 2007 en un 1,8 por ciento por año. Es probable que dos factores han contribuido a ello: la interrupción de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y la saturación / estabilización de las tasas de mamografía. De estos factores, la interrupción de la terapia de reemplazo hormonal probablemente ha tenido un mayor efecto. Esto se demostró en un informe de la Iniciativa de Salud de las Mujeres, donde se observó una rápida disminución de la incidencia de cáncer de mama en los participantes del ensayo después de la suspensión de la TRH. La interrupción de la TRH no fue acompañada por cambios en la utilización mamográfica, lo que sugiere que este último no jugó un papel en la disminución de las tasas de incidencia (4).

FACTORES DE RIESGO.

Múltiples factores están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama. Estos incluyen:

- Edad y sexo
- Raza y etnicidad
- Enfermedad mamaria benigna
- Antecedentes personales de cáncer de mama
- Factores reproductivos y hormonales
- Antecedentes familiares y factores genéticos
- La exposición a la radiación ionizante
- Factores ambientales y de estilo de vida

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

En los países con programas de cribado de cáncer de mama establecido, la mayoría de los pacientes se presentan debido a una mamografía anormal. Sin embargo, hasta un 15 por ciento de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una masa en la mama que no es detectado en la mamografía (mamografía enfermedad oculta), y otro 30 por ciento en la actualidad con una masa en la mama, en el intervalo entre mamografías (cánceres de intervalo). Además, las mujeres no tienen acceso a las mamografías y las mujeres jóvenes menores de 40 años que no pueden ser sometidos a las mamografías de rutina pueden presentar un seno o masa axilar con o sin cambios en la piel. Las características "clásicas" de una lesión cancerosa incluyen una lesión dura, inmóvil, única dominante, con bordes irregulares. Sin embargo, estas características no pueden distinguir confiablemente una benigna de un tumor maligno (4).

Los signos de la enfermedad locorregional más avanzados incluyen adenopatía axilar (lo que sugiere la enfermedad loco-regional), o de las pruebas cutáneas como eritema, engrosamiento o formación de hoyuelos en la piel que lo recubre (piel de naranja), lo que sugiere el cáncer de mama inflamatorio (4).

Los síntomas del cáncer de mama metastásico dependen de los órganos comprometidos, con los lugares más frecuentes de afectación es el hueso (por ejemplo, dolor de espalda o piernas), el hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia) y los pulmones (por ejemplo, falta de aliento o tos) (4).

Los hallazgos mamográficos clásicos de cáncer de mama incluyen la presencia de una masa de partes blandas y microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es una masa de tejido blando espiculado, con casi el 90 por ciento que representa un cáncer invasivo. Una discusión más detallada sobre la presentación mamográfica de cáncer de mama se trata por separado (4).

El ultrasonido de seno a menudo se utiliza para distinguir una lesión benigna frente maligno. Características ecográficas de malignidad incluyen la presencia de espículas, hipoeogenicidad, microlobulacion, calcificaciones internas, sombras, una lesión más alta que ancho, y los márgenes angulares. Una ecografía típica de cáncer de mama temprano se representa aquí (4).

La resonancia magnética (MRI) se suele utilizar para evaluar a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Aunque casi todos los cánceres de mama invasivos mejoran el gadolinio. La RM con contraste, la RM no es lo suficientemente específica para obviar la necesidad de una biopsia. Características de IRM de cáncer de mama incluyen márgenes irregulares o espículas, mejora rimlike, mejora interna heterogénea, y la mejora interna de los septos. Mejora regional no mejora con contraste MRI también puede aumentar la sospecha de una lesión invasora, sobre todo si el accesorio está asociado con una lesión focal o exposiciones distribución segmental (4).

PATOLOGIA.

Hay diversos tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. Los subtipos histológicos más comunes del carcinoma de mama epitelial son:

- Carcinoma ductal infiltrante: son el tipo más común de cáncer de mama invasivo, lo que representa del 70-80% de las lesiones invasivas. Estas lesiones se caracterizan por cordones y nidos de células con cantidades variables de formación glandular y características citológicas que van de bajo, a alto grado de malignidad (4).
- Carcinoma lobular infiltrante: comprenden aproximadamente el 8% de los cánceres de mama invasivos. Microscópicamente, que se caracterizan por células pequeñas que insidiosamente se infiltran en el estroma mamario y el tejido adiposo de forma individual y en un solo patrón (4).
- Carcinomas mixtos (ductal/lobulillar): un aspecto histológico mixto que comprende de características tanto lobular y ductal se define como un

carcinoma invasivo mixto. Estos comprenden el 7% de los cánceres de mama invasivos (4).

- Otros subtipos histológicos de cáncer de mama incluyen metaplásico, mucinoso, tubular, medular y carcinomas papilares. Juntos representan menos del 5 por ciento de los cánceres invasivos (4).

Subtipos moleculares. A base de perfiles de expresión génica, los siguientes subtipos moleculares han sido identificados:

- Subtipos luminales: Los subtipos luminales se caracterizan como luminal A y luminal B. Ellos son los subtipos más comunes de cáncer de mama y constituyen la mayoría de los cánceres de mama RE positivos. El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión de genes entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general expresan citoqueratinas 8 y 18 (4).
- HER2 neu: El subtipo HER2 neu constituye alrededor del 10 a 15 por ciento de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión de HER2 y grupos de genes de proliferación y baja expresión de los grupos de genes luminal y basal. Estos tumores suelen ser negativos para RE y RP (4).
- Subtipos basales: La mayoría de estos tumores se dividen en la categoría de los cánceres de mama triple negativo, ya que son RE, RP y HER2 negativo (4).

EVALUACIÓN DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD.

Los estudios de imagen y un examen clínico de los senos no pueden establecer un diagnóstico de cáncer. En su lugar, identificar a los pacientes que requieren una evaluación adicional, ya sea con imágenes de seguimiento o biopsia. El diagnóstico de cáncer de mama requiere la obtención de una muestra de tejido y estudio de patológica, radiología, y la correlación clínica (también conocida como la prueba triple):

- Las mujeres que se presentan con hallazgos radiológicos anormales sólo deben someterse a una biopsia guiada por mamografía (biopsia estereotáctica o la biopsia de mama localización con alambre), ultrasonido o resonancia magnética de mama.

- Las mujeres que se presentan con una masa de mama deben someterse a una punción con aguja fina o biopsia con aguja gruesa.
- Además de una biopsia de la mama, las mujeres que presentan signos de cáncer de mama inflamatorio (por ejemplo, de progresión rápida, sensible, firme y mamario agrandado con engrosamiento de la piel subyacente) requieren dos biopsias de piel de espesor total. La presencia de invasión linfática dérmica es patognomónico de cáncer de mama inflamatorio (4).

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de cáncer de mama se define por la presencia de células malignas epiteliales (carcinoma). Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial del cáncer de mama varía en función del modo de presentación. Para los pacientes que se presentan con una masa mamaria quística o sólida, el diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas y malignas. Una discusión adicional del diagnóstico diferencial de la masa en la mama está cubierta por separado (4).

Imagen. El diagnóstico diferencial de cáncer de mama sobre la base de formación de imágenes anormal es guiado por la imagen del pecho de informes y el sistema de datos del sistema (BI-RADS), sobre la base de la probabilidad relativa de un diagnóstico normal, benigno o malignos. El sistema BI- RADS se utiliza para ayudar a la interpretación de la mamografía, ecografía y resonancia magnética de mama (4).

Patología. Para las mujeres que se someten a una biopsia, el diagnóstico diferencial anatomopatológico debe incluir otras lesiones de mama más allá del cáncer de mama invasivo. Dada la heterogeneidad de la presentación y las características patológicas del cáncer de mama invasivo, experiencia en patología de mama a menudo se requiere para distinguir el carcinoma invasivo de otras lesiones mamarias. Lesiones mamarias que se deben considerar en la revisión de la patología son:

- Carcinoma ductal in situ (DCIS) representa un grupo heterogéneo de lesiones pre-cancerosas confinadas a los conductos y los lobulillos mamarios y es

potencialmente una lesión precursora de cáncer de mama invasivo. Carcinoma ductal in situ se caracteriza por el tamaño de la lesión, grado nuclear, la presencia y la extensión de la necrosis de comedón, y patrón arquitectónico.

- Cáncer de mama microinvasor (o DCIS con microinvasión) se presenta típicamente como una masa palpable. En el examen patológico, es un carcinoma invasivo de la mama donde el foco más grande es no más de 1 mm. Se tiende a estar asociado con carcinoma ductal in situ de alto grado y de tipo comedo necrosis.
- Lesiones benignas de la mama, que se pueden clasificar como no proliferativa, proliferativa sin atipia, o proliferativa con atipia. Una discusión adicional de la enfermedad benigna de la mama está cubierta por separado.

Otros tipos de cáncer de mama. Estos tumores son raros sarcoma, enfermedad de Paget, tumor phyllodes, y el linfoma. Una biopsia se requiere para distinguir estos tumores de cáncer de mama primario (4).

- Sarcoma de mama: sarcomas de mama son tumores raros, histológicamente homogéneos que surgen del tejido conectivo de la mama. Pueden surgir de novo, después de la radioterapia, o en el contexto de linfedema.
- Enfermedad de Paget: se presenta típicamente como una lesión primaria escamosa, vesicular o lesión ulcerada que comienza en el pezón y se extiende a la areola. Más del 80 por ciento de los casos se asocia a un cáncer de mama subyacente y son generalmente HER2 positivo.
- Los tumores Phyllodes: son los tumores de mama fibroepiteliales poco frecuentes que pueden comportarse de manera variable y se clasifican como benignos, borderline o malignos basándose en criterios histológicos (atipia celular, la actividad mitótica, los márgenes y sobre crecimiento del estroma).

- Linfoma: se presenta típicamente como una masa mamaria unilateral sin dolor en una mujer mayor. La gran mayoría son los linfomas no - Hodgkin, más comúnmente de linaje de células B (4).

EVALUACIÓN POST- DIAGNÓSTICO.

Si se detecta cáncer, el tumor de mama requiere una evaluación adicional para el estado de los receptores de cáncer de mama. Además, los pacientes deben continuar con una puesta en escena adecuada labor en marcha para determinar la extensión de la enfermedad. Las mujeres que presentan signos o síntomas de cáncer de mama metastásico deben someterse a pruebas adicionales de imágenes y, además, una biopsia de al menos una lesión metastásica para confirmar el diagnóstico de cáncer de mama metastásico.

Pruebas receptor Cáncer de mama: El cáncer de mama recién diagnosticado debe ser probado por el estrógeno (RE) y progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Esta información es crítica tanto para fines de pronóstico y terapéutico (4).

RE y RP: ER y PR son factores pronósticos del cáncer de mama invasivo, sobre todo en los primeros cinco años después del diagnóstico inicial. Además, los pacientes que son RE y / o RP positivo son candidatos para la terapia endocrina como tratamiento neoadyuvante o adyuvante. RE positivo se define mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) para RE y RP en más de un uno por ciento de las células tumorales.

HER2: Sobreexpresión de HER2 está presente en el 20 por ciento de los pacientes y predice los que se beneficiarán de la terapia dirigida al HER2. La sobreexpresión de HER2 se detecta mediante tinción uniforme intensa membrana de > 30 por ciento de las células tumorales invasoras (IHC 3 +) o la presencia de amplificación del gen HER2 por fluorescencia de hibridación in situ (FISH) se define

como una relación de HER2/CEP17 (sonda centromérica a cromosoma 17) Relación de ≥ 2 (4).

Frecuencia de los subtipos. El cáncer de mama se puede caracterizar en diferentes subtipos en función de si son o no expresan RE, RP y HER2. Las proporciones de los cánceres de mama con diferentes fenotipos receptores se evaluaron en un estudio de 61.309 casos diagnosticados entre 1999 y 2004:

- receptores hormonales (RE y / o RP) cánceres positivos constituían la mayoría de los casos (n = 48.851 casos, 80 por ciento).
- HER2 se sobre expresa en el 23 por ciento (n = 13 921). De éstos, 67 y 32 por ciento eran receptores hormonales positivos y negativos, respectivamente.
- RE, RP y HER2 negativo (triple negativo) comprenden el 13 por ciento (n = 8022).

Sin embargo, la frecuencia de los subtipos también varía según la raza. A modo de ejemplo, en el Estudio de Cáncer de Mama de Carolina, en comparación con las mujeres blancas (n = 631), las mujeres afroamericanas (n = 518) eran menos propensos a tener receptores hormonales (RE/RP) positivos, enfermedad HER2 negativo (48 frente 64 por ciento, respectivamente) y más probabilidades de tener la enfermedad negativa RE/RP/HER2 (22 frente a 11 por ciento, respectivamente) (4).

Papel de las imágenes: Para las mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado, se reserva imágenes para la enfermedad avanzada o metastásica para las siguientes indicaciones:

- Para los pacientes con dolor óseo localizado o una fosfatasa alcalina elevada, se obtiene una gammagrafía ósea. Si la gammagrafía ósea es warrants sospecha clínica negativos y evaluación, una resonancia magnética se debe realizar localmente el área sintomática.
- Para los pacientes con pruebas anormales de la función hepática, la fosfatasa alcalina elevada, dolor abdominal, o un examen pélvico o abdominal anormal, se

obtiene una tomografía computarizada (TC) del abdomen. Ecografía abdominal IRM o sería alternativas razonables como lo haría PET -CT.

- Para los pacientes que se presentan con quejas pulmonares (por ejemplo, tos o hemoptisis), se obtiene una tomografía computarizada del tórax, aunque la radiografía de tórax sería una alternativa razonable (4).

Este enfoque es coherente con las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer y se basa en varios estudios que han demostrado amplia imágenes poco se dio para la mayoría de los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. En uno de los informes más importantes, 516 pacientes consecutivos atendidos en una institución para el cáncer de mama recién diagnosticado Se evaluaron retrospectivamente para determinar el impacto de la puesta en escena. Los principales hallazgos fueron:

- La gammagrafía ósea detecta metástasis óseas en 26 de 412 pacientes (6 por ciento). La prevalencia de una gammagrafía ósea positiva para las mujeres con pre - formación de imágenes en estadio I, II, III y cáncer de mama fue de 5, 6, y 14 por ciento respectivamente.
- ecografía hepática detectó metástasis hepáticas en 3 de los 412 pacientes (0,7 por ciento). Ninguno de los pacientes con estadio I o II del cáncer de mama tenían metástasis hepáticas. Para los pacientes con cáncer de mama en estadio III, la prevalencia de una ecografía hepática positivo fue del 6 por ciento.
- Radiografía de tórax detecta metástasis pulmonares en 4 de 428 pacientes (0,9 por ciento). Ninguno de los pacientes con cáncer de mama en estadio I o II tenían metástasis pulmonares. La prevalencia de pecho positivo de rayos X en las mujeres con enfermedad en estadio III fue del 7 por ciento (4).

Emisión de pruebas de barrido de positrones (PET) no está indicado en mujeres con etapa temprana, aparentemente I o II de cáncer de mama y los que tienen cáncer de mama en estadio III operable. Sin embargo, es una prueba razonable realizar a nuevas conclusiones trabajar -up sospechosos o equívocos en TC o IRM y para las mujeres con enfermedad localmente avanzada (4).

El cáncer de mama se clasifica por etapas el uso del American Joint Committee on Cancer y la Unión Internacional contra el Cáncer (AJCC - UICC) sistema de clasificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM) (tabla 1). En el sistema TNM, los pacientes se les asignan un estadio clínico (cTNM) antes de la operación. Después de la cirugía, se determina el estadio patológico (pTNM). Para los pacientes que se someten a tratamiento neoadyuvante, el estadio patológico final se designa con la letra y (ypTNM) (4).

Tumor Primario. Estadío clínico del tumor (T) se evaluó mediante el examen clínico y / o imágenes. Mientras que la mayoría de los cánceres de mama se asocia con resultados anormales mamografía, ultrasonido de mama (EE.UU.) y / o resonancia magnética (RM) puede ser necesaria para evaluar con precisión el tamaño del tumor, sobre todo en pacientes que se presentan con una masa en la mama que no se identifica en la mamografía (4).

