

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ESTUDIO DE LA APLICACIÓN DEL GANGLIO
CENTINELA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE MAMA

M^a TERESA TORRES SÁNCHEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 2 de Novembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Antonio Mateo Navarro
- D. F. Javier Lacuerva Gómez
- D^a. Ana Lluch Hernández
- D. Javier Deus Fombellida
- D. Manuel Martínez Abad

Va ser dirigida per:

D. Fernando Delgado Gomis

D. Ramón Sopena Monforte

D. Vicente García Fons

©Copyright: Servei de Publicacions

M^a Teresa Torres Sánchez

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6476-7

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

ESTUDIO DE LA APLICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

M^a TERESA TORRES SÁNCHEZ

DIRIGIDA POR:

Dr. FERNANDO DELGADO GOMIS
Dr. RAMÓN SOPENA MONFORTE
Dr. VICENTE GARCÍA FONS

A mis dos chicos: David y
Sergio

A mis padres, a toda mi familia

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En este apartado, quiero dar las gracias a todas las personas que de alguna manera han colaborado en la realización de esta tesis doctoral.

De antemano, quiero pedir disculpas si alguna de ellas no fuera nombrada, ya que han sido numerosas las personas que me han apoyado durante este periodo.

En primer lugar, y de una manera muy especial, quiero agradecer al Dr. Javier Escrig, cirujano general del hospital General de Castellón, el interés que ha demostrado durante los últimos meses, desde los ánimos que me ha dado para seguir adelante con este proyecto, hasta su importante colaboración en la realización del método estadístico y de los resultados; sin su apoyo esta tesis doctoral no hubiera llegado a su fin.

También he de dar las gracias a mis directores: el Dr. Fernando Delgado Gomis, jefe del servicio de Cirugía General del Hospital Dr. Peset; el Dr. Ramón Sopena Monforte, jefe del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset; y el Dr. Vicente García Fons, cirujano adjunto del servicio de Cirugía General del mismo Hospital. Su ayuda ha sido inestimable desde el principio hasta el fin de la realización de esta tesis.

Gracias a todo el personal de los quirófanos de cirugía, que ha colaborado para poder llevar a cabo la técnica del ganglio centinela, en especial a mis compañeros cirujanos.

También quiero agradecer los servicios prestados por todo el personal de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset, sin ellos no hubiera sido posible el desarrollo de la técnica.

Gracias al servicio de Anatomía Patológica del citado Hospital, en especial al Dr. Vicente Torres por su asesoramiento a la hora de desarrollar el apartado de anatomía patológica.

Al Dr. Isidro Vizcaíno, radiólogo del servicio de Radiodiagnóstico del hospital Dr. Peset por su colaboración en los casos de tumoraciones no palpables.

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
• PRÓLOGO	10-12
1.- INTRODUCCIÓN	13-75
1.1 Tratamiento del cáncer de mama. Resumen histórico	14-27
1.2 Anatomía del sistema linfático	28-38
1.3 Sistema linfático de los miembros superiores	39-46
1.4 Fisiología y fisiopatología del sistema linfático	47-54
1.4.1 Fisiología	47-50
1.4.2 Fisiopatología	51-54
1.5 Linfedema postmastectomía	55-64
1.5.1 Etiopatogenia	56-57
1.5.2 Diagnóstico	58-59
1.5.3 Tratamiento	60-64
1.6 Fundamento del ganglio centinela	65-75
1.6.1 Inicio de los estudios	67-68
1.6.2 Aplicación al cáncer de mama	69-75
2.- HIPÓTESIS	76-77
3.- OBJETIVOS	78-79
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	80-128
4.1 Selección de pacientes	81-82
4.2 Material	83-98
4.2.1 Etapa preoperatoria	83-88
4.2.2 Etapa intraoperatoria	89-96
4.2.3 Estudio histológico postoperatorio	97-98

4.3 Metodología técnica	99-112
4.3.1 Etapa preoperatoria	100-104
4.3.2 Etapa intraoperatoria	105-109
4.3.3 Estudio histológico postoperatorio	110-112
4.4 Recogida de datos	113-115
4.5 Método estadístico de evaluación	116-122
4.6 Serie de pacientes	123-128
5.- RESULTADOS	129-153
5.1 Intervención	130-132
5.2 Anatomía patológica	133-138
5.3 Análisis estadístico	139-153
6.- DISCUSIÓN	154-170
7.- CONCLUSIONES	171-173
8.- BIBLIOGRAFÍA	174-189

PRÓLOGO

PRÓLOGO

La presentación clínica del cáncer de mama ha experimentado notables cambios a lo largo de las últimas décadas. Esto se ha debido sobre todo a la generalización de la mamografía como técnica de diagnóstico de la enfermedad, así como a las campañas masivas de screening mamario entre la población.

En la actualidad, la mayoría de casos de cáncer de mama son diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad lo que nos obliga, como cirujanos, a explorar nuevos horizontes para su manejo quirúrgico.

Atrás quedan las cirugías radicales de la mama; desde la década de los 70 se ha ido introduciendo la cirugía conservadora de la glándula mamaria, siendo ésta en el momento actual, la cirugía de elección en la mayoría de las enfermas. Sin embargo, aún estamos practicando una cirugía demasiado agresiva para los estadios tan tempranos en que diagnosticamos la enfermedad. El tratamiento de los ganglios linfáticos axilares no ha cambiado, y seguimos realizando linfadenectomía axilar sistemática sabiendo que en la mayoría de casos estos ganglios van a tener un resultado negativo y que estamos aumentando de manera innecesaria la morbilidad del proceso.

Es por esto por lo que desde 1999 comenzamos a introducir en nuestro Hospital la técnica del ganglio centinela, influidos por la necesidad de realizar a nuestras enfermas una cirugía más conservadora, y más adecuada para el estadio de su enfermedad.

Comenzamos basándonos en los estudios publicados por otros hospitales en los que se reflejaban sus buenos resultados. Analizamos nuestros propios resultados observando que eran comparables a los descritos en las series publicadas, lo que nos animó a seguir adelante con la técnica y a perfeccionarla para ofrecer nuestros mejores resultados a las enfermas. Del espíritu de superación y la recogida de datos para su posterior análisis surgió la

idea de realizar esta tesis doctoral donde pretendemos plasmar todos estos años de estudio y evolución de la técnica que ha tenido lugar en nuestro Hospital, gracias al esfuerzo y a la coordinación entre los distintos servicios implicados: Medicina Nuclear, Radiodiagnóstico, Anatomía Patológica, y Cirugía General.

La experiencia acumulada en los principales grupos de investigación en ganglio centinela ha posibilitado el inicio de una nueva etapa desde el año 2000 hasta el momento actual, destinada a la realización de estudios estadísticos más avanzados para resolver algunas cuestiones conflictivas relacionadas con la práctica clínica. En esta tesis doctoral también queremos plasmar este nuevo capítulo en la evolución de la historia del ganglio centinela, realizando un avanzado análisis estadístico de nuestros resultados, con el objetivo de obtener datos que pensamos serán de interés para la futura aplicación clínica del ganglio centinela...

INTRODUCCIÓN

1.-INTRODUCCIÓN

1.1- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. RESUMEN HISTÓRICO

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}. A lo largo de la historia, las enfermas con cáncer de mama se han tratado mediante diversos métodos empíricos, entre los que se incluyen diversos procedimientos médicos y quirúrgicos.

De forma general, el tratamiento del cáncer, y en particular la neoplasia mamaria, se ha enfrentado a dos factores negativos muy importantes: por un lado al desconocimiento de su etiología y su comportamiento biológico, y por otro, a un pudor mal entendido de las mujeres, que han ocultado la enfermedad durante largo tiempo, presentándose el tumor mamario en estado avanzado al ser detectado².

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 mamarios 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}. (Figura 1).



Figura 1¹: Grabado del siglo XVII que representa a Santa Águeda con los pechos amputados, que lleva un ángel en la bandeja. Sujeta en la mano las tenazas de amputar, y dentro del recuadro aparecen otras similares tomadas de una obra de Scultetus de la misma época.

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^{1,2}, 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.

Hipócrates² (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.

Celso^{2,4} (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. En sus escritos, recopila los aspectos más importantes desde el punto de vista quirúrgico de la enfermedad tumoral mamaria en la época de Roma.

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. Las incisiones y la fulguración con fines hemostáticos se suceden hasta que se extirpa el tumor con la totalidad de la mama².

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 (Figura 2). 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^{2,5}.

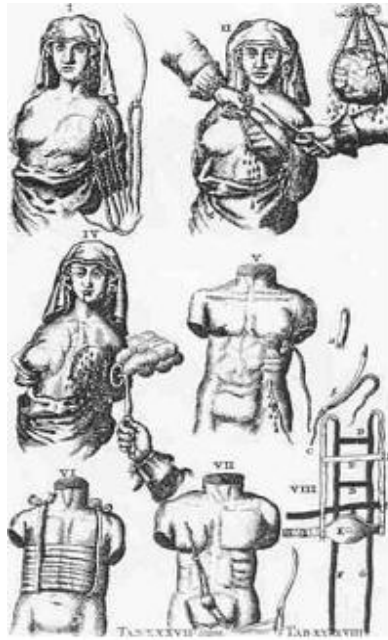


Figura 2¹ : Amputación de una mama seguida de cauterización, tal como la ilustra Scultetus en su *Armamentarium chirurgicum* (1641)

Durante la Edad Media, se produjeron pocos avances científicos. En esta época no se generaron nuevas ideas sobre la génesis del cáncer de mama ni sobre su tratamiento. Básicamente se mantenían los principios galénicos y la técnica quirúrgica de Leónidas (Figura 3).