Los ganglios linfáticos. El estado de los ganglios linfáticos regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama en etapa temprana. El examen físico no es ni un método sensible ni fiable para determinar el estado de los ganglios linfáticos axilares porque los ganglios linfáticos metastásicos a menudo no son los ganglios linfáticos palpables y reactiva pueden confundirse con metástasis . El valor predictivo positivo de la palpación clínica varía desde 61 hasta 84 por ciento, mientras que el valor predictivo negativo es de sólo 50 a 60 por ciento (4).

Metástasis. La mayoría de los pacientes que presentan cáncer de mama tienen enfermedad confinada a la mama (estadio I y II) con ninguna o limitada (es decir, menos de tres) nodos implicados. Para estos pacientes, no nos organizamos rutinariamente a los pacientes en la ausencia de signos o síntomas sospechosos de la enfermedad metastásica. Nosotros restringimos una elaboración a los pacientes que se presentan con localmente avanzado (T3 o superior, N2 o N3, M0) o el cáncer de mama

inflamatorio, y los que tienen signos o síntomas sospechosos de la enfermedad metastásica (4).

En los últimos años, la cirugía para el cáncer primario de mama ha experimentado un cambio notable de mastectomías anatómicas radicales a procedimientos para conservar la mama. La cirugía de los ganglios linfáticos axilares también está cambiando significativamente de un vaciamiento axilar nivel III a una biopsia de ganglio centinela más conservadora. Aunque la disección de ganglios linfáticos axilares además de proporcionar control regional proporciona información importante de estadificación y pronóstica en la que está previsto el tratamiento sistémico. Aunque la disección de ganglios linfáticos axilares es el abordaje quirúrgico estándar para el manejo quirúrgico de los pacientes con carcinoma invasivo de mama se expone a un gran número de pacientes, sobre todo aquellas que tienen cáncer de mama con nodo clínicamente negativo a una morbilidad innecesaria de seroma, movilidad del brazo, restricción de las articulaciones del hombro, parestesia y linfedema (5).

Durante un siglo, la disección axilar ha sido un componente obligatorio del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Sin embargo, en la última década, la observación de que la disección a menudo revela ganglios linfáticos no implicados, debido al hecho de que los carcinomas de mama primarios se tratan mucho antes que en el pasado, ha llevado a la búsqueda de una prueba preoperatoria para identificar a los pacientes para quienes la disección axilar puede ser evitada. Si bien los procedimientos de imágenes son, en la actualidad, todavía no efectivos para hacer el diagnóstico preoperatorio de metástasis en los ganglios linfáticos axilares, la técnica de la biopsia del ganglio centinela ha mostrado resultados favorables. Este procedimiento, que se está adoptando en gran escala por parte de la mayoría de los centros ha sido reconocido como efectivo, ante los miembros de la conferencia de consenso de 2001 (6).

El sistema linfático se extiende por todo el organismo en forma de red, iniciándose a nivel de la unidad microcirculatoria con los denominados capilares

linfáticos. Estos vasos, interconexionados entre sí, confluyen en los llamados colectores prenodales. Varios de estos colectores se dirigen y drenan en estaciones linfáticas o ganglios linfáticos. De éstos sale un vaso eferente, denominado colector postnodal. Estos vasos postnodales desembocan en los troncos linfáticos, y éstos a su vez, en los conductos linfáticos, que alcanzan el torrente circulatorio a nivel de los troncos venosos del cuello (7).

Las interconexiones entre los vasos linfáticos son muy frecuentes en su origen, y forman unas estructuras en forma de red que se tubulizan de forma independiente a medida que aumenta el tamaño del linfático. Son muy raras las conexiones entre los linfáticos superficiales y profundos (7).

Por el sistema linfático circula la linfa, fluido de características bioquímicas similares a la sangre, pero a diferencia de la misma, en la linfa no existen glóbulos rojos. Si analizamos la población celular del líquido linfático encontramos que los leucocitos están en una cantidad similar. La linfa que sale de los ganglios linfáticos se compone principalmente de linfocitos y monocitos. Los vasos linfáticos constituyen una red unida desde el punto de vista anatómico, pero independiente desde el punto de vista fisiológico (7).

A diferencia de la sangre, la linfa solo circula en una dirección: desde los órganos al corazón. La linfa sigue esta dirección centrípeta gracias a las válvulas que poseen los vasos linfáticos, que impiden en un organismo sano el reflujo de un órgano a otro. Así pues, el sistema linfático está formado por capilares, colectores pre-nodales, ganglios, y, colectores post-nodales que forman los troncos linfáticos, los que a su vez se fusionan para formar los conductos linfáticos. Por todas estas estructuras circula la linfa (7).

ANATOMÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático se extiende por todo el organismo en forma de red, iniciándose a nivel de la unidad microcirculatoria con los denominados capilares linfáticos. Estos vasos, interconexionados entre sí, confluyen en los llamados colectores pre nodales. Varios de estos colectores se dirigen y drenan en estaciones linfáticas o ganglios linfáticos. De éstos sale un vaso eferente, denominado colector pos nodal. Estos vasos pos nodales desembocan en los troncos linfáticos, y éstos a su vez, en los conductos linfáticos, que alcanzan el torrente circulatorio a nivel de los troncos venosos del cuello. Las interconexiones entre los vasos linfáticos son muy frecuentes en su origen, y forman unas estructuras en forma de red que se tubulizan de forma independiente a medida que aumenta el tamaño del linfático. Son muy raras las conexiones entre los linfáticos superficiales y profundos (8).

Por el sistema linfático circula la linfa; fluido de características bioquímicas similares a la sangre, pero a diferencia de la misma, en la linfa no existen glóbulos rojos. Si analizamos la población celular del líquido linfático encontramos que los leucocitos están en una cantidad similar. La linfa que sale de los ganglios linfáticos se compone principalmente de linfocitos y monocitos. Los vasos linfáticos constituyen una red unida desde el punto de vista anatómico, pero independiente desde el punto de vista fisiológico. A diferencia de la sangre, la linfa solo circula en una dirección: desde los órganos al corazón. La linfa sigue esta dirección centrípeta gracias a las válvulas que poseen los vasos linfáticos, que impiden en un organismo sano el reflujo de un órgano a otro. Así pues, el sistema linfático está formado por capilares, colectores pre nodales, ganglios, y, colectores pos nodales que forman los troncos linfáticos, los que a su vez se fusionan para formar los conductos linfáticos. Por todas estas estructuras circula la linfa. A continuación pasaremos a detallar cada una de ellas (8):

Capilares linfáticos. También llamados linfáticos iniciales. Los capilares linfáticos forman redes dentro del espacio intersticial en forma de dedos de guante, originándose como un fondo de saco para unirse posteriormente y formar los colectores linfáticos. Se

inician en la unidad microcirculatoria, es decir, donde se ponen en contacto el capilar arterial y el intersticio. Su luz es más ancha que la de los capilares sanguíneos, su longitud es de 0,5 milímetros, y su diámetro es de 15 a 75 micras. Los capilares linfáticos tienen una estructura similar a los capilares sanguíneos: están tapizados de células endoteliales que dejan un espacio por donde el tejido conjuntivo intersticial y la luz del capilar linfático están en contacto. Las células endoteliales están unidas por unas zonas de la membrana citoplasmática llamadas "complejos de unión". Estas zonas, que dependen de su grado de cohesión, pueden ser uniones cerradas, con aperturas estrechas, o bien abiertas. Estas uniones son primordiales en la funcionalidad de los capilares linfáticos. Alrededor de las células endoteliales existe una membrana basal que, a nivel de los capilares linfáticos, es muy fina y discontinua. Las células están unidas al tejido conectivo por pequeñas fibrillas que parecen prolongaciones de las proteínas plasmáticas llamadas filamento de ligadura o anclaje. En ocasiones son más grandes y tubulares. Estas fibrillas permiten la dilatación de los capilares linfáticos manteniéndolos abiertos en contra de la presión hidrostática en casos de edema. Estas fibrillas transmiten el movimiento de los tejidos a las células, por lo que el aumento de la presión de los tejidos por el edema abre más los capilares linfáticos. Esto se ha observado al inyectar hialuronidasa, que destruye los capilares y los cierra (8).

Colectores linfáticos prenodales. Se encargan de transportar la linfa desde los capilares hasta los ganglios. En ellos las paredes están más estructuradas, la membrana basal está más desarrollada y aparecen las válvulas. La primera válvula está situada donde se inicia el colector. Las uniones intercelulares se hacen más juntas y más impermeables a moléculas de gran tamaño. Son permeables al agua y a pequeñas moléculas. Su estructura es similar a las venas del mismo tamaño, pero con una pared más fina, pudiendo distinguir 3 capas distintas:

- La íntima, formada por un endotelio, una membrana basal, y una capa de tejido subendotelial. Es muy característica la presencia de válvulas, formadas por un repliegue del endotelio con un eje conjuntivo. Las válvulas son más numerosas y cercanas que las venosas. En los espacios intervalvulares los linfáticos están

dilatados dando un aspecto nudoso. Las válvulas son semilunares y se colocan por pares a la misma altura. A medida que aumenta el tamaño del colector disminuye el número de válvulas y el espacio intervalvular aumenta.

- La media o muscular, con células musculares en disposición helicoidal.
- La adventicia, con fibras colágenas y elásticas. En ella existen vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

Estos colectores a nivel de las extremidades constituyen dos grandes sistemas: *superficial o supraponeurótico* y *profundo o subaponeurótico*. Unos y otros se adosan ordinariamente a las venas correspondientes, y llevan por lo general, un trayecto rectilíneo (8).

Ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados, de forma redondeada o arriñonada, que se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos repartidos por el organismo. Su tamaño es variable, no siempre son visibles a simple vista, mientras que en otras ocasiones son mucho más grandes, sobre todo cuando existe un estado séptico en la región donde drena la linfa (8).

En el cuerpo humano existen entre 500 y 1000 ganglios linfáticos. Todo vaso linfático antes de desembocar a la corriente sanguínea, debe pasar por un ganglio linfático. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio. Por el hilio salen las venas y los vasos eferentes, así como entran las arterias y nervios que se distribuyen a lo largo de las trabéculas. En general, los ganglios se reúnen formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones existen ganglios solitarios, como el ganglio pre auricular o el ganglio tibial anterior. Desde el punto de vista de su localización anatómica los podemos distinguir como: ganglios colectores, ganglios superficiales y ganglios profundos. Los superficiales están en el tejido celular subcutáneo, y los profundos por debajo de la aponeurosis (8).

Desde el punto de vista macroscópico, podemos observar en un ganglio dos zonas anatómicas:

- La corteza, que se encuentra en la periferia, donde existen numerosas células linfoides en forma de folículos linfoides (aglomeración de células linfoides contenidas en las mallas de fibras reticulares) y los senos subcapsulares y peritrabeculares. Los senos linfáticos, son espacios que reciben la linfa procedente de los colectores aferentes y la conducen a la medular.
- La medula está situada en la parte interna, donde las células se organizan en forma de cordones medulares, que conforman trabéculas que se inician en los folículos y se anastomosan entre sí. En esta capa existen también los senos medulares, que reciben la linfa de los senos subcapsulares y la dirigen a los colectores eferentes (8).

En la estructura histológica del ganglio linfático podemos distinguir:

- una cápsula fibrosa de tejido conjuntivo que rodea el ganglio
- unas trabéculas de tejido fibroso que salen de la cápsula y se unen en el hilio del ganglio
- una trama reticular, formada por fibras de reticulina, células reticulares y macrófagos
- células linfoides (linfocitos y células plasmáticas) y macrófagos libres (8).

La linfa entra por el colector prenodal y se distribuye por los sinusoides corticales y medulares en sentido central, para salir de nuevo por los vasos eferentes. Los sinusoides están recubiertos de un endotelio simple y situados entre agregados de linfocitos, que forman los folículos y cordones medulares. Dentro de los sinusoides hay fibras reticulares y macrófagos. Eventualmente pueden existir fístulas linfo-venosas a este nivel. La fisiología del ganglio linfático, la estudiaremos en el siguiente capítulo (8).

Colectores posnodales. Salen del hilio de los ganglios y se dirigen a un nuevo grupo de ganglios, o bien a los grandes troncos linfáticos. Su estructura es similar a los

colectores prenodales, con un aumento progresivo tanto de la luz como del grosor de las capas que forman su pared, sobre todo la media y la adventicia. Poseen válvulas tricuspídeas (8).

Troncos linfáticos. Drenan grandes regiones del cuerpo. Se forman a partir de la unión de diversos colectores posnodales, y a su vez forman, al fusionarse varios de ellos, los conductos linfáticos. Su estructura es trilaminar, y tienen abundantes válvulas. Al igual que los colectores, a nivel de la adventicia tienen nervios y vasos (8).

A nivel torácico los troncos linfáticos son:

- el tronco o troncos yugulares, procedentes de los ganglios cervicales profundos, que drenan los linfáticos de la cabeza y del cuello;
- el tronco o troncos subclavios, que reciben la linfa de los miembros superiores;
- el tronco o troncos mediastínicos, que drenan la cadena ganglionar de la mamaria interna, de las vísceras torácicas y de los espacios intercostales (8).

A nivel abdominal existen también tres grandes troncos:

- tronco lumbar derecho,
- tronco lumbar izquierdo, que, junto al anterior, drena los ganglios de la mitad inferior del cuerpo,
- tronco intestinal, que recoge la linfa abdominal y de las vísceras, vertiéndola al tronco lumbar izquierdo. Los troncos lumbares se unen en la cisterna de Pecquet, donde se inicia el conducto torácico (8).

Conductos linfáticos. Existen dos conductos colectores que no son simétricos: el conducto torácico y la gran vena linfática. La estructura es similar a las venas del mismo calibre, pero la media está más desarrollada y tiene más células musculares lisas dispuestas longitudinal y circularmente, predominando sobre todo las longitudinales. La adventicia está menos desarrollada, pero contiene los vasa vasorum y filetes nerviosos, como las venas (8).

Conducto torácico: Es el colector de todos los linfáticos del cuerpo excepto de los que proceden de la extremidad superior derecha, la mitad derecha de la cabeza, cuello y tórax. Se inicia a nivel de la parte superior del abdomen por fusión de los colectores linfáticos infradiafragmáticos. En su origen existe una zona ensanchada: la cisterna de Pecquet. A nivel del tórax asciende entre la aorta y la vena ácigos y, posteriormente por el lado izquierdo del esófago, desembocando, a modo de cayado en el ángulo venoso yugulo-subclavio izquierdo. Su longitud es de unos 20 a 30 centímetros, y su diámetro de 3 a 5 milímetros. No tiene válvulas excepto en su trayecto final.

Conducto linfático derecho: También llamado gran vena linfática. Se forma por la unión de los troncos yugular, subclavio y bronco-mediastínico derecho. Drena la linfa procedente del miembro superior derecho, de la mitad derecha de la cabeza, del cuello y del tórax. Está situado en la parte antero lateral de la base del cuello, delante del músculo escaleno anterior, desembocando en el ángulo venoso yugulo-subclavio derecho. Tiene un diámetro de 2 milímetros y una longitud de unos 15 a 20 centímetros. En su punto de desembocadura se observan uno o dos repliegues valvulares (8).

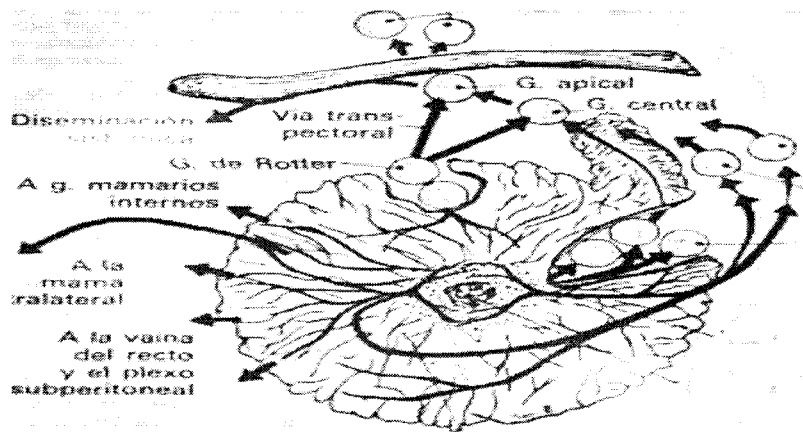
La linfa: Es el elemento líquido que circula por los vasos linfáticos, y finaliza mezclándose con la sangre a nivel de la unión de la vena yugular interna con la vena subclavia izquierda y a nivel de la confluencia de las venas subclavia y yugular interna derechas. La linfa se forma en las diferentes zonas del organismo por el paso de líquido intersticial a los capilares linfáticos. La linfa está formada por plasma y elementos formes. El 95% de estos últimos son linfocitos pequeños. El resto está formado por linfocitos medianos y por granulocitos. El plasma linfático está más diluido que el sanguíneo. Coagula, pero con más dificultad que este último. La linfa, cuando se forma, contiene pocas células, pero al pasar por los ganglios linfáticos recibe muchas células linfoides, monocitos y plasmocitos (8).