Figura 3¹ : Reconocimientos de los pechos según las prácticas descritas en el tratado de cirugía de Teodórico.

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 revitaliza¹.

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^{2,5}.

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 (Figura 4). 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.

Estos cirujanos dan mucha importancia a las medidas higiénico-dietéticas: se evitan alimentos calientes y se aplica frío local a la glándula mamaria enferma^{1,2,4}.



Figura 4² :Técnica de mastectomía según Esculeto (1645).

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 enferma¹.

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. Este autor, distingue por primera vez, la evolución benigna o maligna de los tumores¹.

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 linfógena² 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^{2,5}.

Angelo Nannoni (1715-1790), médico florentino, publicó en 1746 un libro sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, en el cual exponía ideas asombrosamente modernas para su época. Recomendaba la intervención inmediata, así como extirpar el tumor con un margen amplio, junto con el pectoral mayor, y los ganglios linfáticos axilares próximos¹.

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 casos¹. 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.

A comienzos de la Edad Moderna, ya en pleno siglo XIX, el antiguo humoralismo es abandonado gradualmente a favor de los estudios anatómicos. Las guerras napoleónicas contribuyen también al desarrollo de la cirugía, 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. Arnott, diseña un corsé con un balón de aire para comprimir la mama enferma^{2,6} (Figura 5).

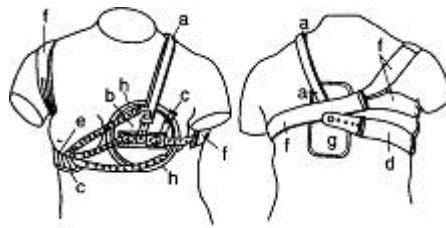


Figura 5²: Aparato para compresión de la mama, diseñado por Arnott. (Tomado de: *A Short History of Breast Cancer*, por D. de Moulin).

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.

En la segunda mitad del siglo XIX aparecen nuevos conocimientos sobre el cáncer de mama. Carl Von Rokitansky (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. Todas estas teorías contribuyen a la creencia de que el cáncer es una enfermedad local; y a partir del tumor primario, se extiende a los ganglios regionales axilares, y órganos distantes^{2,5}.

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 tamaño¹.

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 creencia de la teoría que describía que el cáncer de mama se diseminaba a los ganglios axilares por permeación linfática, contribuyó a la idea de la extirpación en bloque: órgano con tumor primitivo, vasos linfáticos intercurrentes y ganglios regionales. 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 (Figura 6). 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. La mastectomía radical era un modelo de cirugía oncológica, con resultados muy superiores a los obtenidos con anterioridad en cuanto a morbimortalidad postoperatoria y supervivencia a largo plazo que se mantuvo hasta bien entrado el siglo XX^{2,7}, siendo el tratamiento de elección durante más de 50 años.

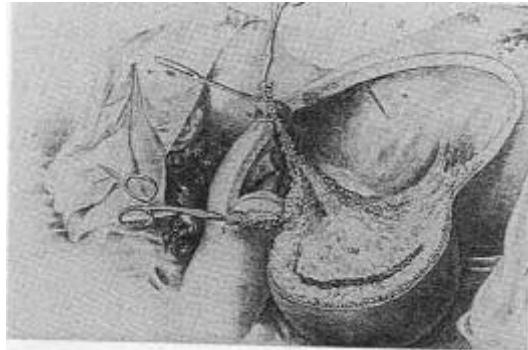


Figura 6²: Esquema de la técnica de mastectomía radical de Halsted. (Tomada de: *Contrary to Nature*, por M.B. Shimkin).

El avance que supuso la mastectomía radical, permaneció sin progreso apreciable durante la primera mitad del siglo XX. No obstante, aparecieron nuevas tendencias, unas en sentido más radical, y otras en sentido más conservador, pero todas ellas mantenían la teoría mecanicista por la que el tumor, de comienzo local, se diseminaba de forma ordenada a los vasos linfáticos por permeación, de aquí a los ganglios axilares regionales y, después, al torrente circulatorio.

Siguiendo los trabajos de Handley, que 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^{2,8}, 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, (Tabla 1⁹) 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^{2,9}.

Tabla 1. Contraindicaciones absolutas para la mastectomía

Carcinoma inflamatorio

Metástasis supraclaviculares

Metástasis distantes

Metástasis axilares invadiendo paquete vasculonervioso

Edema linfático del brazo

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.

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)^{2,10}.

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 multidisciplinar.

Se inicia así la época de la cirugía conservadora, de la mano de los Dres. 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 poliquimioterapia².

¿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.

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^{11,12}. 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: paresias, parestesias, linforrea y linfedema crónico^{13,14}.

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.

1.2.- ANATOMÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO^{15,24,26}

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.

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.

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 reflujó de un órgano a otro.

Así pues, el sistema linfático está formado por capilares, colectores prenodales, ganglios, y, colectores postnodales 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:

A) 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 (Figura 7).

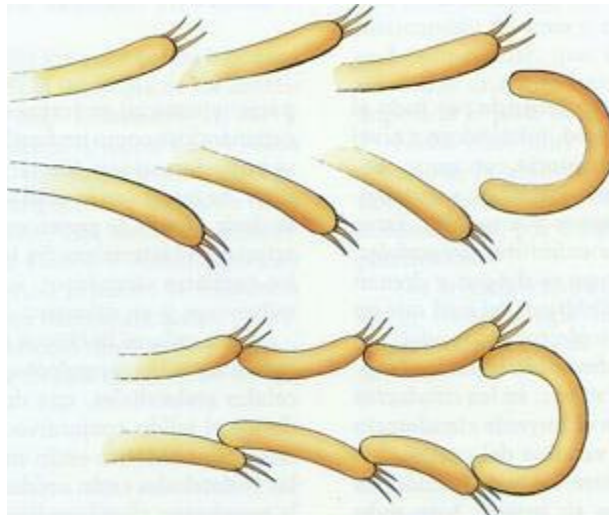


Figura 7¹⁵: Vasos linfáticos abiertos y cerrados.

B) 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:

- 1- 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.
- 2- La media o muscular, con células musculares en disposición helicoidal.
- 3- 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:

- 1- superficial o supraponeurótico
- 2- profundo o subaponeurótico

Unos y otros se adosan ordinariamente a las venas correspondientes, y llevan por lo general, un trayecto rectilíneo.

C) Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos (figura 8) 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.

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. (Figura 8)