Ganglios axilares. Están situados en el tejido graso de la axila, por debajo de la aponeurosis. Su número varía de 15 a 35. Su importancia reside en que reciben la linfa

de distintos órganos: miembro superior, pared torácica, y abdominal. Los límites del drenaje linfático de la axila no son muy precisos. Hay una gran variación en la posición de los ganglios regionales. Los cirujanos identifican seis grupos ganglionares primarios (8).

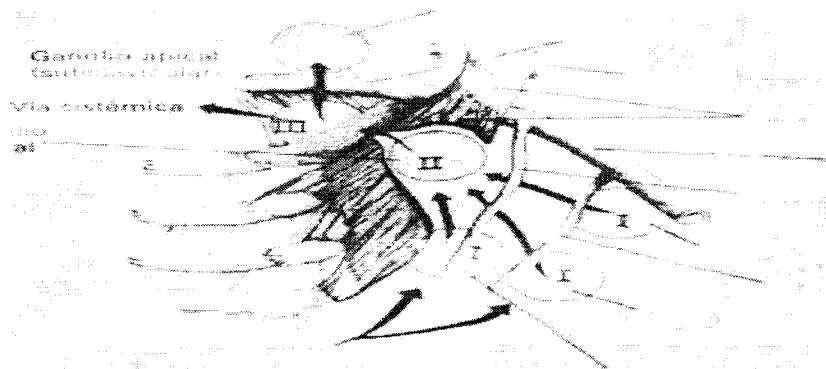
Grupos Ganglionares:

- El *grupo de la vena axilar, o grupo externo*, que consiste en cuatro a seis ganglios internos o posteriores a la vena. Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior.
- El *grupo mamario externo* (grupo anterior o pectoral), constituido por cinco o seis ganglios a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor, contiguos a los vasos torácicos externos. Este grupo recibe la mayor parte del drenaje linfático del lado externo de la mama.
- El *grupo escapular* (posterior o subescapular), formado por cinco a siete ganglios, desde la pared posterior de la axila en el borde externo de la escápula y contiguo a los vasos subescapulares. Estos ganglios reciben linfa principalmente de la parte inferior de la nuca y partes posteriores del tronco y el hombro.
- El *grupo central* consiste en tres o cuatro grupos grandes que se encuentran incluidos en la grasa de la axila detrás del músculo pectoral menor. Recibe linfa de los tres grupos anteriores, pero también puede recibir linfáticos directamente desde la mama.
- El *grupo subclavicular* (apical), constituido por seis a doce grupos ganglionares detrás y arriba del borde superior del músculo pectoral menor, recibe linfa de todos los grupos de ganglios axilares y se une con vasos eferentes de los ganglios subclaviculares para formar el *tronco subclavio*.
- El *grupo interpectoral* (de Rotter), formado por uno a cuatro ganglios interpuestos entre los músculos pectoral mayor y menor. La linfa de estos ganglios pasa directamente a los grupos central y subclavicular.



Esquema de la mama, en el que se identifica la posición de los ganglios linfáticos en relación con la glándula mamaria y se ilustran las vías de drenaje linfático (indicadas por las flechas).

Como podemos ver en la figura 11 las relaciones entre los grupos ganglionares anteriores se asignan por niveles, son los denominados niveles de Berg, que nos serán útiles principalmente a la hora de practicar la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama. Los ganglios que se localizan en la parte externa o abajo del borde inferior del pectoral menor se denominan nivel I e incluyen los grupos mamario externo, de la vena axilar y escapular. Los ganglios que se encuentran en la profundidad o detrás del pectoral menor se llaman del nivel II e incluyen el grupo central. Los ganglios que se localizan en la parte interna o arriba del borde superior del pectoral menor se consideran el nivel III e incluye el grupo de ganglios linfáticos subclavicular (8).



Esquema de los grupos mayores de ganglios linfáticos relacionados con el drenaje linfático de la mama. Los números romanos indican tres niveles o grupos de ganglios linfáticos que se definen por su localización en relación con el pectoral mayor. El nivel I incluye ganglios linfáticos situados por fuera del pectoral menor; el nivel II (ganglio central), ganglios linfáticos ubicados en la profundidad del músculo; el nivel III, ganglios linfáticos localizados en la parte interna del músculo. Las flechas indican la dirección general del flujo linfático.

COLORANTES Y RADIOTRAZADORES

Se han utilizado distintos métodos para la localización intraoperatoria del ganglio centinela, entre ellos los llamados Colorantes Vitales. Se han descrito numerosos colorantes, como el Azul de Metileno, el Verde Indocianina o el Carmín Índigo. No todos son adecuados en la cirugía del ganglio centinela, ya que algunos, como el Azul de Metileno, presentan una pobre difusión por vía linfática. Los marcadores linfáticos fidedignos deberían ser apolares, poco hidrosolubles, como el azul de isosulfán y Azul Vital (Patent-Blue-V R), que son los más empleados. Morton utilizó el azul de isosulfán (Linfazurín R) en pacientes con melanoma. En general la tasa de detección (eficacia técnica) en la biopsia del ganglio centinela que se consigue con el uso exclusivo de colorantes vitales no alcanza niveles óptimos, situándose alrededor del 85%, sin embargo esta cifra puede mejorar con un mayor aprendizaje de la técnica, tal y como describe Giuliano en sus trabajos. Por otro lado, el uso de colorantes vitales presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, dado que debe identificarse la vía linfática aferente y llegar al ganglio centinela a través de una disección amplia de tejidos, en ocasiones implica una cirugía agresiva que excede la que persigue en sí el concepto del

ganglio centinela. Por otro lado, en ocasiones durante la cirugía se requiere la inyección repetida de colorante, al menos cada 20 minutos, ya que el colorante no siempre queda bien fijado al ganglio. Giuliano afirma que el uso de una técnica combinada de colorantes y radiotrazadores es un progreso relevante en la biopsia del ganglio centinela (6,9).

La utilidad de los coloides radioactivos en la linfogramagrafía se conoce desde hace años. En 1969 Kazem y cols informan del interés de esta técnica para la visualización y el valor pronóstico del estado de los ganglios paraesternales en pacientes con cáncer de mama y, posteriormente, en 1977 Ege confirma su rendimiento en una serie amplia de pacientes, estableciendo que la técnica permite el estudio simultáneo de la función linfática y de la anatomía de regiones no accesibles por otras técnicas diagnósticas. En 1993, Krag y cols son los pioneros de esta nueva década en la utilización de trazadores isotópicos para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama. Introdujeron el uso de estas pequeñas sustancias constituidas por partículas neutras y biológicamente inertes, marcadas con ^{99m}Tc , las cuales, tras ser inyectadas en el espacio intersticial son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos, donde son atrapadas por los macrófagos por un proceso de fagocitosis que ocurre en el seno marginal (4,9).

GANGLIO CEN TINELA.

El ganglio centinela descrito por primera vez en la década de 1960 y 1970 para cáncer de parótida y cáncer de pene; el concepto se aplicó como un método de estadificación del melanoma cutáneo por Morton et al. Ellos demostraron que el estado de los ganglios centinela, con respecto a la presencia de metástasis, refleja con precisión el contenido metastásico de la vía ganglionar local. Su trabajo validó al ganglio centinela como un procedimiento de estadificación del melanoma mediante un método mínimamente invasivo. Los principios del ganglio centinela se aplicaron posteriormente al cáncer de mama temprano en la década de 1990 por los pioneros que confirmaron

que el análisis histológico enfocado de los ganglios linfáticos centinela estadifica con precisión la enfermedad (6,9).

La biopsia de ganglio centinela se basa en la hipótesis por ahora confirmada de un patrón ordenado de difusión de células tumorales linfogénicas. Los ganglios centinela linfáticos deben estar en el mayor riesgo de tener metástasis del cáncer, y si estos nodos llegar a ser negativos, los ganglios linfáticos axilares restantes son también probable que sean negativos. Idealmente, los ganglios centinela se examinan durante la cirugía de mama, y si el patólogo a continuación identifica metástasis del cáncer, por ejemplo, por análisis de la sección congelada, se puede realizar disección axilar de nodos linfáticos en la misma cirugía. La biopsia de ganglio centinela requiere una cooperación adecuada entre los departamentos de cirugía, medicina nuclear y patología. Ya que los hospitales de la comunidad no pueden estar equipados con un laboratorio de patología, la biopsia de ganglio centinela a menudo requiere también la cooperación entre hospitales (4,9).

Las biopsias de ganglio centinela son adecuadas para pacientes con cáncer de mama con tumores primarios con un tamaño máximo de 5 cm o menos (T1-2), sin lesiones múltiples, sin cirugía anterior de mama o cirugía axilar y sin signos de malignidad en los nódulos linfáticos de la axila (6).

La fiabilidad del procedimiento en estos pacientes se considera adecuadamente probada después de varios estudios de biopsia de ganglio centinela con disección axilar concomitante de nodos linfáticos: cirujanos experimentados son capaces de localizar los ganglios centinela en más del 90% de los casos, mientras que la predicción de la afectación ganglionar evaluada por biopsia de ganglio linfático se precisa en 95% (rango 84-100%) de los casos (6).

La tasa de falsos negativos se ha estimado en 3.2% (rango 0-15%), pero el seguimiento de los pacientes con ganglio centinela negativo rara vez ha detectado

metástasis axilares. Un estudio reciente mostró una tasa de falsos negativos del 9.8%, con un mayor porcentaje de pacientes con biopsia por escisión y pacientes con un tumor en el cuadrante superior externo de la mama (6).

La detección intraoperatoria del ganglio linfático centinela se logra con colorantes vitales o linfoescintigrafía ya sea sola, o mediante el uso de una combinación de ambas técnicas. Los métodos dependen del transporte del colorante vital (Azul Patente V, azul Ilosulfan o azul de metileno) y/o un nanocoloide radiactivo (por ejemplo, tecnecio-99 m en nanocoloide [nanocoloide Tc 99 m]) en la mama y los vasos linfáticos axilares. La cinética de absorción de cada agente de mapeo es diferente, pero la función de ambos es para localizar el ganglio centinela. Se cree que los nanocoloides quedan atrapados dentro de los ganglios linfáticos centinela ya sea en función de su tamaño de partícula (el diámetro hidrodinámico más grande de 50-100 nm para nanocoloide requiere un tiempo de tránsito de por lo general más de 1 h) o debido a la fagocitosis por los leucocitos que migran a y son retenidos dentro de los ganglios linfáticos de drenaje. Estos procesos de atrapamiento es improbable que sean mutuamente excluyentes, y también pueden existir otros mecanismos, pero el resultado final es la localización del nanocoloide dentro de los ganglios centinela en vez de su diseminación difusa a los nodos secundarios. En contraste, los colorantes azul patente se unen a la albúmina intersticial y son absorbidos por el tejido linfático local (4,9).

La eficiencia con la que los vasos linfáticos se convierten en canales de color azul brillante por los colorantes vitales refleja su diámetro hidrodinámico más pequeño, su capacidad para dispersar rápidamente e incluso su capacidad para progresar fácilmente a través y más allá de los ganglios centinela. Las diferentes propiedades de los nanocoloides y los colorantes vitales actúan de forma sinérgica en el ganglio centinela; la inyección de radio-isótopos entre 2 y 24 h antes de la cirugía optimiza su localización en los ganglios centinela y la inyección intraoperatoria del colorante vital dirige al cirujano a los vasos linfáticos que llevan al ganglio centinela (7). El sitio exacto

de la inyección del agente de asignación varía entre los estudios, pero se puede dividir en, "superficial" o "profundo" (6,9).

Los nanocoloides radiactivos se inyectan antes de la operación, con la ayuda de imágenes radiológicas ya sea alrededor del tumor, o en la piel suprayacente. Los colorantes vitales se inyectan de forma intraoperatoria ya sea en o alrededor del tumor, o superficialmente en la sección de tejido areolar que se correlaciona con el cuadrante. En el Reino Unido, el nuevo programa de formación START recomienda azul patente que se inyecta por vía subdérmica en el cuadrante índice de los tejidos periareolares. A pesar de los diferentes protocolos de inyección, la posición precisa de inyección de colorante vital puede ser variable, dada la embriología del tejido linfático del pecho ya que está demostrado que los vasos linfáticos del parénquima mamario y los de la piel que la recubre están conectados por un plexo linfático subareolar común. La presencia de este plexo apoya la hipótesis de que una glándula mamaria y la piel que lo recubre comparten los mismos canales linfáticos hasta el ganglio centinela de drenaje (8).

La elección del colorante vital varía entre los cirujanos. En los Estados Unidos, el Isosulfan azul, como una solución estéril de 1% es el colorante vital aprobado para uso en seres humanos por la Administración de Drogas y Alimentos. El isosulfán azul es un isómero monosódico de los 2,5 trifenilmetanos disulfonados que también son conocidos como colorantes azules de patente. Uno de estos colorantes azules de patente, Azul violeta patente (o azul patente V), se utiliza preferentemente en Australia y Europa. Otro colorante vital, verde de indocianina se ha usado en Japón. Todos los colorantes vitales se absorben selectivamente en el tejido linfático y por lo tanto facilitan la localización de los canales y nodos linfáticos (9).

El colorante azul patente tiene efectos secundarios, han sido reportadas reacciones alérgicas, pero su incidencia es muy baja, que se estima entre 0.1 y 1%, y más de dos tercios de ellas son de grado 1, mientras que las reacciones de grado 3 son muy raras (1.1%). No se registraron muertes secundarias a la inyección de azul patente

reportadas en la literatura. Estos datos pueden ser comparados con la frecuencia de las reacciones de penicilina parenterales que se estiman hasta 1%, con una incidencia de anafilaxis de 0.25/1,000 (15), otras peculiaridades clínicas que deben ser conocidas en su utilización son: a) coloración cutánea y tatuaje (primeras 2-3 semanas), b) lingangitis química (primeras 24 horas) y c) coloración de la orina (primeras 24 horas), sin embargo los beneficios son superiores. Además la acumulación de evidencia sobre los beneficios de la realización del ganglio centinela por ejemplo, una menor incidencia de dolor, entumecimiento, rigidez en las articulaciones del hombro y linfedema a largo plazo en comparación con la disección axilar, lleva a la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2005, y más recientemente la Asociación Británica de Cirugía Oncológica a conceptualizar al ganglio centinela como el método recomendado para la estadificación del cáncer de mama precoz en pacientes con axila clínicamente negativa (8,9).

Al igual que los resultados reportados por Morton en ganglio centinela (GC) aplicado en Melanoma, el drenaje ordenado del sistema linfático en la mama permiten la misma eficacia para detectar intraoperatoriamente el GC en el primer relevo ganglionar y reproducir con el estudio patológico de GCs la presencia o ausencia de metástasis y correlacionarlo con el estado ganglionar de la DRA para aplicarlo como un método diagnóstico de mínima invasión en comparación con DRA (9).

En la actualidad existe un gran interés en el desarrollo de la biopsia del ganglio centinela como una alternativa a la disección de los ganglios linfáticos axilares. El alto índice de detección de las técnicas disponibles y el alto porcentaje de concordancia entre el ganglio centinela y el no ganglio linfático centinela indica que ahora es posible reemplazar la linfadenectomía axilar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, evitando así las complicaciones de este último enfoque (10).

Las indicaciones para la biopsia del ganglio linfático centinela se han extendido desde tumores T1-T2 <3 cm a tumores más grandes, tumores tratados con

quimioterapia anterior o incluso los pacientes que han sido sometidos a una cirugía previa de tumor de mama (6,10).