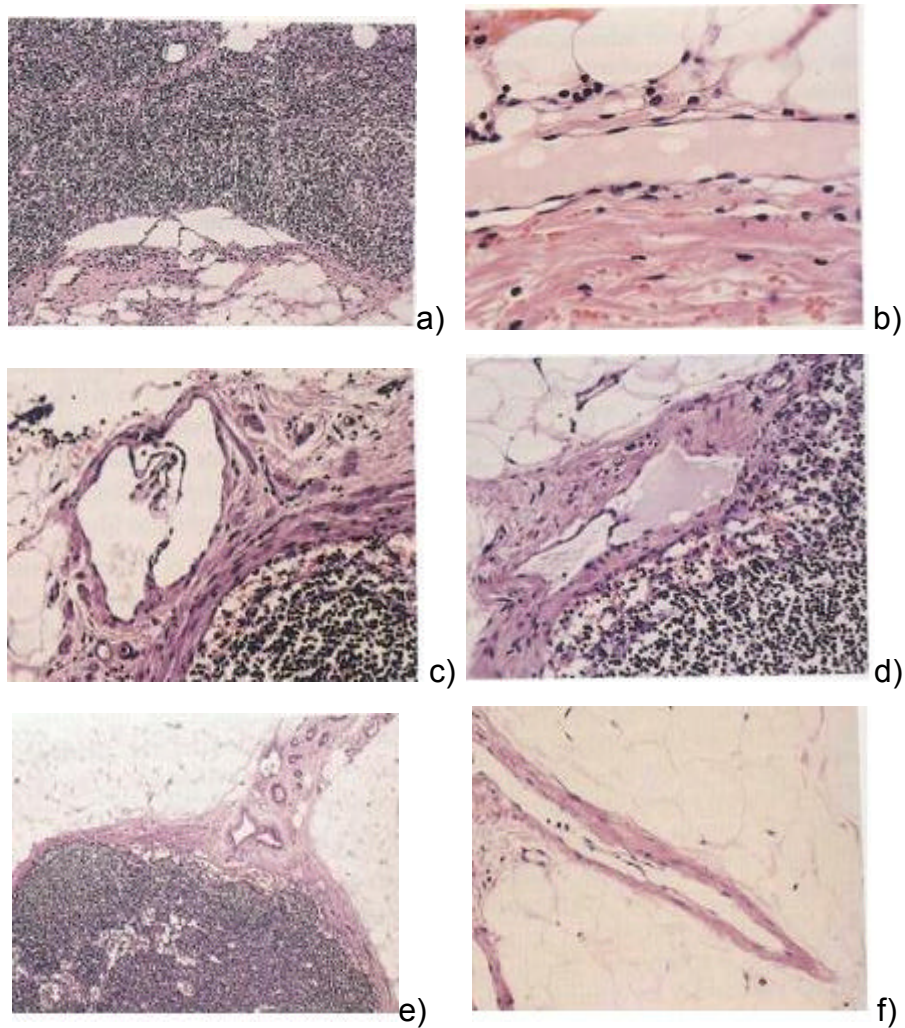


Figura 8 ¹⁵ : **a)** Ganglio linfático. Seno marginal. Obsérvense las uniones con la cápsula del ganglio. Hematoxilina Eosina (H.E.) 100 X. **b)** Capilar linfático cortado longitudinalmente. La linfa aparece de color rosa claro. La pared del capilar es muy fina, destacando los núcleos de las células endoteliales. H.E. 200 X. **c)** Linfático aferente a un ganglio. Está situado en la parte cóncava del ganglio. Obsérvense las válvulas compuestas por un fino repliegue revestido por células endoteliales. H.E. 200 X. **d)** Linfático aferente a un ganglio. Otro corte mostrando las mismas características de la figura c. H.E. 200 X. **e)** Ganglio linfático en la zona del hilio. Varios troncos vasculares, entre los que destacan los linfáticos eferentes. H.E. 100 X. **f)** Colectores linfáticos en el tejido adiposo. H.E. 200 X.

En general, los ganglios se reúnen formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones existen ganglios solitarios, como el ganglio preauricular 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.

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

- 1- 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.
- 2- 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.

En la estructura histológica del ganglio linfático podemos distinguir:

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

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 linfovenosas a este nivel.

La fisiología del ganglio linfático, la estudiaremos en el siguiente capítulo.

D) Colectores postnodales

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 (Figura 8).

E) Troncos linfáticos

Drenan grandes regiones del cuerpo. Se forman a partir de la unión de diversos colectores postnodales, 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. A nivel torácico los troncos linfáticos son:

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

A nivel abdominal existen también tres grandes troncos:

- 1- tronco lumbar derecho,
- 2- tronco lumbar izquierdo, que, junto el anterior, drena los ganglios de la mitad inferior del cuerpo,
- 3- 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.

F) 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.

1- Conducto torácico (figura 9):

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.

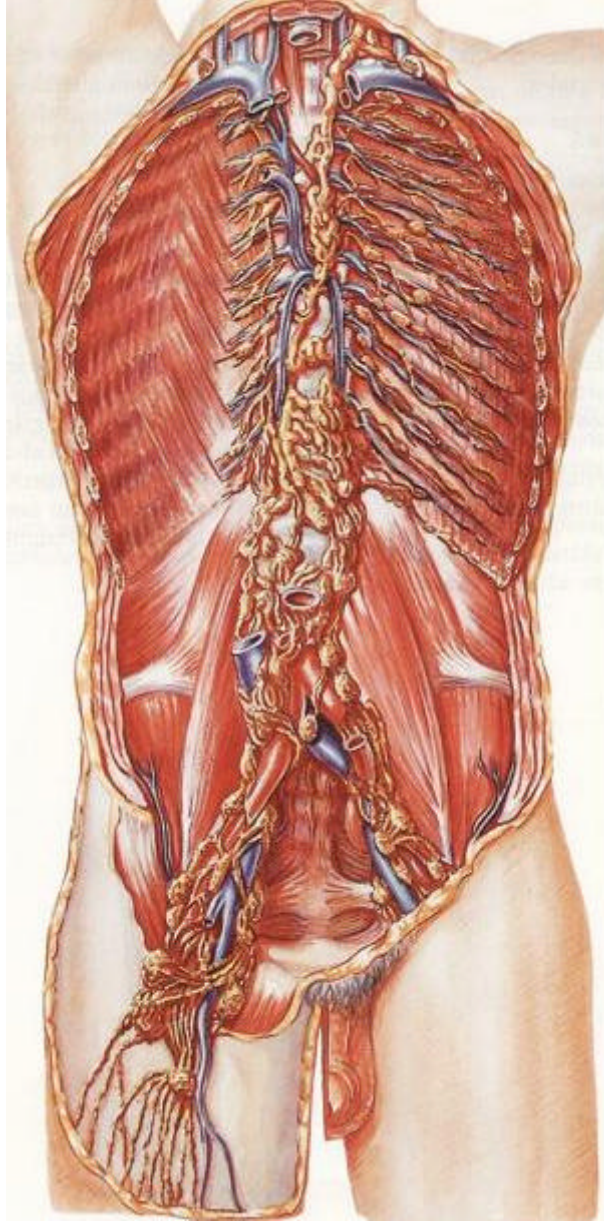


Figura 9¹⁵ : conducto torácico

2- Conducto linfático derecho:

También llamado gran vena linfática. Se forma por la unión de los troncos yugular, subclavio y broncomediastínico 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 anterolateral 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.

G) 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.

1.3.- SISTEMA LINFÁTICO DE LOS MIEMBROS SUPERIORES^{15,20}

Los vasos linfáticos a nivel de las extremidades superiores (figura 12), (figura 13), (figura 14), se distribuyen formando una red que consta de dos sistemas: uno superficial y otro profundo, que se conectan entre ellos escasamente. Su única comunicación es a nivel de los ganglios axilares.

A) Sistema linfático profundo

Los linfáticos se inician en zonas profundas (músculo y periostio) de los dedos y de la mano. Los vasos linfáticos siguen los grandes troncos arteriales y venosos. En el antebrazo hallamos cuatro ejes de linfáticos: 1.- radial, 2.- cubital, 3.- interóseo anterior, y, 4.- interóseo posterior. Estos colectores se reúnen a nivel de la cara interna del codo y drenan a través de los linfáticos satélites de los vasos humerales al grupo braquial de los ganglios axilares.

Ganglios del sistema profundo

Los más importantes son los ganglios axilares. Los más frecuentes son los de la arteria humeral y los de las arterias radial y cubital.

Ganglios axilares¹⁶

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 (figura 10). Estos grupos incluyen:

1.- El *grupo de la vena axilar, o grupo externo*, que consiste en cuatro a seis ganglios internos o posteriores a la vena (figuras 10,11). Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior.

2- 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.

3.- 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.

4.- 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.

5.- 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*.

6.- 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.

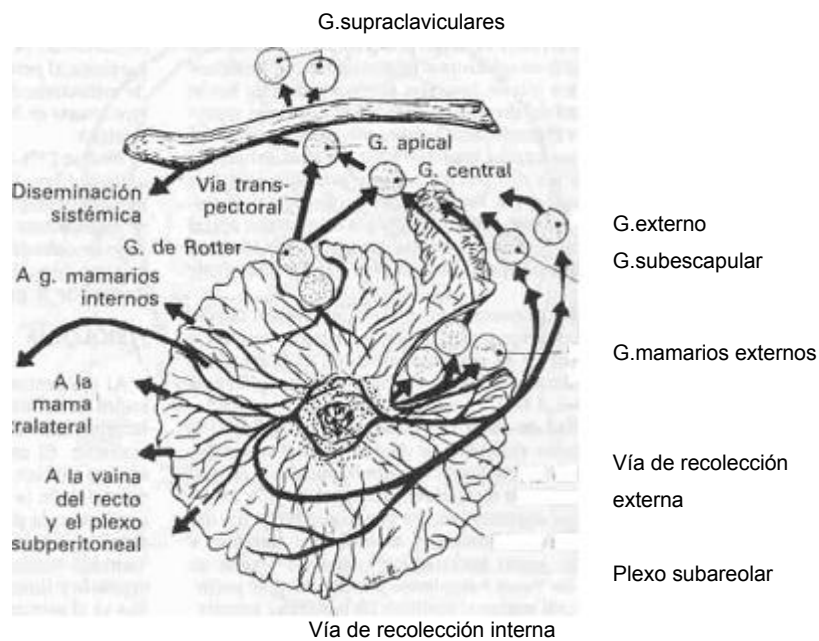


Figura 10¹⁶: Esquema de la mama, en el que se identifica la posición de los ganglios linfáticos en relación con la glándula mamaria y se ilustran las vías de drenaje linfático (indicadas por las flechas).

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.