La biopsia del ganglio centinela ha revolucionado la cirugía de cáncer de mama, lo que permite a los pacientes con ganglios negativos evitar la morbilidad de la disección de los ganglios axilares. Con este avance, sin embargo, muchos han cuestionado la necesidad de completar la disección de los ganglios axilares en pacientes con un ganglio linfático centinela positivo. Se encontró que el 63.1% de los pacientes con ganglio centinela positivo no tenía ninguna enfermedad más en los no ganglios centinela. Dado este caso, se ha convertido en un creciente interés determinar los factores que pueden predecir qué pacientes están en menor riesgo de tener metástasis no ganglios centinela (10).

La importancia de tener conocimiento sobre el estado de afectación axilar, incluso cuando se trata de grupos mínimos de células, se encuentra en el posible pronóstico y las implicaciones terapéuticas derivadas. Por un lado, las implicaciones pronósticas de la presencia de las células tumorales aisladas en el ganglio centinela han sido objeto de debate hasta hace poco. Sin embargo, la mayoría de los estudios más recientes indican que los pacientes que sólo tienen las células tumorales aisladas en el ganglio centinela constituyen un subgrupo de pronóstico intermedio entre los que hay afectación axilar debido a micrometástasis y los que no tienen signos histológicos de afectación axilar (11).

De hecho, se han establecido como una categoría separada en la sexta edición de la clasificación TNM de la AJCC, y por lo tanto se distinguieron en esta forma de las micrometástasis, porque con frecuencia no hay signos histológicos observados de actividad maligna como reacción del estroma y proliferación celular, a pesar del origen neoplásico. La séptima edición continúa considerando estos nodos como N0, especificando si se hallaban por la técnica de inmunohistoquímica o por estudios de biología molecular (pN0i + o pN0m +), y que incluye no sólo el tamaño del implante

metastásico en la definición, sino también el número de células tumorales encontrado y el número de copias de ARNm obtenido cuando el ganglio linfático se ha estudiado utilizando la técnica de PCR (11).

Aunque en la actualidad la mayoría de las guías de práctica clínica siguen recomendando la conservación axilar cuando se encuentran estas células aisladas, dada su escasa potencia maligna, algunos centros han recomendado sistemáticamente la realización de una linfadenectomía axilar completa en estos pacientes, ya que la participación axilar se ha encontrado fuera del ganglio centinela en el hasta 36% de los pacientes en algunas series. Sin embargo, existe actualmente una tendencia cada vez mayor a hacer una actitud menos agresiva, dado el bajo porcentaje de afectación axilar en el resto de la axila, cuando se analiza, el escaso beneficio que parece representar con respecto a la supervivencia de dicha linfadenectomía, y la mayor tasa de complicaciones secundarias a la linfadenectomía axilar (11).

En la actualidad, el mayor debate sobre la estadificación axilar es para determinar qué pacientes se benefician de una disección axilar si el ganglio centinela es positivo. Los investigadores clínicos en el MD Anderson Cáncer Center desarrollaron un algoritmo de sistema matemático de puntuación para ayudar a determinar qué pacientes podrían beneficiarse de cirugía axilar adicional. En este estudio, el análisis multivariante mostró que el tamaño del tumor primario, el tamaño de la metástasis del ganglio centinela más grande, y la presencia de invasión linfovascular se correlacionó con un aumento de la probabilidad de un nodo linfático positivo no centinela. Van Zee et al. en el MSKCC desarrolló un nomograma que se puede utilizar fácilmente para determinar la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos adicional en los nodos no centinela para los pacientes con un ganglio centinela positivo. El nomograma incluye características patológicas del tumor, así como el número de ganglios centinela positivos y negativos y la forma en que se han detectado (10,12).

Recientemente se publicaron los resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado que evaluó pacientes con ganglio centinela positivo. El ensayo ACOSOG Z0011 fue diseñado como un ensayo de no inferioridad para aleatorizar pacientes con tumores T1 o T2 con ganglios centinela positivos detectados por tinción estándar para completar la disección axilar o ningún tratamiento adicional de la axila. Hubo 446 pacientes asignados al azar a solo ganglio centinela y 445 de ganglio centinela seguida de disección ganglionar axilar. El ensayo se cerró antes de tiempo debido a la baja acumulación. Sin embargo, los resultados fueron convincentes: no había ninguna diferencia estadística entre las tasas de recurrencia local o regional en los dos grupos. Con una mediana de seguimiento de 6.3 años, la recidiva locoregional se observó en el 3.4% de todos los pacientes, y el 1.8% del grupo con sólo ganglio centinela y un 3.6% en el grupo de disección axilar. Los autores concluyeron que la realización de biopsia de ganglio centinela sin disección de ganglios axilares en pacientes con ganglios centinela positivos puede ser un manejo razonable para pacientes con cáncer de mama en etapa temprana seleccionadas, tratadas con terapia de conservación de mama seguida de tratamiento sistémico adyuvante (12).

En el ensayo multicéntrico publicado por Krag et al., la exactitud de la biopsia de nodo centinela con respecto al estado axilar en su conjunto fue del 97%, la especificidad del método fue de 100%, sensibilidad 89%, y valor predictivo negativo del 96%. Los autores llegaron a la conclusión de que estas cifras validan el método, pero señalaron que la tasa de éxito varió con la experiencia del cirujano y las características de los pacientes (13).

El estudio de Veronesi et al. sobre 376 pacientes, que es uno de los mayores estudios de centro único publicado hasta la fecha, ha encontrado una precisión del 97.8%, una especificidad del 100%, sensibilidad del 93,3% y un valor predictivo negativo de 94.1. Otros estudios han confirmado la precisión del nodo centinela en relación con otros ganglios disecados en alrededor de 98% (95-100%) con una tasa de falsos negativos que oscila de 1 a 11% (6,13).

Cuando se identifica correctamente, el ganglio centinela predice con precisión el estado axilar 98% de las veces (87 de 89). La tasa de falsos negativos es 6% (2 de 36). Aunque no se sabe que tasa de falsos negativos es aceptable para el procedimiento de la biopsia del ganglio centinela, la exactitud del ganglio centinela como un indicador de rangos de estado axilares es del 95% al 100%, y la tasa de falsos negativos se encuentra entre 0% y 15% (13).

Los resultados de Smillie et al. muestran una gran variación en la tasa de detección del ganglio centinela individual del cirujano (del 0% al 97%) y la tasa de falsos negativos (0% a 25%) apoyan la hipótesis de que la biopsia del ganglio centinela puede ser un procedimiento técnicamente difícil. Se cree que esta variación puede estar directamente relacionada con el rango del número de casos que se realizan por cada cirujano (3 a 38). Krag et al. en un estudio multicéntrico demuestran también que la capacidad de encontrar el ganglio centinela es cirujano dependiente, y que la tasa de falsos negativos varía entre los cirujanos (0% a 29%). Estos resultados sugieren que una de las principales limitaciones del procedimiento de biopsia del ganglio centinela es la incapacidad para identificar con éxito el ganglio centinela. La técnica óptima para identificar el ganglio centinela puede hacerse evidente a medida que más cirujanos comienzan a incorporar el procedimiento en sus prácticas de base comunitaria. Los cirujanos deben estar dedicados al aprendizaje de la técnica y la realización de un número suficiente de casos con el fin de lograr una tasa de detección del ganglio centinela de más de 90% y una tasa de falsos negativos de menos de 5% (11,13).

En el estudio de Hutchinson et al., se encontró que la experiencia del cirujano (> 20 casos) fue el único factor significativo del cirujano, la práctica, o comunitario que afectó a la tasa de identificación del ganglio centinela y tasa de falsos negativos. No parece importar si esta experiencia es en el contexto de una institución académica o centro de cáncer, los cirujanos en la práctica comunitaria pueden lograr los mismos resultados. La cuestión de si los casos llevados a cabo en la residencia o aquellas

supervisadas por un cirujano con experiencia en la biopsia del ganglio centinela que no fueron seguidas de una disección axilar no se aborda por Hutchinson et al (14).

Sin embargo, como la biopsia del ganglio centinela ha convertido en una rutina en la mayoría de los programas de formación, esta situación se ha convertido en algo común y parece probable que estos casos deben contar para la experiencia del cirujano. Estudios como el ACOSOG Z-0010 y Z-0011 han permitido a los cirujanos que sean capacitados en los programas aprobados y que hayan adquirido experiencia en biopsia del ganglio centinela durante su formación para enrolar pacientes sin la necesidad de realizar más de 20 casos adicionales con la completación de disección de los ganglios axilares (3,14).

Numerosos estudios han abordado los posibles factores de importancia en la identificación exitosa del nodo centinela en la cirugía de cáncer de mama que resulta en varias conclusiones. Se encontraron asociaciones significativamente independientes entre una tasa baja de detección de nodo centinela y el aumento de edad, el aumento de índice de masa corporal, la ubicación medial del tumor, y la experiencia quirúrgica. La asociación entre la edad y la identificación del ganglio centinela es por ahora bastante consistente en la literatura. Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de tejido adiposo en la mama en pacientes de edad avanzada provoca disminución del flujo linfático. También se ha planteado la hipótesis de que la sustitución de los ganglios linfáticos por tejido graso disminuye la capacidad de los ganglios linfáticos para retener el coloide radiactivo. Otros sugieren que la razón es una alteración en la función de los vasos linfáticos, debido a un menor nivel de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas y mayores (15).

La asociación entre el IMC y la identificación del nodo centinela está también bien conocida, a pesar de que la asociación no ha sido encontrada en todos los estudios relacionados con esta variable. No está claro por qué el IMC alto predispone a la identificación no exitosa del nodo centinela. El deterioro en la visibilidad del campo

quirúrgico podría ser un factor contribuyente, pero también ha sido sugerido que la alta deposición de tejido graso en pacientes con IMC alto produce una presión mecánica sobre los vasos linfáticos. De hecho, se ha encontrado un tiempo de tránsito prolongado de radiocoloide del sitio de la inyección al nodo centinela en pacientes con mamas de gran tamaño, que puede correlacionarse con la hipótesis anteriormente mencionada. La asociación entre la localización del tumor y la identificación del ganglio centinela es más ambigua. Encontramos que la ubicación medial del tumor se asocia con un mayor riesgo de falta de identificación del nodo centinela. Una asociación independiente similar se ha visto en algunos estudios anteriores (15).

Dos escuelas de pensamiento han surgido en este debate. Algunos abogan por la realización de biopsia del ganglio centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante. Otros abogan por la realización de una biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante. El último enfoque ha sido estudiado por muchas instituciones prospectivamente, observando la biopsia del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante en conjunción con completación de disección de ganglios axilares (16).

Las evidentes ventajas de la realización de biopsia del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante es que las pacientes pueden hacer sólo un viaje a la sala de operaciones y no retrasar el inicio de la quimioterapia. Este método también tiene el potencial de bajar la estadificación de los ganglios axilares con la limpieza de la enfermedad metastásica con quimioterapia. Muchos estudios han demostrado una respuesta patológica completa en los ganglios linfáticos axilares después de la quimioterapia neoadyuvante tan alta como 20-36%. La tasa de respuesta patológica completa puede ser aún mayor en los pacientes con solo micrometástasis en los ganglios centinela linfáticos. Otra ventaja potencial de este método es que el estado de los ganglios posterior a tratamiento puede ser más útil que el estado de los ganglios previo a tratamiento a la hora de decidir quién debe recibir radiación después de mastectomía (16).

2.- ANTECEDENTES ESPECIFICOS

En un estudio de Giuliano et al que incluyo ciento siete con el cáncer de mama se sometieron DGLC con colorante azul patente seguida de linfadenectomía axilar completa (DGLA). Todos los ganglios centinelas fueron examinados durante la cirugía con la sección de congelados y después de la operación con hematoxilina y eosina (H & E), además de la tinción inmunohistoquímica (IHC), utilizando anticuerpos contra citoqueratina. Los ganglios axilares no centinela se examinaron con H & E, pero no se realizó IHC. De acuerdo a sus resultados la mediana de edad fue de 56,6 años (rango, 28-90). La mayoría de los pacientes (58,9 %) eran posmenopáusicas, la mayoría de los tumores primarios (62,6 %) eran palpables, y la mayoría de las operaciones (86,9 %) fueron cirugía conservadora. El tamaño medio del tumor fue de 2,11 cm. + / - 1.38 cm.. El ganglio centinela fue identificado en 100 pacientes: 42 pacientes tenían metástasis en los ganglios centinelas, de los cuales 28 (66,7 %) no tenía otros ganglios axilares afectados. En promedio, 1.8 +/- 1.1 ganglios centinelas fueron examinados y se retiraron 20.3 +/- 7.8 ganglios no centinela. De los siete pacientes sin ganglios centinelas identificados, seis tenían una axila negativa. DGLC fue del 100 % de predicción del estado axilar en estas 100 mujeres (17).

En un estudio de Kapteijn et al que incluyo treinta pacientes con cáncer de mama etapas tempranas que se les administro colorante azul patente en el tumor en el comienzo de una mastectomía radical modificada o mastectomía segmentaria con disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA) . En la muestra extraída, canales linfáticos teñidos de azul fueron disecados desde el tumor primario hasta el primer ganglio (s) linfático (s) (ganglio centinela(s)). La identificación de un ganglio centinela (GC) tuvo éxito en 26 pacientes (87 %). En 10 pacientes el GC fue positivo a metástasis. En seis de estos pacientes, el GC era el único nodo positivo a metástasis. No hubo incidencia de metástasis 'salto' (18).

En otro estudio realizado por Koller et al donde incluyó 98 pacientes utilizando colorante azul patente inyectado en el sitio del tumor primario, que fueron capaces de identificar los ganglios centinela en 96 de las 98 mujeres examinadas. Se identificaron un número medio de 2.7 ± 1.2 ganglios por paciente como ganglios centinela. En 83 % de los casos había una correlación entre la implicación de los ganglios centinela y el resto de los ganglios axilares. En el 14% de los pacientes con los ganglios centinelas fueron los únicos ganglios con metástasis. En tres casos, los ganglios centinelas fueron negativos, pero otros ganglios axilares eran positivos a metástasis (19).

En un estudio de Guenther et al donde incluyó Ciento cuarenta y cinco pacientes con cáncer de mama primario, se estudiaron de forma prospectiva durante un período de 26 meses. Se sometieron a inyección de colorante azul patente en el tumor primario. Canales linfáticos se trazaron para el ganglio linfático centinela, el cual fue extirpado, varias secciones consecutivas, y examinados. A continuación, se realizó disección axilar de niveles I y II con mastectomía total. Los ganglios centinela fueron identificados en 103 de 145 procedimientos (71.0 %). Los GC y la DRA fueron concordantes en 100 de 103 casos (97.1 %). Tres pacientes (9.7 %) tenían ganglios centinelas falsamente negativos, no había ninguno en los últimos 80 pacientes. De los 28 ganglios centinela positivos, 12 (42.9 %) representa el único ganglio con metástasis axilar. Linfáticos centinela tenían significativamente más probabilidades de metástasis que los ganglios no centinela (33/ 50, 66.0 % frente a 54/467, 11.6 %, $P < 0.0001$). El mapeo linfático intraoperatorio y linfadenectomía centinela identificó más micrometástasis (< 2 mm) que la disección del ganglio linfático axilar estándar (13/ 33, 39.6 % frente a 4/177, 2.2 %, $P < 0,001$). Nueve de los 42 pacientes (21.4%) cuyos ganglios centinela no pudieron ser identificados tenían cinco o más metástasis ganglionares. Dos de los seis pacientes con presuntos primarias Tis tenían metástasis ganglionares (20).

En el estudio de Armando E. Giuliano, M.D., los autores informan de la viabilidad y la precisión del mapeo linfático intraoperatorio con linfadenectomía centinela en pacientes con cáncer de mama. En su estudio incluyeron 174 pacientes con mapeo,

que se realizaron con colorante vital inyectado en el lugar de cáncer de mama primario. Se identificó la vía linfática y se siguieron hasta el primer relevo ganglionar ("centinela"), que se escindió de forma selectiva antes de la disección axilar. En 114 (65.5%) de los 174 pacientes fue identificado el GC y predijo con exactitud el estado ganglionar axilar en 109 de 114 (95.6 %) casos. Había una curva de aprendizaje definida, y todos los ganglios centinela falsos negativos se produjo en la primera parte del estudio; los GC identificados en los últimos 87 procedimientos fueron del 100 % de predicción. En 16 de 42 (38.0 %) pacientes con axila clínicamente negativa, patológicamente positiva, el GC fue el único ganglio linfático identificado. Se examinó la localización anatómica del GC en los 54 procedimientos más recientes; diez casos sólo tenía metástasis ganglionares en nivel II que podrían haber sido pérdidas por muestreo o en disección axilar baja (nivel I) (21).