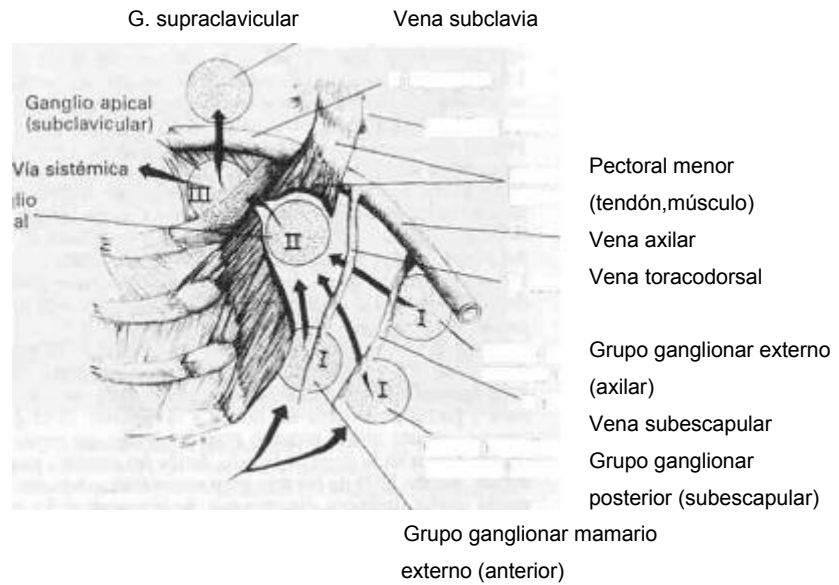


Figura 11¹⁶: esquema de los grupos mayores de ganglios linfáticos relacionados con el drenaje linfático de la mama. Los números romanos indican tres niveles o grupos de ganglios linfáticos que se definen por su localización en relación con el pectoral mayor. El nivel I incluye ganglios linfáticos situados 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.

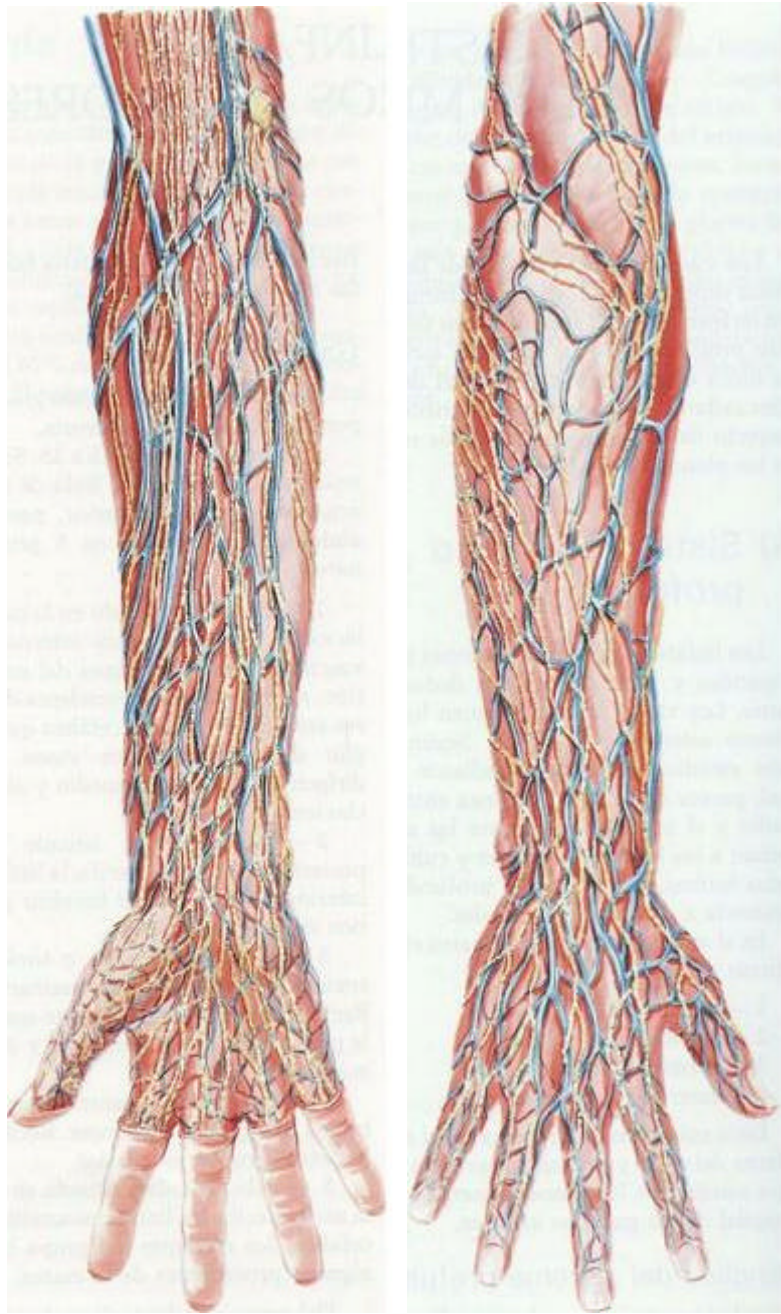


Figura 12¹⁵ : Vasos linfáticos del miembro superior (mano y antebrazo).

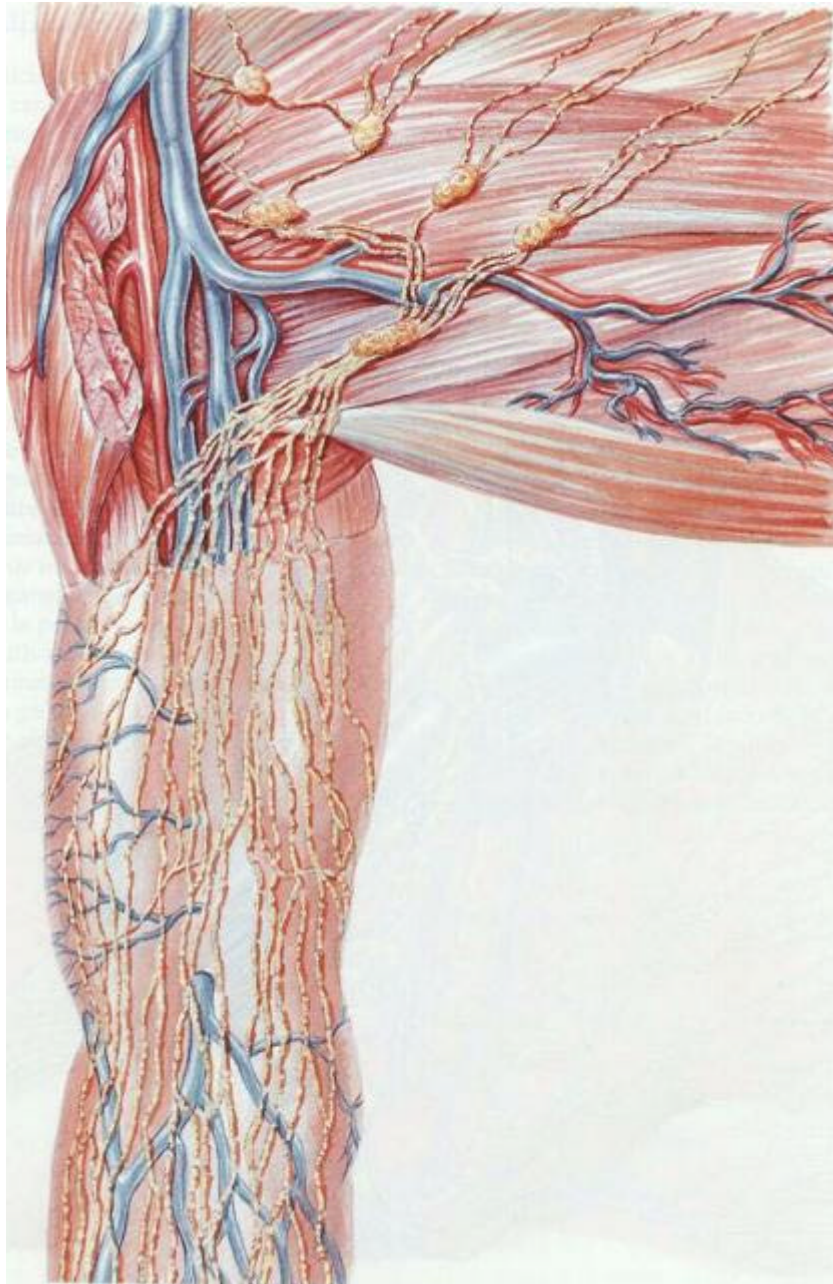


Figura 13¹⁵ : Vasos linfáticos del miembro superior (brazo).

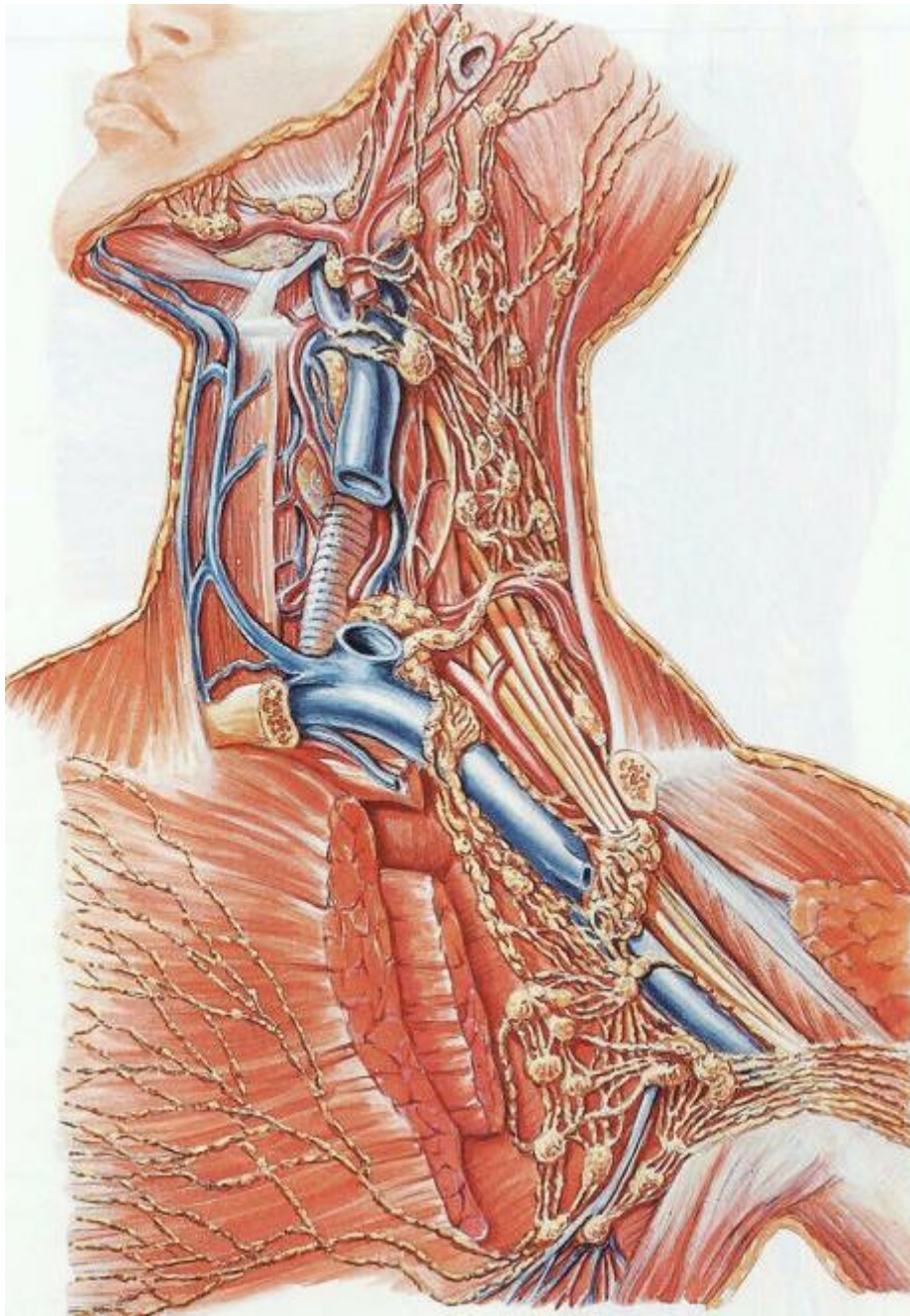


Figura 14¹⁵: Vasos linfáticos de la axila y del cuello.

B) Sistema linfático superficial

Se inicia a partir de una red superficial que cubre la cara palmar de los dedos. En la mano se anastomosan, formándose tres grupos a nivel de la muñeca: interno, medio, y externo.

Los linfáticos superficiales internos drenan al ganglio supraepitroclear y, siguiendo la vena basílica, alcanzan, a través de los linfáticos profundos, a los ganglios axilares.

Los linfáticos del grupo externo, acompañan a la vena cefálica y llegan al ganglio deltopectoral si existe, y si no al subclavicular.

Los linfáticos del grupo medio ascienden hasta el borde inferior del pectoral mayor, y alcanzan los ganglios del grupo braquial.

Todo el drenaje del antebrazo y casi todo el del brazo sigue la vía de la vena basílica hacia la axila. Este drenaje puede ser sustituido por la vía de la vena cefálica que ocasionalmente alcanza el hueco supraclavicular en casos de vaciamientos ganglionares importantes. Esto explicaría la existencia o no de algunos casos de linfedema tras un vaciamiento ganglionar radical.

Ganglios del sistema superficial

1.- *Epitrocleares*, recibe los linfáticos de la cara interna de la mano, y drena a los linfáticos profundos y a los ganglios axilares.

2.- *Deltopectorales*, situados en el surco deltopectoral, al lado de la arteria cefálica. Reciben los colectores satélites de la vena cefálica, y drenan al grupo infraclavicular de los ganglios axilares.

1.4.- FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO

1.4.1.- FISIOLÓGÍA^{15,18,21}

El sistema linfático (tercer sistema) tiene dos funciones importantes diferenciadas: por un lado la formación, transporte, y filtro de células linfoides y de anticuerpos en los ganglios (función inmunológica); y por otro, la función circulatoria, la cual se realiza mediante la reabsorción y transporte del excedente líquido y proteico del espacio intersticial, que no se ha hecho por el sistema venoso, al torrente circulatorio. En esta actividad circulatoria, cabe destacar dos aspectos fisiológicos:

- 1.- La captación e intercambio de sustancias
- 2.- El transporte de las mismas hacia el torrente venoso, previa depuración ganglionar.

1.- La captación e intercambio de sustancias

Se produce a nivel de las unidades microcirculatorias, donde encontramos un circuito derivativo directo que dirige la sangre de la arteriola a la vénula, y un circuito derivativo indirecto metabólico o vía capilar donde se realiza el intercambio. Estos circuitos están regulados por las condiciones fisicoquímicas locales.

Para entrar una molécula dentro del sistema linfático debe pasar tres barreras de diferentes características:

- La barrera endotelial capilar
- El espacio intersticial
- El endotelio capilar linfático

La barrera endotelial se comporta como una membrana semipermeable dejando pasar el agua y pequeñas moléculas.

El espacio intersticial está formado por la membrana basal y por la vaina perivascular de proteoglicanos. Tiene variaciones fisicoquímicas pudiendo modificarse y pasar de ser laxo y rico en agua, a ser denso y rico en coloides.

El endotelio capilar linfático está formado por una pared muy delgada con amplias uniones intercelulares permitiendo el paso de sustancias.

La explicación de los fenómenos de intercambio, se basa en la ley de Starling 1896 (figura 15), de acuerdo con ésta se produce el intercambio gracias a la diferencia de presiones que existe en el interior y en el exterior de los capilares tanto arteriales como venosos, se refiere sobre todo a los productos hidrosolubles. De esta ley cabe destacar que la filtración se produce por la presión hidrostática sanguínea capilar y que la reabsorción es debida a la presión oncótica de las proteínas. El sistema linfático actúa como una válvula de seguridad, evacuando las macromoléculas y el exceso de líquido.

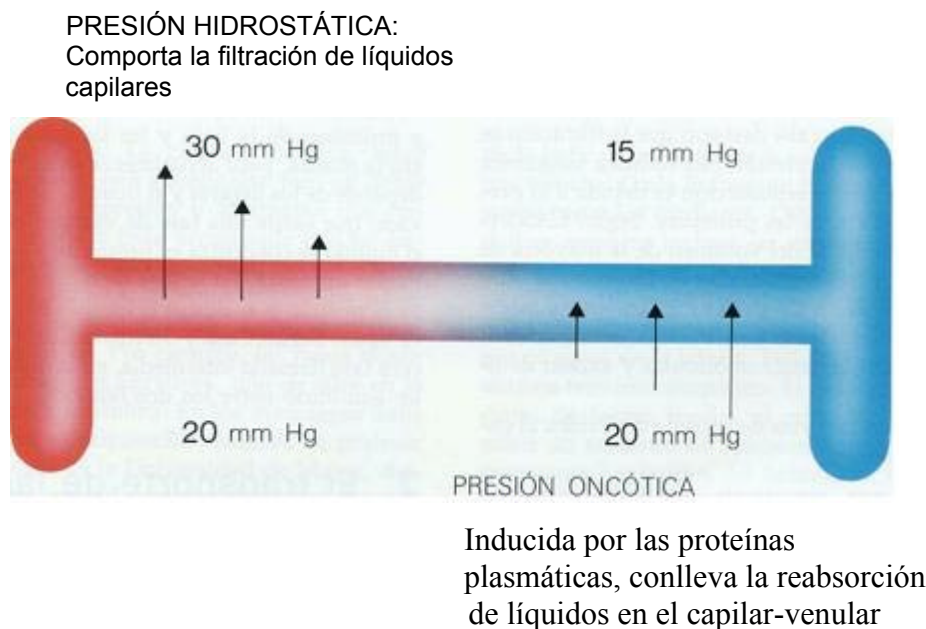


Figura 15¹⁵ : Ley de Starling

Existen tres vías de entrada de fluidos al sistema linfático: por pinocitosis (ingestión de sustancias al interior de la célula por fagocitosis, realizada por pseudópodos), por difusión, y a través de las uniones intercelulares que están abiertas o cerradas según lo requieran las células, dependiendo de la presión hidrostática.

Tres factores son los que favorecen la producción de la linfa:

- La elevación de la presión venosa
- La elevación de la presión intracapilar de volumen sanguíneo o elevación de la temperatura local
- Cambios de la permeabilidad capilar por tóxicos o hipoxia, aumentando las proteínas a nivel intersticial.