Flett MM et al, en su estudio que incluyó 68 pacientes con cáncer de mama, 38 se someten a una mastectomía y 30 a escisión local amplia. Se administró 2-4 ml de colorante azul patente al 2.5 % inyectado en el tejido mamario adyacente en el lado axilar del tumor primario. Después de 5-10 minutos, la axila fue explorada. Linfáticos teñidos con Azul fueron disecados para el ganglio centinela, que fue removido y examinado por impronta, seguido por la histología de rutina. A continuación, se completó la disección axilar formal. Un ganglio centinela fue identificado con éxito en 56 (82 por ciento) de 68 pacientes. La histología del ganglio centinela predijo con exactitud el estado de los ganglios axilares en 53 (95 por ciento). Había tres falsos negativos (5 por ciento). En cada caso, un solo nudo no centinela fue positivo tumor. La sensibilidad y la especificidad fueron del 83 y 100 por ciento respectivamente (22).

2.- JUSTIFICACIÓN

Basándonos en la experiencia de la literatura internacional y en nuestra propia trayectoria en el manejo de pacientes con cáncer de mama, nos propusimos a partir de septiembre del 2011, implementar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en nuestro medio asistencial, es decir, IMSS CMNMAC Hospital de Especialidades Puebla.

La biopsia de ganglio centinela se basa en la hipótesis por ahora confirmada de un patrón ordenado de difusión de células tumorales linfogénicas. Los ganglios centinela deben estar en el mayor riesgo de tener metástasis del cáncer, y si estos nodos llegan a ser negativos, los ganglios linfáticos axilares restantes son también negativos.

Con base en lo anterior, es importante realizar la biopsia del ganglio centinela como una prueba diagnóstica de metástasis axilares lo que permite a los pacientes con ganglios negativos evitar la morbilidad de la disección de los ganglios axilares, por lo tanto necesitamos conocer la eficacia y seguridad en la detección de metástasis en la biopsia de ganglio centinela con colorante vital azul patente solo en nuestro medio, para tomar mejores decisiones y ser eficaz en el tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas. La experiencia previa en el manejo de pacientes con cáncer de mama nos permitiría superar con mayor facilidad y celeridad la inevitable fase inicial de puesta a punto de la técnica o "curva de aprendizaje" en la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La disección axilar ha sido reconocida como un procedimiento excelente para protocolizar el cáncer de mama, y como control de la enfermedad regional. Sin embargo con la utilización de la técnica quirúrgica del ganglio centinela para tratar a pacientes con cáncer de mama, permite evitar la cirugía radical en mujeres en las que no se observa extensión de la enfermedad.

Pensamos que las mujeres que padecen cáncer de mama tienen un aliado más en su lucha contra la enfermedad. Se trata de una técnica quirúrgica, la del ganglio centinela, que aporta la posibilidad de cambiar la estrategia llevada a cabo en la cirugía del cáncer de mama o, lo que viene a ser lo mismo, una solución conservadora frente al tradicional vaciamiento de la axila.

Nos basamos además en la teoría que dio lugar a esta técnica: la diseminación de los tumores sólidos a través del sistema linfático sigue un orden específico para cada individuo. Por tanto, si se detecta este primer ganglio receptor, se puede biopsiar selectivamente y evitar cirugías extremas, pues este ganglio es el que tiene mayores probabilidades de albergar una metástasis inicial. Y si es negativo, es más que probable que lo sean el resto de ganglios.

Si el estudio del ganglio no presenta células malignas, no hay que realizar la disección axilar. Por el contrario si fuera positivo debe realizarse disección axilar.

La detección y biopsia del ganglio centinela, ofrece varias ventajas conceptuales, en comparación con la disección axilar estándar. La más significativa para la paciente es que prácticamente elimina el riesgo de complicaciones a largo plazo, al evitar la disección axilar extensa, siendo el proceso de recuperación más rápido.

4.- PREGUNTA CIENTIFICA:

¿Cuál es la experiencia en la biopsia de ganglio centinela con azul patente en pacientes con cáncer de mama etapas I y II, atendidas en el Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho Hospital de Especialidades Puebla, en el periodo Octubre 2012 a Septiembre 2013?

5.- HIPOTESIS

No se propone por ser un trabajo descriptivo.

6.- OBJETIVOS

6.1.- OBJETIVO GENERAL:

Describir la experiencia en la biopsia de ganglio centinela con azul patente en pacientes con cáncer de mama etapas I y II.

6.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar el ganglio centinela teñido con azul patente.
2. Identificar la incidencia de metástasis en células tumorales aisladas en las pacientes en estudio.
3. Identificar la incidencia de micrometástasis en las pacientes en estudio.
4. Identificar la incidencia de macrometástasis en las pacientes en estudio.
5. Describir la frecuencia de los tipos histológicos de las pacientes en estudio.
6. Describir la frecuencia de los receptores hormonales y expresión de Her 2neu de las pacientes en estudio.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. Estudio descriptivo.

7.1.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

- ✓ Por la participación del investigador: observacional.
- ✓ Por la temporalidad del estudio: transversal.
- ✓ Por la direccionalidad: prospectivo.
- ✓ Por la información obtenida: prolectivo.
- ✓ Por la institucionalidad: unicéntrico.
- ✓ Por el tipo de población: homodémico.

7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL. En este trabajo se estudiaron los pacientes del servicio de cirugía oncológica del modulo de tumores de mama de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla IMSS, con diagnóstico de tumor maligno de mama etapas I y II, durante el periodo de octubre de 2011 a septiembre de 2013.

7.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO.

1. Autorización bajo consentimiento informado, biopsia de ganglio centinela con azul patente.
2. Inyección de 1 ml de colorante azul patente a nivel de plexo sub areolar, a los pacientes en estudio.
3. Ingresan a través de linfáticos.
4. Masaje en la glándula mamaria por 5 min.
5. Se procede a realizar asepsia y colocación de campos estériles en sitio quirúrgico.
6. Esperamos un tiempo de 15 minutos desde la aplicación del colorante.
7. Se Incide la axila a nivel de fascia clavipectoral, se identifica el conducto linfático aferente teñido de azul el que nos lleva hasta el ganglio centinela.
8. Se buscan el o los ganglios linfáticos teñidos de azul y son removidos.
9. Se envían para estudio histopatológico definitivo y dependiendo del reporte se decide realizar disección de ganglios axilares niveles de forma diferida.

7.4 MARCO MUESTRAL.

7.4.1 UNIVERSO DE TRABAJO-POBLACIÓN FUENTE. Pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla IMSS.

7.4.2 POBLACIÓN ELEGIDA. Todos los pacientes con tumor maligno de mama etapas I y II en el servicio de cirugía oncológica modulo de mama de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla IMSS.

7.4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

7.4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con cáncer de mama infiltrante, estadio I o II (tamaño tumoral hasta 3,5cm), con axila homolateral clínica y radiológicamente negativa.
- Pacientes con cáncer de mama que previamente firman hojas de consentimiento informado.

7.4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con cáncer multifocal, independientemente de la afectación clínica axilar.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia con cáncer de mama.
- Pacientes con cirugía previa sobre la mama afecta.
- Pacientes con cirugía previa de axila en estudio
- Imposible localización del tumor por palpación o estereotaxia.

7.4.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que se perdieron en el seguimiento por cualquier motivo
- Pacientes en los que se aplico azul patente y no fue identificado el ganglio centinela.

7.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA. El tamaño de la muestra será a conveniencia del investigador.

7.6 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	MEDICIÓN
RH y HER2neu	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Tipo histológico	Cuantitativa	Nominal	1 CID / 2 CIL
Ganglio Centinela (GC) negativo	Cualitativa	Nominal	Negativo/positivo/otros
GC positivo a Células tumorales aisladas	Cualitativa	Nominal	Sí/no
GC positivo a Micrometástasis	Cuantitativa	De razón	>0,2 mm y ≤ 2 mm
GC positivo a Macrometástasis	Cuantitativa	De razón	>2 mm

POBLACIONALES (DEMOGRAFICAS)

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
EDAD	CUANTITATIVA	DISCRETA	AÑOS	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
GENERO	CUALITATIVA	DICOTOMICA	MASCULINO FEMENINO	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
DIAS DE ESTANCIAS	CUANTITATIVA	DISCRETA	DIAS	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
LATERALIDAD MAMARIA	CUALITATIVA	DICOTOMICA	DER/IZQ	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
CUADRANTES	CUALITATIVA	NOMINAL	CSE, CSI, CII,	HOJA DE

DE MAMA		DISCRETA	CIE, CENTRAL	RECOLECCION DE DATOS
TAMAÑO DEL TUMOR	CUANTITATIVA	NOMINAL DISCRETA	0.1-3.5	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
TIEMPO QUIRURGICO	CUANTITATIVA	NOMINAL DISCRETA	MINUTOS	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
TIPO HISTOLOGICA	CUANTITATIVA	DICOTOMICA	DUCTAL Y LOBULILLAR	PATOLOGIA

COMPLEMENTARIAS (CONFUCIONALES)

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
DIABETES MELLITUS TIPO 2	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	SI/NO	LABORATORIO
HIPERTENSION ARTERIAL	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	SI/NO	BAUMANOMETRO
OBESIDAD	CUALITATIVA	DISCRETA	SI/NO	BASCULA

7.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES (CONCEPTUAL Y OPERACIONAL).

Receptores Hormonales

CONCEPTUAL.

Es una glicoproteína ubicada en la cara externa de la membrana de células específicas que son sensibles a la acción de estrógeno y progesterona.

OPERACIONAL.

Pacientes que tienen presente las glicoproteínas que son sensibles a estrógenos y progesterona.

Her2 neu (ErbB2)

CONCEPTUAL.

Es una glicoproteína transmembrana de la superfamilia de las glicoproteínas Erb-B, que presenta una actividad tirosin quinasa, existen 4 subtipos, el Erb-B2 (Her2 neu) asociado al cáncer de mama.

OPERACIONAL.

Pacientes que tiene presente la glicoproteína Erb-B2 la cual presenta actividad tirosin quinasa.

Tipo Histológico

CONCEPTUAL.

Patrón de características morfológico existentes en las células cancerosas de la glándula mamaria.

OPERACIONAL.

Pacientes que presentan características morfológicas de patrones histológicos específicos en las células cancerosas de la glándula mamaria.

Ganglio Centinela negativo

CONCEPTUAL.

Primer relevo ganglionar en el que difunde el colorante vital azul patente y no presenta células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria.

OPERACIONAL.

Pacientes que presentan un ganglio linfático teñido de azul y es negativo a células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria.

Ganglio Centinela positivo a Células Aisladas

CONCEPTUAL.

Primer relevo ganglionar en el que difunde el colorante vital azul patente y presenta células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria en grupos de células no superiores a 0,2 mm, o grupos no confluentes o confluentes que no excedan de 200 células en una sección transversal histológica del ganglio linfático.

OPERACIONAL.

Pacientes que presentan un ganglio linfático teñido de azul y es positivo a células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria en grupos de células no superiores a 0,2 mm, o grupos no confluentes o confluentes que no excedan de 200 células en una sección transversal histológica del ganglio linfático.

Ganglio Centinela positivo a Micrometástasis

CONCEPTUAL.

Primer relevo ganglionar en el que difunde el colorante vital azul patente y presenta células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria en grupos de células mayores a 0,2 mm y menores a 2 mm, en una sección transversal histológica del ganglio linfático.

OPERACIONAL.

Pacientes que presentan un ganglio linfático teñido de azul y es positivo a células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria en grupos de células mayores a 0,2 mm y menores a 2 mm, en una sección transversal histológica del ganglio linfático.

Ganglio Centinela positivo a Macrometástasis

CONCEPTUAL.

Primer relevo ganglionar en el que difunde el colorante vital azul patente y presenta células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria en grupos de células mayor a 2 mm, en una sección transversal histológico del ganglio linfático.

OPERACIONAL.

Pacientes que presentan un ganglio linfático teñido de azul y es positivo a células cancerosas del tumor primario de la glándula mamaria en grupos de células mayores a 2 mm, en una sección transversal histológica del ganglio linfático.

7.8 METODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS. Las variables de interés se coleccionarán de los expedientes en una hoja de recolección de datos, diseñada especialmente el investigador.

7.9 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS. Se formará la población en estudio con base en los criterios de selección, se seguirá la técnica de procedimiento del estudio, se obtendrá la información requerida, la cual se analizará e interpretará para la redacción del documento final.

7.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para describir las características de la población en estudio de las variables paramétricas se calcularán sus medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

A los resultados de las variables en estudio que sean no paramétricas se les calculará porcentajes y razones.

8. LOGÍSTICA.

8.1 RECURSOS HUMANOS. Investigador, asesor experto, asesor metodológico, cirujanos oncólogos.

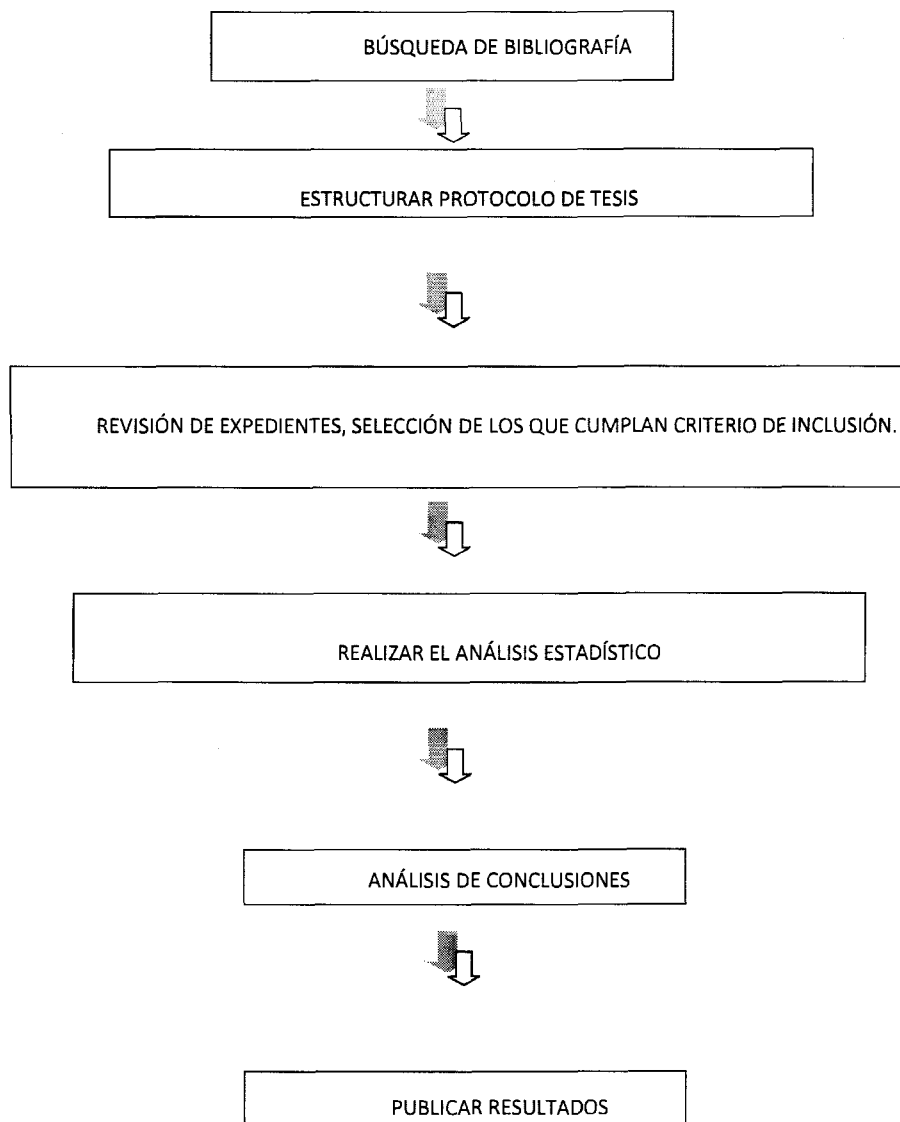
8.2 RECURSOS MATERIALES. Equipo de cómputo y procesador de datos estadísticos, material bibliográfico, hoja de recolección de datos, material quirúrgico, laboratorio de análisis clínico, equipo de rayos y laboratorio de patología.