2.- El transporte de las sustancias hacia el torrente venoso

Una vez formada la linfa, es transportada por los colectores hacia los confluente subclavio-yugulares. La cinética linfática está constituida por un doble sistema de compresión y aspiración que impulsa y aspira la linfa propulsada por los linfangiones (segmento de colector linfático comprendido entre una válvula proximal y una distal, con contractibilidad propia) en sentido proximal. A este flujo inicial propulsado por los linfangiones se asocian una serie de factores intrínsecos y extrínsecos de influencias centrípetas de aceleración y aspiración (figura 16). Los de aceleración son:

- Linfomotilidad o vasomotricidad linfática. Su control es neurohormonal alfa-adrenérgico.
- Pulsación de las arterias satélites
- Actividad del músculo esquelético y la acción de las válvulas

Los factores de aspiración son los movimientos respiratorios y el mecanismo de bomba cardíaca.

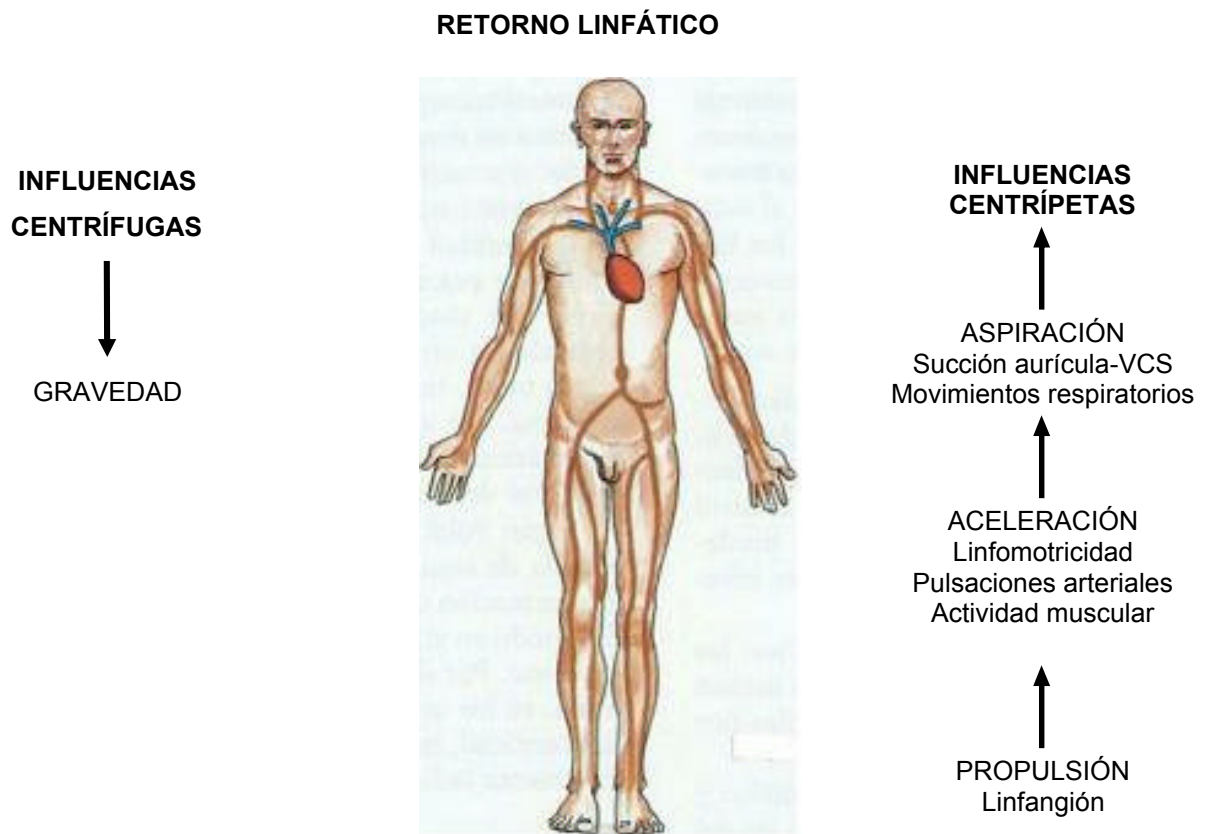


Figura 16¹⁵ : Retorno linfático. VCS (vena cava superior)

1.4.2 FISIOPATOLOGÍA^{15,18}

Un sistema linfático es suficiente cuando la capacidad de transporte es mayor que la carga de función linfática (cantidad de proteínas y agua que entra en el sistema linfático). Esta capacidad de transporte la podemos definir como la cantidad de flujo que se puede transportar utilizando la capacidad motora linfática activa.

Földi, compara el funcionamiento de los linfangiones con el del corazón. Según éste, cuando la carga linfática es mayor que la capacidad de transporte, hablamos de una insuficiencia linfática de tipo dinámico; como ocurre en casos de una hipoproteinemia, en los que aumenta el líquido intersticial y provoca sobrecarga del sistema linfático, o bien, en casos de insuficiencia venosa crónica; en los que sólo se producirá edema cuando los linfáticos sanos presenten una sobrecarga superior a su capacidad.

En la insuficiencia linfática mecánica, existe una carga funcional normal, pero el sistema linfático no puede evacuar las proteínas que salen de los capilares. Pueden darse formas combinadas en las que exista un sistema linfático enfermo y una carga aumentada, en estos casos, existe una insuficiencia de la válvula de seguridad (Tabla 2¹⁵).

	Carga linfática (proteínas)	Carga linfática (agua)	Capacidad de transporte del sistema linfático	Flujo sanguíneo	Consecuencia
Insuficiencia mecánica	Normal	Normal	?	?	Edema con concentración elevada de proteínas
Insuficiencia hemodinámica	?	???	?	??	Edema cardíaco
Insuficiencia dinámica	Normal	???	Normal	??	Edema con concentración baja de proteínas
	???	??	Normal	??	Edema con concentración alta de proteínas
Insuficiencia de válvula de seguridad	???	???	?	?	Edema con concentración alta de proteínas más necrosis

Tabla 2¹⁵ : Insuficiencia de drenaje linfático según Földi

Cuando se produce una linfostasis, el organismo pone en marcha mecanismos de compensación, que podemos esquematizar de la siguiente manera (Tabla 3¹⁵):

- 1- Cuando existe un problema mecánico la linfa se evacua por vías colaterales.
- 2- Se abren anastomosis linfovenosas intentando derivar la linfa.
- 3- Se forman anastomosis linfolinfáticas
- 4- Se realiza evacuación a través de los canales prelinfáticos, que comunican los capilares sanguíneos y los linfáticos.
- 5- Aumenta el número de monocitos en el intersticio, que se transforman en macrófagos que absorben las proteínas y las diluyen.

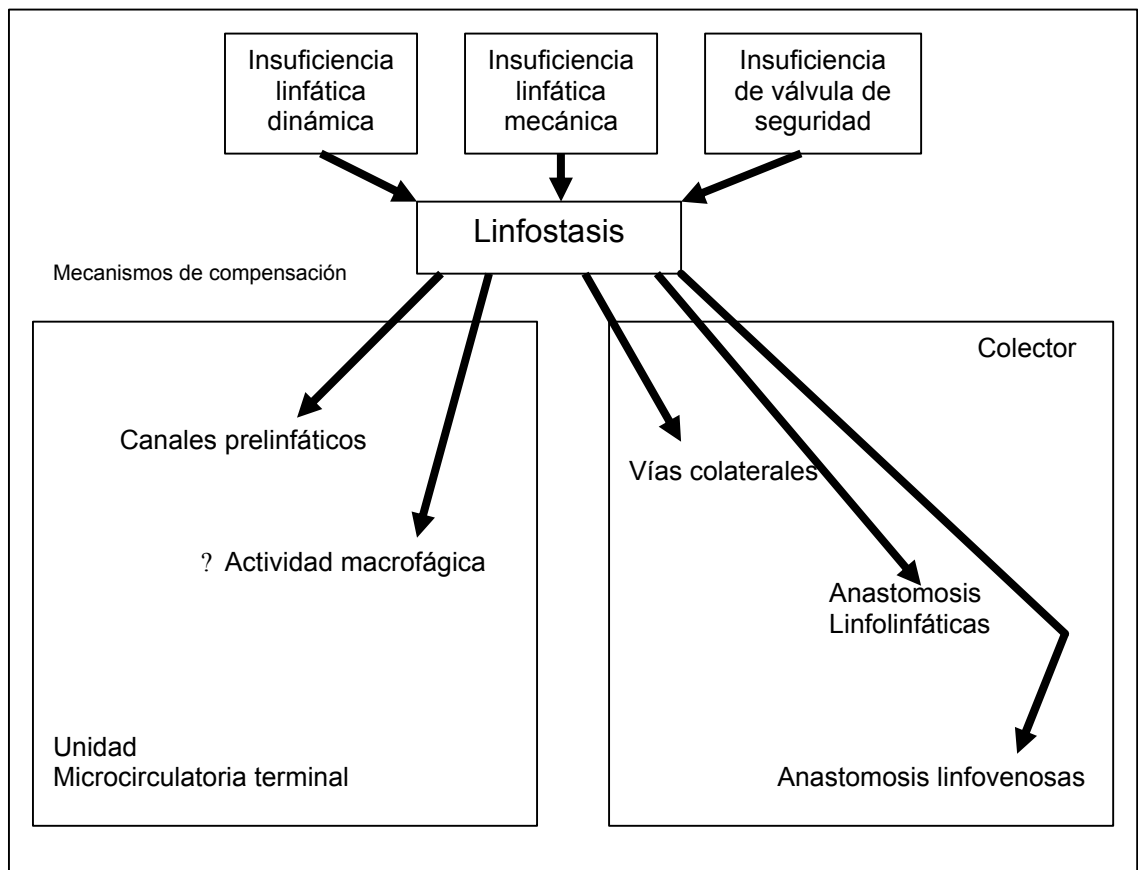


Tabla 3¹⁵ : Linfostasis: mecanismos de compensación

Cuando fallan los mencionados mecanismos de compensación se produce un edema, llamado linfedema, con una acumulación de líquido y de proteínas plasmáticas con tendencia a la fibrosis debido a su alta concentración proteínica. El linfedema es, pues, un edema por acumulo anormal de líquidos tisulares que no pueden ser drenados por los linfáticos.

Si la linfostasis y el linfedema persisten, se produce una degeneración de la pared de los colectores linfáticos, llegando a causar la desaparición de la motilidad linfática, que a su vez aumenta la linfostasis.

Según Kinmoth, en un 23% de linfedemas existe un factor precipitante del mismo. Los factores desencadenantes más frecuentes son los traumatismos, seguidos de las infecciones, y los embarazos. Otros factores que pueden desencadenar insuficiencia linfática son los bloqueos de las vías linfáticas causados por la cirugía, radioterapia o parásitos que obstruyan el tránsito linfático. Un linfedema puede ser debido también a una insuficiencia valvular, que puede ser primaria, pero que en ocasiones es secundaria a una obstrucción proximal que provoca una dilatación distal con una incompetencia valvular.

1.5.- EL LINFEDEMA POSTMASTECTOMÍA

El linfedema post-linfadenectomía, es una situación que puede afectar a las pacientes que han sido sometidas a resección de los ganglios axilares por cáncer de mama. Este proceso se agrava en los casos que necesitan radioterapia adyuvante tras la cirugía. Además, una vez instaurado, el linfedema es difícil de tratar, y aunque en general no es doloroso, produce en la paciente síntomas como pesadez, sensación de brazo acorchado, y dificultad para el movimiento.

Por otra parte, el linfedema despierta en la paciente una sensación de angustia en relación con el miedo a una posible recurrencia de su enfermedad^{18,25,27}.

Se define como linfedema el acumulo de linfa en el tejido celular subcutáneo, secundario a la incapacidad del sistema linfático para depurar la linfa. La primera manifestación, por tanto, del linfedema, será el incremento del volumen de la extremidad, teniendo en cuenta que, para que sea apreciable, debe alcanzar al menos, un ratio del 10%, por lo que es frecuente que los facultativos que tratan a la paciente, o la propia paciente, suelen darse cuenta cuando el linfedema ya está instaurado^{22,23}.

1.5.1.- ETIOPATOGENIA ^{17,18,22,24,26}

El tiempo de aparición del linfedema es muy variable, pudiendo ser desde inmediato, hasta varios años después de la mastectomía. Se trata de un linfedema secundario, sin previa patología del sistema linfático, en el que se crea un “stop” mecánico por exéresis de los ganglios axilares, a lo que en ocasiones se suma una fibrosis de los canales linfáticos debido a la radiación postquirúrgica.

Indudablemente, en el 100% de las mujeres mastectomizadas con vaciamiento axilar el retorno linfático queda afectado, ya que hemos disminuido la capacidad anatómica del transporte de la linfa, pero, esta disminución se acompaña de una compensación funcional muy variable. Esta capacidad funcional se ve influida por la apertura de una serie de vías compensatorias a través de colaterales, redes subcutáneas, apertura espontánea de anastomosis linfovenosas, la vía linfática satélite de la vena cefálica, los canales linfáticos satélites de la vena axilar, etc. (Figura 17)

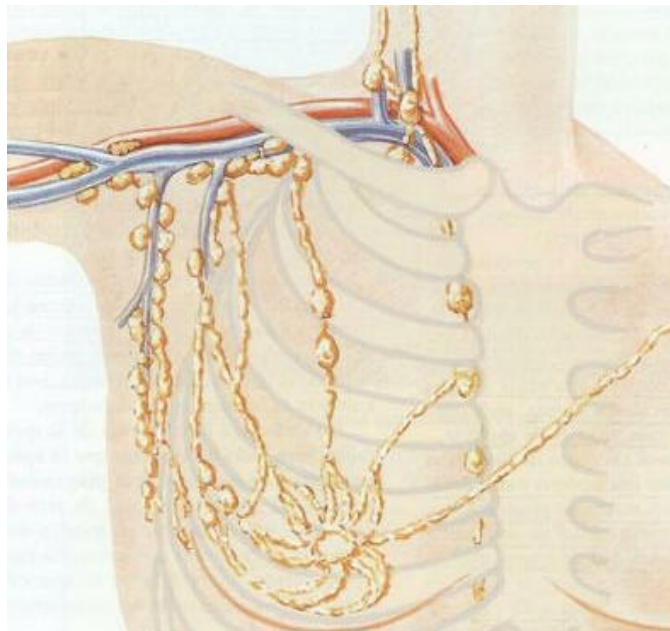


Figura 17 ²¹ : Red linfática de la mama y ganglios axilares

Estas vías de suplencia pueden mantener el miembro en una situación de linfostasis compensada, tanto más estable cuanto más eficaces sean las vías de compensación, con un margen variable entre la capacidad y la necesidad de transporte de la linfa.

Esta compensación puede alterarse por pequeños traumatismos o afecciones inflamatorias, conduciendo a la presencia de linfedema, el cual, una vez iniciado, sigue habitualmente una evolución progresiva.

1.5.2.- DIAGNÓSTICO^{17,20,21,22}

El diagnóstico del linfedema postmastectomía no ofrece dificultad en cuanto a constatar que efectivamente se trata de un edema del miembro superior, con antecedentes de mastectomía homolateral. (Figura 18)



Figura 18²¹ : Linfedema postmastectomía

No siempre es posible llegar a saber la causa última determinante de la aparición del edema, ya que, múltiples factores pueden desencadenarlo. Lo importante es descartar siempre la posibilidad de una metástasis locorregional.

Las variaciones de volumen pueden obtenerse de una manera práctica mediante la medición de la circunferencia del miembro en dos o tres puntos constantes, comparándolo con el miembro contralateral y valorando la evolución del edema y la respuesta al tratamiento. La medición simple con cinta métrica es un método suficiente y práctico, aunque existen otros métodos más sofisticados como la utilización del Volometer. Este instrumento nos permite, a través de un mecanismo óptico, conocer exactamente la localización y el volumen del linfedema.

En cuanto al diagnóstico instrumental, existen métodos que permiten conocer las características anatómicas y funcionales del sistema linfático residual; como por ejemplo los ultrasonidos, la linfoescintigrafía, la tomografía axial computerizada, y la resonancia magnética nuclear.

La consistencia del edema y su mayor o menor dureza, es un dato indicador de la fibrosis tisular; a mayor fibrosis, peor pronóstico y recuperación más difícil.

El linfedema raramente es doloroso, sólo en algunos casos de linfedema voluminoso y tenso, es un dolor de carácter sordo con sensación de pesadez y miembro con mayor o menor dureza.

1.5.3.- TRATAMIENTO

PREVENCIÓN^{20,25,27}

Es fundamental una técnica quirúrgica depurada, con prevención en el postoperatorio inmediato de infección, seromas, flebitis del brazo, etc.

Durante la convalecencia es necesaria la realización de movimientos mediante ejercicios sencillos, iniciados precozmente tras la cirugía, que tratarán de evitar, también, la fibrosis articular del hombro.

La profilaxis incluye:

1.- Medidas generales: tratamiento de afecciones generales diabetes, obesidad, hipotiroidismo, y en general, control de cualquier patología concomitante.

2.- Medidas locales: máximo cuidado con situaciones capaces de provocar inflamación y/o infección del miembro. Evitar compresión del miembro, toma de tensión, alergias de contacto, calor, sobreesfuerzo, extracciones de sangre, acupuntura y cualquier gesto agresivo sobre el miembro.

TRATAMIENTO MÉDICO^{18,19,20,21,22,23}

Ante un linfedema establecido el tratamiento irá orientado al control del edema, alivio del dolor si se presenta, recuperación funcional y cuidado psicológico de la enferma.

Comenzaremos por combatir el edema mediante tratamiento médico conservador, los objetivos serán:

- 1.- Disminuir el volumen de líquido intersticial
- 2.- Disminuir la presión del capilar venoso
- 3.- Disminuir la permeabilidad capilar
- 4.- Evitar la fibrosis intersticial
- 5.- Favorecer el peristaltismo linfático
- 6.- Estimular el mecanismo monocito-macrófago

Para conseguir estos efectos disponemos de una serie de medicamentos tales como:

- 1.- Diuréticos
- 2.- Venotónicos
- 3.- Flavonoides
- 4.- Cumarinas y benzopironas
- 5.- Enzimas proteolíticas, corticoides y antiinflamatorios.