8.3 RECURSOS FINANCIEROS. Solventados por el investigador.

8.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDADES	2011		2011 - 2013	2013		2013	2014	2014
	Mar- abril	Ma- yo- jun	Oct. 2011 Oct. 2013	Oct.	Nov.	Nov.	Enero.	Feb.
Elaboración Y ACEPTACION de protocolo	Xxxx	XX						
Recolección de información			Xxxxx xxxx					
Organización de información				XXXX XX				
Análisis de información					XXX XXX			
Procesamiento de información						XXXX XXX		
Elaboración de documento preliminar							XXXX	
Presentación final.								XXX

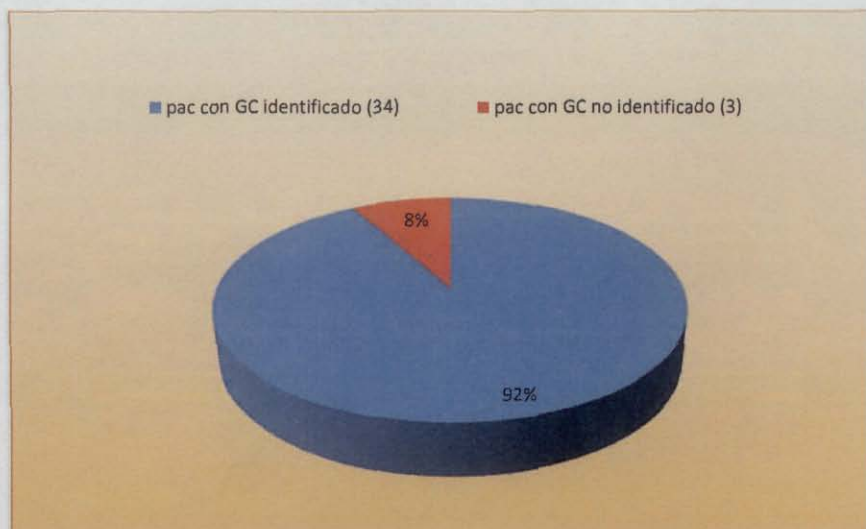
9. FLUJOGRAMA.



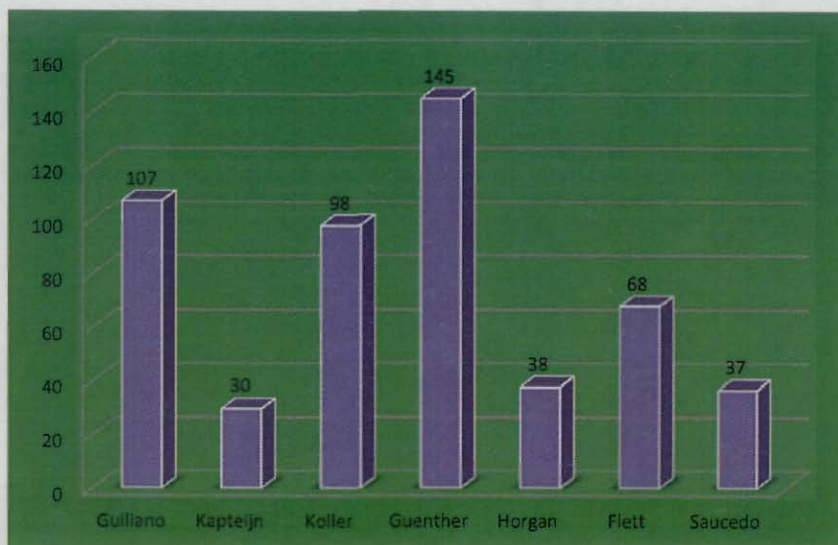
10.- RESULTADOS.

Descripción del estudio. Se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapas tempranas I y II con axila clínicamente negativa, en el periodo de estudio comprendido de septiembre del 2011 a octubre del 2012, los datos se obtuvieron de la hoja de recolección de datos y del archivo de patología.

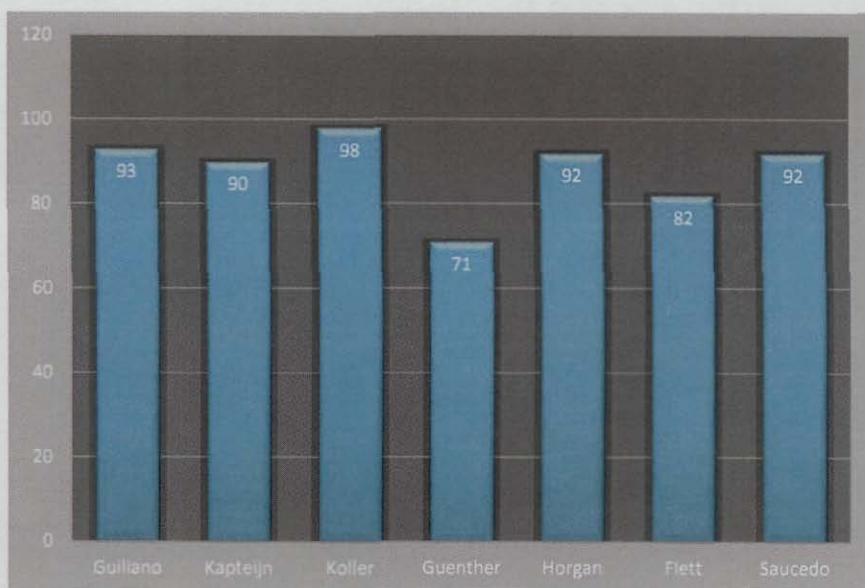
De los 37 pacientes incluidos en el estudio, fueron excluidos 3 pacientes (8%) en quienes no fue identificado el ganglio centinela (GC). En 34 pacientes (92%) fue identificado el GC (Grafica 1). Las pacientes en quienes no fue identificado el GC representaron una proporción de 0.08 (IC al 95% = $0.74 < 8 < 16.74$), las pacientes en quienes se identificó el GC constituyeron una proporción de 0.92 (IC al 95 % = $84.26 < 92 < 100.74$). En la grafica 2 podemos ver el número de pacientes que incluyeron otros autores en su estudio. En la grafica 3 se integran los porcentajes de GC identificados por diversos autores utilizando azul vital patente.



Grafica 1. Total de Pacientes Incluidos en el estudio



Grafica 2. Número de pacientes por autor.

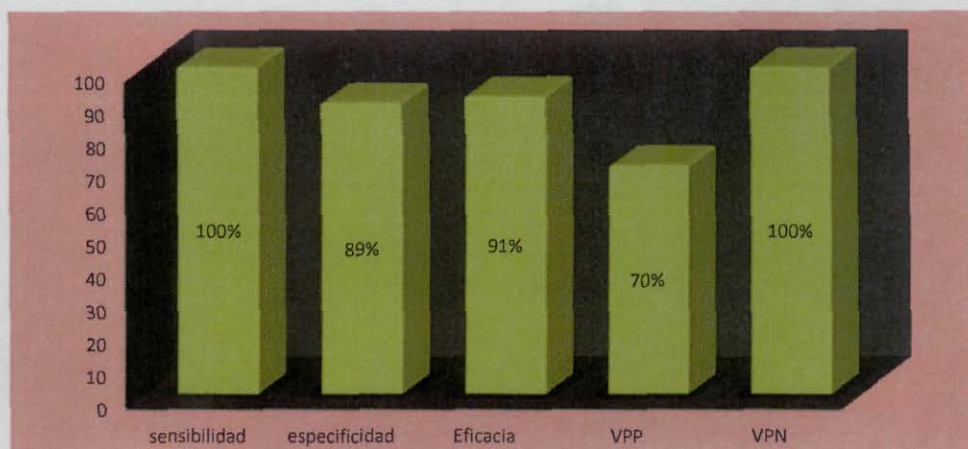


Grafica 3. Porcentaje de GC identificados y comparados con diversos autores.

La recolección de los datos de nuestro estudio lo podemos describir en una tabla de contingencia de 2x2 (Tabla 1) en donde comparamos los resultados de nuestro patrón de referencia (DRA), con los resultados de la prueba (BGC) que queremos evaluar conformando nuestros datos para una sensibilidad de 100%, especificidad de 89%, exactitud o eficacia de 91%, Valor Predictivo Positivo (VPP) de 70% y Valor Predictivo Negativo (VPN) de 100% (Grafica 4). En la grafica 5 podemos ver el porcentaje de falsos negativos comparados con diversos autores que utilizan en su estudio, al igual que nosotros, azul vital patente.

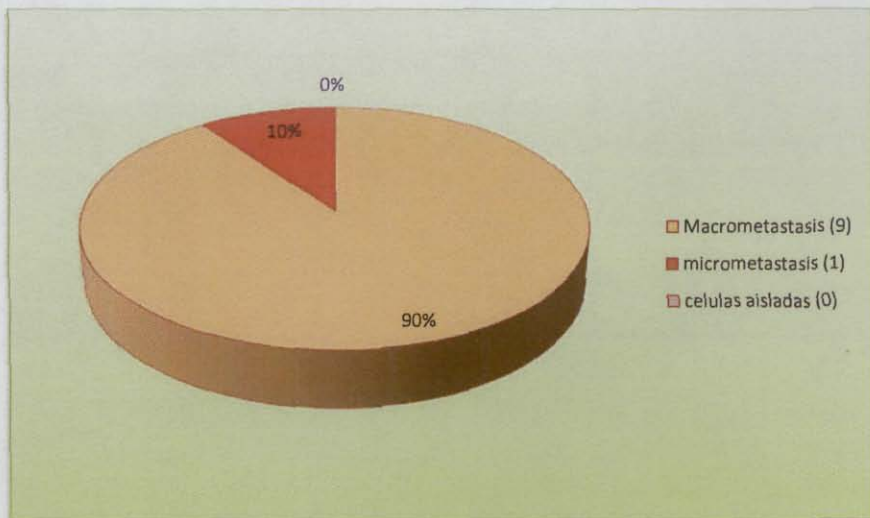
Resultado de la Prueba	Patrón de Referencia (Estándar de Oro)	
	DRA + (con enfermedad)	DRA + (sin enfermedad)
GC positivo	Verdadero Positivo (a) 7	Falso Positivo (b) 3
GC negativo	Falso Negativo (c) 0	Verdadero Negativo (d) 24

Tabla 1. Prueba diagnóstica



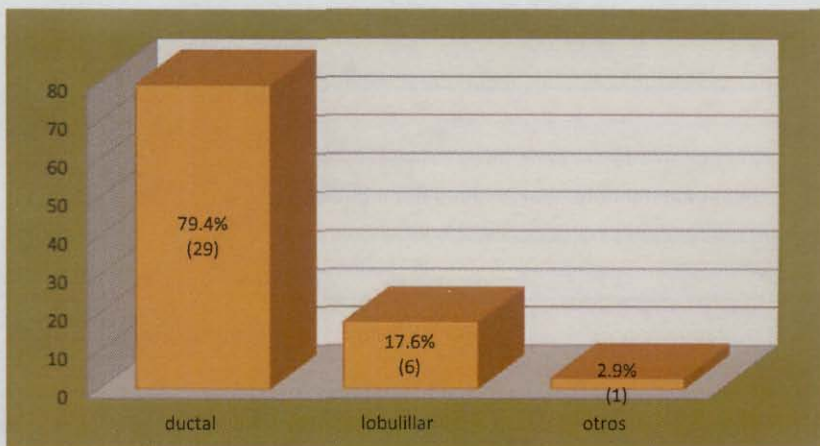
Grafica 4. Evaluación de la Prueba Diagnóstica

Características Patológicas. El estudio histopatológico del GC, concluye en dos resultados que son positivo a metástasis en 10 pacientes, y negativo a metástasis en 24 pacientes. En el caso de ser positivo a metástasis los resultados pueden ser: *positivo a células aisladas*, que en nuestro estudio correspondió a 0%; *micrometástasis* que correspondió a 10%, *macrometástasis* correspondió a 90 (Grafica 5). De los pacientes positivos a macrometastasis, dos resultaron falsos positivos, lo que concuerda con la literatura internacional ya que en hasta el 60% de GC + a macrometástasis pueden ser el único ganglio afectado. El paciente reportado como micrometástasis resultó falso positivo y esto no es un hecho erróneo ya que está descrito en la literatura mundial que hasta cerca del 90% pueden ser el único ganglio portador de metástasis.

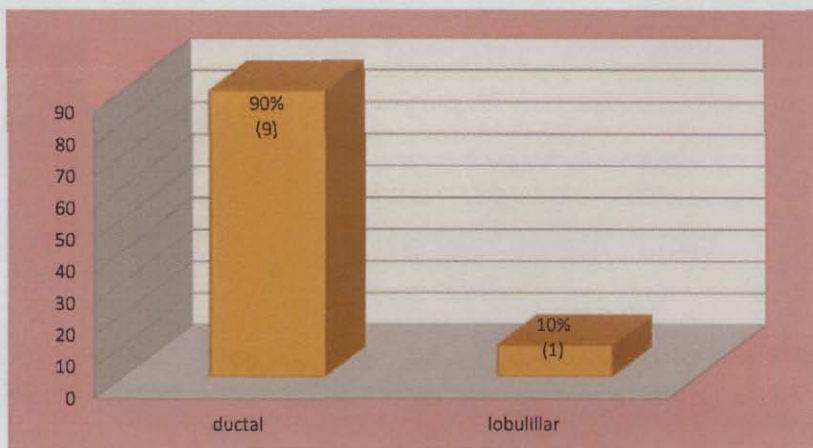


Grafica 5. Pacientes con GC positivo a metástasis

Subtipos Histológicos. Se dividieron los subtipos histológicos en tres, *ductal invasor* como el tipo predominante con 27 pacientes (79.4%), *lobulillar invasor* con 6 pacientes (17.6%), y por último se agruparon las variantes histológicas restantes en otras con 1 paciente (2.9%). Esta categoría que se produce con probabilidades iguales en donde se aplicó la prueba de Chi-cuadrada de una muestra $p = 0.001$ (Grafica 6 y 7).

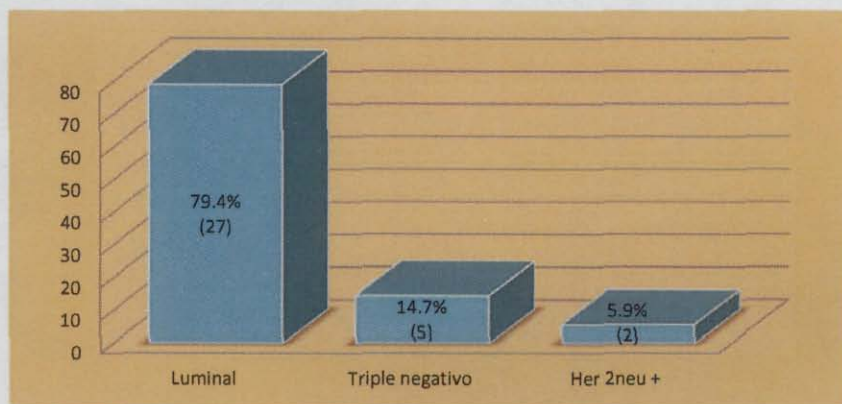


Grafica 6. Subtipos Histológicos total de pacientes.

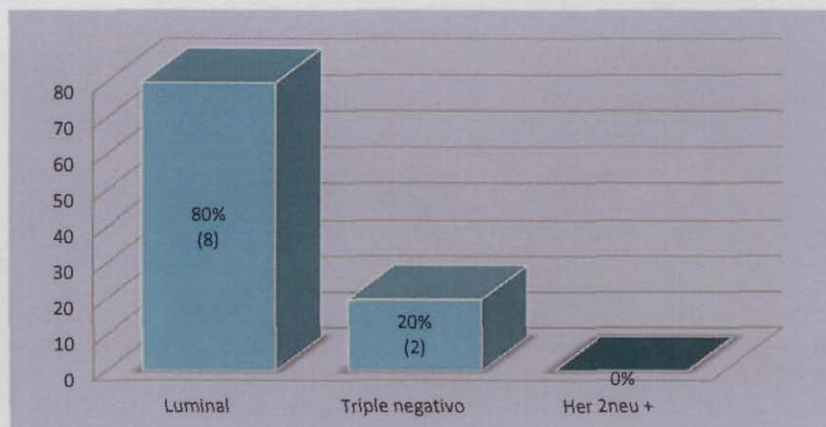


Grafica 7. Subtipos Histológicos de pacientes con GC positivo

Estado de los Receptores de Acuerdo a la Clasificación Molecular. De los 34 pacientes, se identificaron 27 pacientes (79.4%) con receptores hormonales positivos catalogados como *Luminal*, 2 pacientes (5.9%) *Her 2 neu* y 5 pacientes (14.7%) sin expresión de *Her 2 neu* y tampoco presencia de receptores hormonales, catalogados como *triple negativo*. Pacientes con GC +: 8 *Luminal* y 2 *triple negativo*. Esta categoría es producida por probabilidades iguales, en donde se aplicó la prueba de Chi-cuadrada de una muestra con $p=0.001$ (Grafica 8 y 9).

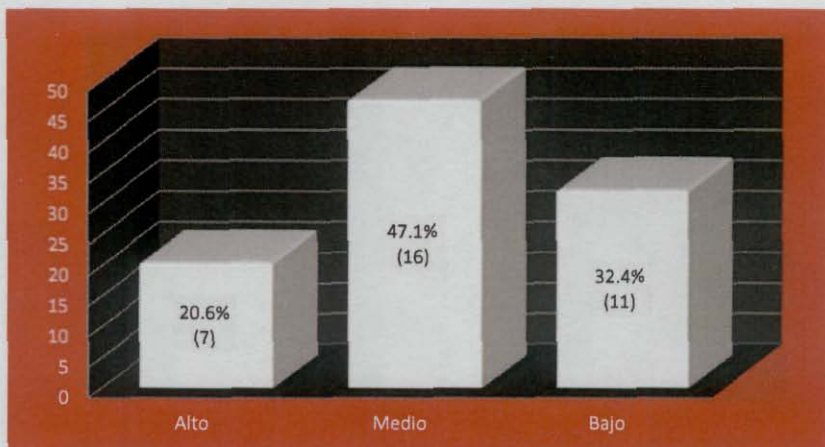


Grafica 8. Estado de los receptores de los pacientes del estudio.

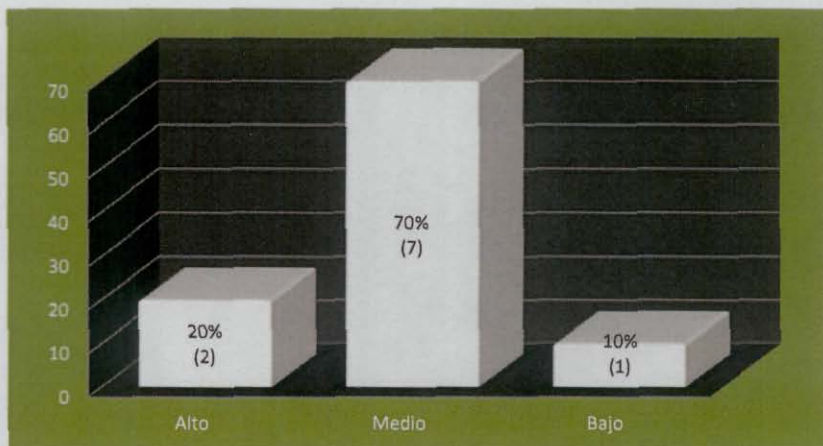


Grafica 9. Estado de los receptores de los pacientes GC positivo

Grado Histológico. El grado histológico se dividió en tres categorías, bajo grado con 11 pacientes (32.4%), grado intermedio 16 pacientes (47.1%), alto grado con 7 pacientes (20.6%). Pacientes GC +: Alto grado 2 pacientes (20%), Grado medio 7 pacientes (70%), Grado bajo 1 paciente (10%). Esta es una categoría que se produce con probabilidades iguales, a la que se aplica Chi-cuadrada de una muestra con $p=0.166$ (Grafica 10 y 11).

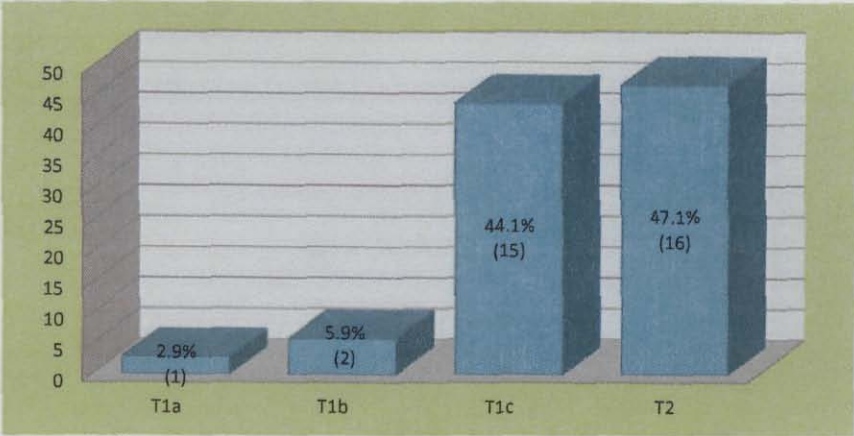


Grafica 10. Pacientes del estudio divididos por Grado Histológico.

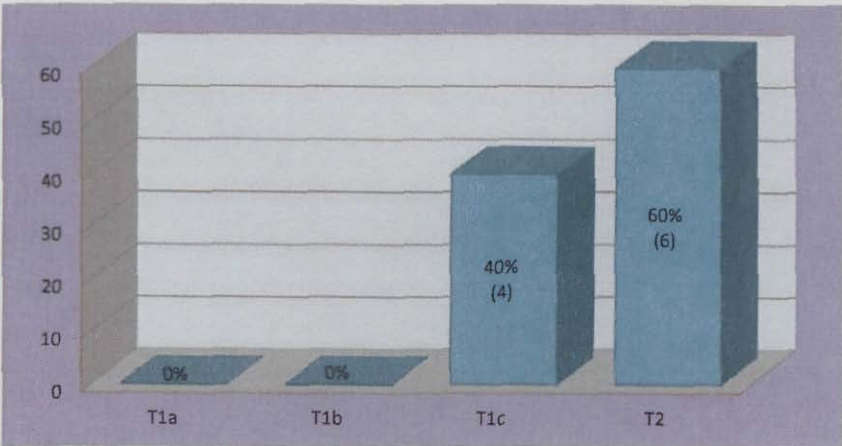


Grafica 11. Pacientes GC positiva divididos por Grado Histológico.

Tamaño del Tumor. El tamaño del tumor se midió en milímetros (mm) y se agrupó de acuerdo al sistema TNM de la 7ª edición de la AJCC. T1a 1 paciente (2.9%), T1b 2 pacientes (5.9%), T1c 15 pacientes (44.1%) y T2 16 pacientes (47.1%) (Grafica 12). Los pacientes con GC + quedaron distribuidos de la siguiente forma: T1a ningún paciente, T1b ningún paciente, T1c 4 pacientes (40%), T2 6 pacientes (60%). Se aplicó la prueba de Chi-cuadrada con $p = 0.001$ (Grafica 13).

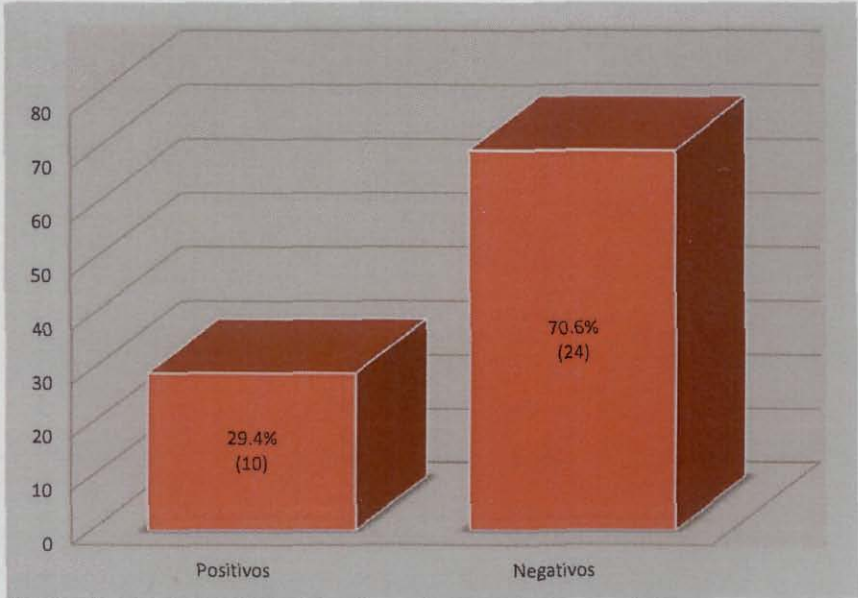


Grafica 12. Tamaño del tumor en los pacientes del estudio en sistema TNM.



Grafica 13. Tamaño del tumor en pacientes GC +, de acuerdo al sistema TNM.

Estado Ganglionar Patológico. El estado ganglionar se agrupo en pacientes con ganglios axilares metastásicos positivos y negativos a metástasis, de los cuales 24 pacientes fueron negativos a metástasis (70.6%), y 10 pacientes positivos a metástasis (29.4%). Esta categoría se produce con probabilidades de 0.5 y 0.5, prueba binominal de una muestra con $p = 0.026$ (Grafica 14).

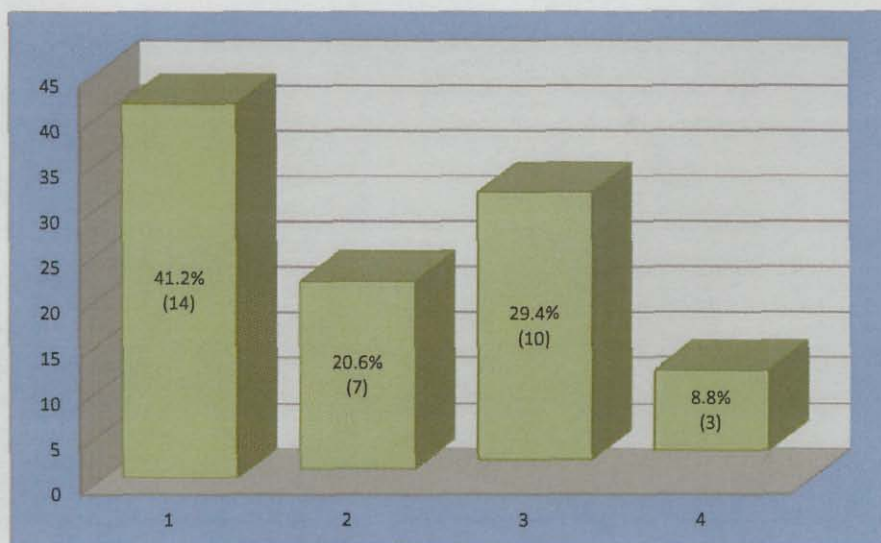


Grafica 14. Estado Patológico Ganglionar de los pacientes en estudio.

Numero de GC identificados por paciente. El numero de ganglios teñidos de azul, definidos estos como ganglios centinela, que fueron identificados por paciente se distribuyó de la siguiente forma: 1 GC en 14 pacientes (41.2%), 2 GC en 7 pacientes (20.6%), 3 GC en 10 pacientes (29.4%) y 4 GC en 3 pacientes (8.8%) (Grafica 15). En la tabla 2 se describen las medidas de tendencia central en los GC identificados por paciente. Esta categoría se produce con probabilidades iguales, aplicando prueba Chi-cuadrada de una prueba $p=0.054$.

1.0427579	2.05882353	1.57528958	2	1
Desviación Estándar	Promedio	Media	Mediana	Moda

Tabla 2. Medidas de tendencia central para el número de GC identificados por paciente.

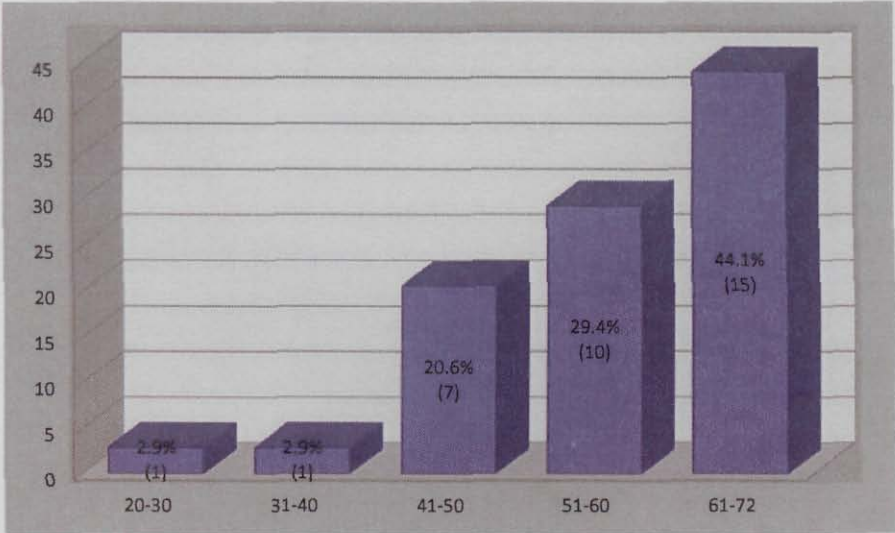


Grafica 15. Número de GC identificados por paciente.

Distribución de Edad por Grupos. La distribución por edades de los pacientes en estudio fue dividida por grupos que correspondieron de la siguiente forma: de 20-30 años 1 paciente (2.9%), de 31-40 años 1 paciente (2.9%), de 41-50 años 7 pacientes (20.6%), de 51-60 años 10 pacientes (29.4%) y de 61-72 años 15 pacientes (44.1%) (Grafica 16). Las medidas de tendencia central para las edades de los pacientes en estudio se describen en la tabla 3. Aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra $p= 0.729$.

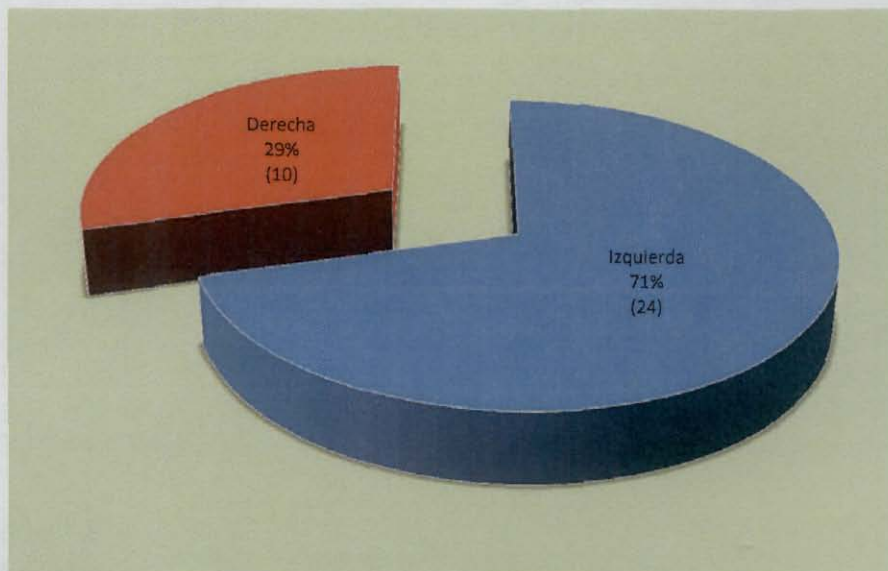
11.6923196	56.6764706	53.7236315	57.5	72
Desviación Estándar	Promedio	Media	Mediana	Moda

Tabla 3. Medidas de Tendencia Central de las edades de los pacientes en estudio.



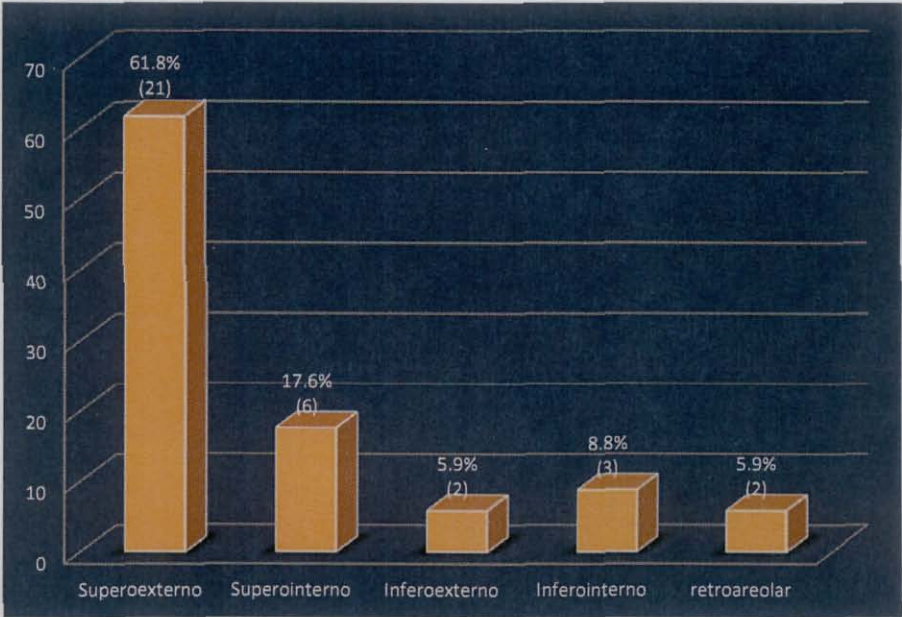
Grafica 16. Distribución de pacientes por grupo de edad de los pacientes en estudio.

Lateralidad del tumor primario. Se determinó en nuestro grupo de pacientes que mama presentó la mayor frecuencia del tumor primario, siendo la de mayor frecuencia la mama izquierda con 24 pacientes (70.6%) y la mama derecha con 10 pacientes (29.4%). Estos resultados no son concordantes con la literatura, ya que en la mayoría de las series el mayor porcentaje lo ocupa la mama derecha, esto contribuye a un dato particular de nuestra población mexicana. Esta categoría se produce con las probabilidades de 0.5 y 0.5 con una prueba binominal de una muestra $p= 0.026$ (Grafica 17).



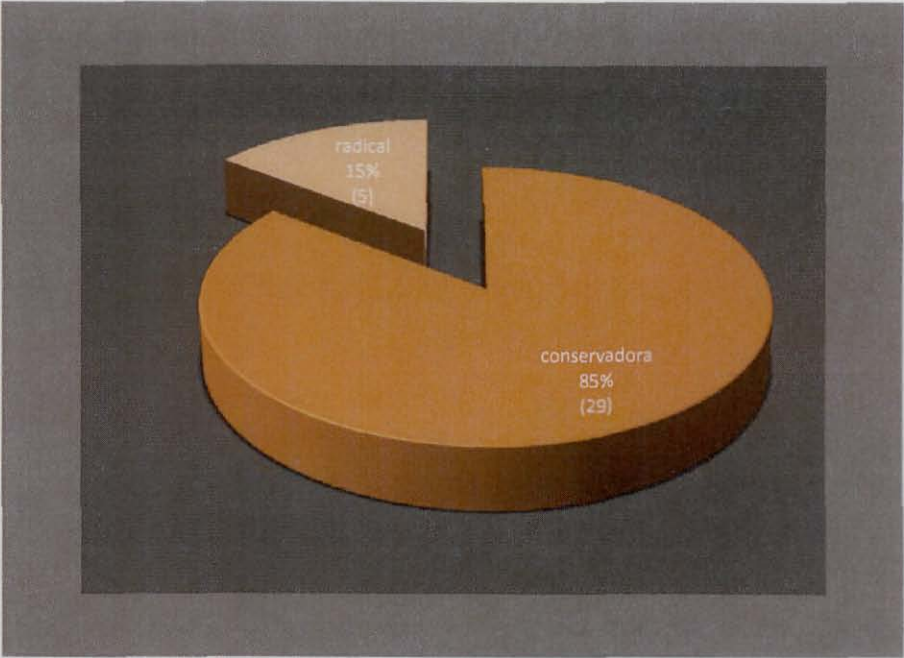
Grafica 17. Frecuencia y porcentaje en la lateralidad del tumor primario.

Topografía por cuadrantes. De los 34 pacientes en estudio, se identificó la mayor frecuencia en el cuadrante *superoexterno* (SE) con 21 pacientes (61.8%) lo que concuerda con la literatura internacional; en cuadrante *superointerno* (SI) 6 pacientes (17.6%); cuadrante *inferointerno* 3 pacientes (8.8%); cuadrante *inferoexterno* (IE) 2 pacientes (5.9%); *retroareolar* 2 pacientes (5.9%). Se aplicó la prueba de Chi-cuadrada de una muestra $p= 0.001$ (Grafica 18).



Grafica 18. Topografía del tumor primario de las pacientes en estudio.

Tipo de cirugía. En nuestro estudio del total de las cirugías realizadas como tratamiento de cáncer en etapa temprana I y II, 29 pacientes (85.3%) fueron candidatas a cirugía conservadora y solo 5 pacientes (14.7%) se les practicó cirugía radical de mama. Esta categoría se produce con las probabilidades de 0.5 y 0.5 para una prueba binominal de una muestra $p= 0.001$ (Grafica 19).



Grafica 19. Tipo de cirugía realizada en las pacientes de nuestro estudio.

11.- DISCUSION.

El uso del mapeo linfático en el cáncer de mama tiene una gran promesa para la disminución de la morbilidad pos-quirúrgica de la disección axilar. Desafortunadamente, la exactitud del mapeo linfático es muy variable, ya sea realizado por inyecciones de colorante vital azul patente, solos o en combinación con radioisótopos. Esta variabilidad se ha documentado de cirujano a cirujano. El estudio histológico del ganglio centinela, se realizo de forma diferida, pero la progresiva estandarización de la técnica y la nuevas formas de diagnóstico, deben permitir que nuestro Hospital realice de forma sistemática el estudio intraoperatorio del mismo, siendo el estudio con improntas citológicas el más prometedor (18).

En nuestra serie de 37 pacientes con disecciones de GC y consecutiva DRA, utilizando la técnica de inyección de colorante azul patente solo, en el plexo subareolar, el cirujano identifico en 34 (92%) pacientes el GC y de los pacientes en donde se identifico el GC: el 0% correspondió a células aisladas, el 2.94% correspondió a micrometástasis y el 26.47% a macrometástasis; con 0% de falsos negativos. De acuerdo al consenso de colima 2011 se necesita de por lo menos 20 procedimientos en donde el porcentaje de identificación debe ser de mayor del 90%, con menos del 5% de falsos negativos para poder superar la curva de aprendizaje y poder decir que el procedimiento es seguro, lo cual cumplimos en nuestro estudio; y en donde obtuvimos una eficacia del 91% (3).

El reporte histopatológico definitivo del ganglio centinela, fue positivo en 29.4 % y negativo en 70.6 %, concordante con lo reportado por: Guilliano (17), Kapteijn (18), Koller 98% (19), Guenther 97% (20), Horgan 95% (21) y Flett 95% (22).

Los resultados de nuestra prueba diagnóstica: 7 casos de verdaderos positivos que corresponde a 20.6 %, 24 casos de verdaderos negativos lo que corresponde a 70.6 %, 3 casos de falsos positivos que corresponde a 8.8 %, y ningún caso de falsos negativos, es decir 0.0 %, lo que coincide con lo informado por la literatura. La sensibilidad de nuestra prueba diagnóstica fue del 100%, muy alta en comparación con el estudio de Flett en donde la sensibilidad es del 69 % (22), Horgan en su estudio con una sensibilidad del 70 % (21), y fue similar a la de otros autores como Guiliano y Kapteijn, la explicación está dada por el porcentaje de falsos negativos que en nuestro estudio al igual que Guiliano y Kapteijn fue de cero (17,18).

La especificidad de nuestra prueba diagnóstica fue del 89%, baja en comparación con los estudios de otros autores como: Koller 98% (19), Guenther 97% (20), Horgan 95% (21) y Flett 95% (22). Esta discrepancia con los autores de otros estudios está dada por el número de pacientes en donde el GC fue falso positivo. En nuestro estudio correspondió a 3 pacientes, de los cuales fueron: *dos positivos a macrometástasis* en donde el GC positivo puede ser el único hasta en el 60% de los casos y *uno positivo a micrometástasis* en donde el GC positivo puede ser el único hasta en cerca del 90% de los casos (4,6).

El Valor Predictivo Positivo en nuestra prueba diagnóstica fue del 70 %, muy bajo en comparación con los estudios de otros autores como: Koller 97% (19), Guenther 96% (20), Horgan 93% (21) y Flett 92% (22). Esta discrepancia con los autores ya mencionados es por el número de pacientes en donde el GC fue falso positivo, en donde la explicación científica es la misma que la documentada en el análisis de la sensibilidad de nuestro estudio. El Valor Predictivo Negativo de nuestro estudio correspondió al 100%, que es similar al de Guiliano (17) y Kapteijn (18), no así con los estudios de otros autores como: Guenther 89% (20), Horgan 79% (21) y Flett 78% (22). Esta discrepancia es por el número de falsos negativos que en nuestro estudio correspondió a cero.

El subtipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con el 79.4%, el carcinoma lobulillar infiltrante 17.6%, y otros el 2.9%. La frecuencia del estado de los receptores fue: Luminal 79.4%, Her 2neu positivo 5.9% y Triple negativo 14.7%. Las características patológicas reportadas en nuestro estudio con respecto al subtipo histológico más frecuente son concordantes con nuestro estudio, no así con respecto al estado de los receptores en donde nuestra frecuencia es más alta con respecto a la reportada en la literatura mundial; las causas por las cuales la frecuencia de los tumores de mama triple negativo es mayor, no se tiene clara, aunque podríamos sospechar que el índice de masa corporal puede tener relación con esta condición (4,6).

El uso de inmunohistoquímica adicional a la impronta intraoperatoria, probablemente incrementa la seguridad de la prueba porque detecta micrometástasis y en nuestros resultados uno de tres casos falsos positivos fueron micrometástasis; sin embargo, el uso de inmunohistoquímica todavía no es factible para nuestro medio.

Diversos autores aconsejan la utilización combinada de radioisótopo y colorante vital azul patente para el marcaje del ganglio centinela porque incrementa su eficacia técnica y disminuye la incidencia de falsos negativos. Sin embargo en el estudio de Guiliano muestra que excelentes resultados pueden obtenerse sin gammagrafía preoperatoria y sin una sonda gamma de detección. Sin embargo, los autores que utilizan tanto colorante azul y gamma sonda, encontraron que el 30-40% de los GC no son azules, pero si radiactivos. Con la sonda se puede encontrar un GC en lugares infrecuentes como el parénquima mamario, la fosa subclavicular o nivel III axilar. El estudio de Guiliano reporta que algunos autores como De Vries que el 16% de los ganglios centinela en sus series son sólo el azul, pero no radiactivo. En una mayor serie por Cox era el doble (32%) (12,18). Esto no tiene ninguna explicación científica hasta el momento pero una nueva generación de radiomarcadores dirigidos muy específicamente en los receptores presentes en las células en los ganglios linfáticos serán diseñados para no quedarse en el sitio de la inyección, y van tener una gran afinidad por tejido linfático.

12.- CONCLUSIONES

La técnica de biopsia de GC con colorante vital azul patente es segura, eficaz y no requiere de equipos avanzados, factores facilitan la aplicación en la práctica clínica habitual. Los resultados de este trabajo desde el punto de vista de la evidencia científica consideran la biopsia selectiva del ganglio centinela como una alternativa válida a la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas I y II, el consenso de la literatura mundial es que los mejores resultados se logran mediante el uso de una combinación de colorantes y radioisótopos.

14.- ANEXOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	EXPERIENCIA EN LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA CON AZUL PATENTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ETAPAS I Y II
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	HEP UMAE CMN Gral. "Manuel Ávila Camacho", Puebla, octubre 2012 a septiembre 2013
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Describir la experiencia en la biopsia de ganglio centinela con azul patente en pacientes con cáncer de mama en etapas I y II, como el estándar de oro en el diagnóstico de metástasis axilares, evitando así la morbilidad de la disección radical de axila HEP UMAE CMN Gral. "Manuel Ávila Camacho"
Procedimientos:	Administración preoperatoria de Azul patente en dosis preestablecidas y monitoreo de variables, antes, durante y después de cirugía.
Posibles riesgos y molestias:	Prurito, dermatitis, pigmentación azul local y sistémica. orina azul, reacción anafiláctica.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Diagnostico de estado ganglionar y evitar morbilidad por disección radical de axila
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	A todos se les informara el resultado histopatológico de la biopsia
Participación o retiro:	Voluntario bajo información amplia y detallada
Privacidad y confidencialidad:	A todos los pacientes del estudio
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
☐	No autoriza que se tome la muestra.
☐	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
☐	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Al 100 %
Beneficios al término del estudio:	Documentar el diagnostico para etificación patológica y otorgar el tratamiento conveniente para el paciente
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Daniel Saucedo Conde R7 Cirugía oncológica.
Colaboradores:	Dr. Amancio Gatica Pérez.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

[illegible][illegible]

13.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Knut Haeger. The illustrated history of surgery. 3raEd. Madrid: Raices S.A.; 1993. pp. 330-335.
2. A.Die Goyanes. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. 2daEd. Madrid: Raices S.A.; 1992. pp. 61-68.
3. Jesús Cárdenas, Aura Eros, Eduardo Maafs, Adela Poitevin. Consenso Nacional Sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario, Colima 2011, pp. 39-40.
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles and Practice of Oncology. 9th Ed. EU: Lipicott; 2011. Pp. 1630-1632
5. Sarin R, Ravishankar U, et al. Sentinel Node Biopsy and Lymphatic Mapping of Patients with Early Stage Breast Cancer. *Apollo Medicine* 2008; 5: pp200-203.
6. Veronesi U, Galimberti V, et al. Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J of Cancer* 2005; 41: pp. 231–237.
7. White V, Harvey J, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer Surgery Working with the Risks of Vital Blue Dye to Reap the Benefits. *EJSO* 2011; 37: pp.101-108.
8. Latorre Vilallonga, J; Maeso Lebrún, J. Anatomía, Fisiología y Fisiopatología del Sistema Linfático. Ed.EdiKa-Med Barcelona 1991; 25: pp. 400-405.
9. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: pp. 392–399.
10. Ruano R, Ramos M, et al. Incidence of Axillary Recurrence After a Negative Sentinel Lymph Node Result in Early Stages of Breast Cancer: A 5-year follow-up. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012; 31: pp.173–177.
11. Cordero J, Palomar A, et al. Prevalence of Micrometastases and Isolated Tumor Cells in the Sentinel Node in Early Stage Breast Cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012; 31: pp. 78–82.

12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; pp. 305-569.
13. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: pp. 941–946.
14. Hutchinson J, Chagpar A, et al. Surgeon and Community Factors Affecting Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy. *Am J of Surg.* 2005; 190: pp.915–919.
15. Straalman K, Kristoffersen U, et al. Factors Influencing Sentinel Lymph Node Identification Failure in Breast Cancer Surgery. *The Breast* 2008; 17: pp.167–171.
16. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel Lymph Node Biopsy Indications and Controversies in Breast Cancer. *Maturitas* 2011; 69: pp. 7–10.
17. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: pp. 2345–2350.
18. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL, et al. Identification and biopsy of the sentinel node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: pp.427–430.
19. Koller M, Barsuk D, Zippel D, et al. Sentinel lymph node involvement – a predictor for axillary node status with breast cancer – has the time come? *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: pp.166–168.
20. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: pp. 336–340.
21. Horgan K, Mancie-Jones B, Madan M, et al. Axillary sentinel node identification in breast cancer with dye injection alone. *Br J Surg* 1998; 85, Suppl pp. 51–52.
22. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, et al. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: pp. 991–993.