El tratamiento medicamentoso es de mantenimiento, y puede servir de soporte al tratamiento fisioterapéutico o quirúrgico.

La fisioterapia constituye el principal pilar para la reducción del edema, mediante ejercicios, masaje o drenaje linfático, contención elástica, ultrasonidos y presoterapia. Tan importante es conseguir la disminución del edema como evitar su progresión, para lo cual se utilizan manguitos de contención elástica. La paciente, en su domicilio, debe seguir una pauta de ejercicios físicos y automasaje adiestrado por el rehabilitador, y con apoyo de medicación.

Este tratamiento médico-conservador, debidamente utilizado, puede conducir a una buena respuesta hasta en un 80% de los casos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO^{20,21,22}

La frecuencia de la indicación quirúrgica es baja, aunque se indique, no se debe abandonar el tratamiento médico, ya que con la cirugía, como mucho se pretende volver a la situación de linfedema compensado. La decisión de emplear la cirugía dependerá del edema, el grado de respuesta al tratamiento conservador, la fibrosis, el tiempo de evolución, y el estado general de la paciente.

Las técnicas de microcirugía han supuesto un avance en el tratamiento de los linfedemas postmastectomía, aunque sus indicaciones son mínimas. Se trata de derivar el flujo linfático al sistema venoso, por debajo del stop provocado por la cirugía. Las técnicas más utilizadas son:

- 1.- Anastomosis nodulovenosa (Figura 19)
- 2.- Anastomosis capsulonodovenosa
- 3.- Anastomosis linfovenosa (Figura 20)
- 4.- Derivaciones linfovenosas (Figura 21)

Las técnicas 1 y 2 son válidas en linfedemas primarios o secundarios en los que exista algún grupo ganglionar adecuado, son inviables en el caso que nos ocupa. Las técnicas 3 y 4 son las únicas disponibles, siendo más fisiológica la técnica de la derivación linfovenosa.

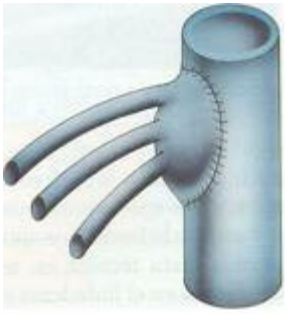


Figura 19²¹ : anastomosis nodulovenosa



Figura 20²¹ : anastomosis linfovenosa

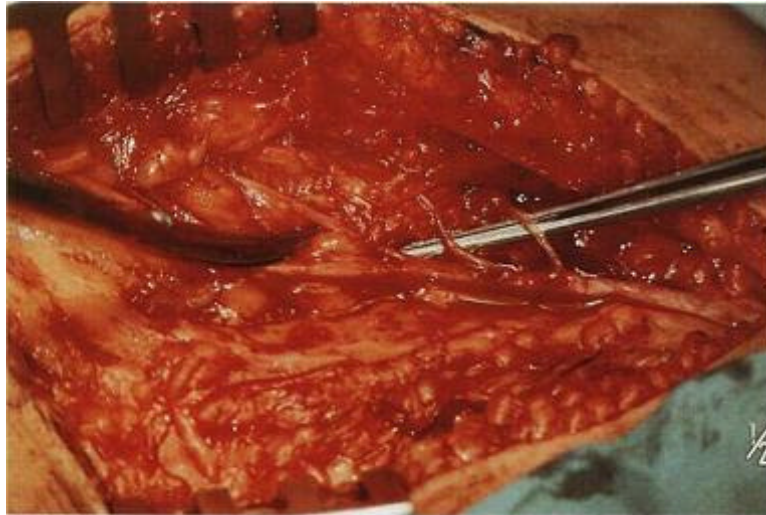


Figura 21²¹ : derivaciones linfovenosas

1.6.- FUNDAMENTO DEL GANGLIO CENTINELA

El cáncer de mama, se disemina generalmente por vía linfática hacia los ganglios de la axila homolateral. La presencia o ausencia de afectación de los ganglios axilares es, en la actualidad, un importante factor para el estadiaje del cáncer de mama, que influirá de forma directa en su pronóstico^{29,30}. La presencia de metástasis en los ganglios regionales está relacionada con una supervivencia más pobre. En la actualidad, y debido a un diagnóstico más temprano, del total de pacientes intervenidas por cáncer de mama, un alto porcentaje presentan ganglios axilares negativos^{31,32}.

Como hemos visto en el apartado 1.5 “Linfedema postmastectomía” hay una elevada morbilidad que acompaña a la linfadenectomía axilar, como las parestesias y las paresias del brazo intervenido por lesión de nervios sensitivos, lesiones vasculares, seromas, y el problema más importante e invalidante: el linfedema crónico. Esta complicación linfática, tiene un difícil manejo terapéutico, y se presenta, según diversas series publicadas, en un 10-30% de las pacientes a las que se les practica este tipo de cirugía³³. Todo esto supone un gasto sanitario añadido, prolongación de estancias hospitalarias, limitación laboral, disminución de calidad de vida, y una carga psicológica sobreañadida para la mujer.

Las tendencias actuales, van encaminadas a preservar los ganglios axilares en aquellas mujeres que los tengan libres de enfermedad. Si un método diagnóstico no invasivo, o mínimamente invasivo, pudiese proporcionar la situación preoperatoria precisa de la axila, se podría evitar la disección axilar en aquellas pacientes en las que no se detectaran ganglios afectados. Con esta finalidad, se ha tratado de encontrar técnicas y gestos quirúrgicos menos agresivos que nos permitan conocer el estado axilar^{47,49,50}. Entre estas técnicas se encuentran las siguientes:

- No vaciamiento axilar en estadios T_{1a} y en T_{1b}. Esta técnica no da seguridad completa respecto a la situación ganglionar. Aunque en la mayoría de los casos tendrán axila negativa, pueden existir casos en los cuales esto no se cumpla.
- Muestreo ganglionar quirúrgico del nivel I. Esta técnica tampoco da una información que garantice el estado axilar, ya que en la bibliografía existen casos descritos de metástasis axilares “en salto”, es decir, casos en que el nivel I no está afecto y el nivel II o III presenta enfermedad.
- Técnicas de imagen:
 - Incluso una punción aspiración con aguja fina (PAAF) negativa, guiada por ecografía o TAC, no descarta afectación axilar, ya que pequeños ganglios afectados pueden pasar desapercibidos.
 - Gammagrafía axilar. Esta técnica no es capaz de diagnosticar con certeza el estado de los ganglios axilares.
 - Tomografía por emisión de positrones (PET) con fluordesoxiglucosa. Esta técnica está en estudio, presenta resultados aceptables en algunas de las series publicadas³⁴. Su problema reside en la resolución de la técnica, que detecta ganglios mayores de 6-8 mm, por lo que existe un porcentaje de falsos negativos en ganglios pequeños o con micrometástasis. Sin embargo tiene un alto valor predictivo positivo.
- **Estudio del ganglio centinela.** En el momento actual ha centrado todo el interés para conocer el estado ganglionar mediante un acto quirúrgico mínimamente invasivo. Esta técnica, es la que desarrollaremos a continuación en nuestro trabajo.

1.6.1.- INICIO DE LOS ESTUDIOS

El concepto del ganglio centinela fue propuesto inicialmente en 1977 por Cabanes³⁵ en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pene. Éste publica que el sistema linfático del pene drena a una estación ganglionar, y de ésta, a otros ganglios. A éste primer ganglio que recibe el drenaje, lo denominó ganglio centinela.

En la década de los 90, comenzó a plantearse la posibilidad de utilizar la técnica del ganglio centinela para detectar las metástasis linfáticas en el melanoma cutáneo^{36,37,38,39,40,41,42} de riesgo intermedio y sin evidencia clínica de adenopatías regionales ni metástasis a distancia. Los ganglios linfáticos regionales son la localización más frecuente de las metástasis iniciales en pacientes con melanoma maligno cutáneo, por lo que tradicionalmente la linfadenectomía profiláctica ha sido la técnica de elección aceptada.

Además, uno de los factores con mayor valor predictivo en cuanto al pronóstico de la enfermedad, y que puede condicionar la indicación de tratamiento adyuvante, es la afectación ganglionar. En la actualidad existe controversia en cuanto a la realización de la linfadenectomía electiva, sobre todo en estadios I y II de la enfermedad, dada su morbilidad, por lo que se han desarrollado otras técnicas alternativas.

El grupo de Morton⁴¹, en 1992, fue el primero que aplicó la técnica del ganglio centinela al melanoma con buenos resultados. Desde entonces, el tratamiento convencional del melanoma, mediante extirpación de la lesión con límites de seguridad más linfadenectomía de la región ganglionar afecta, se ha visto modificado.

Tras superar el periodo de aprendizaje, la técnica ha sido aceptada y validada, abandonando las linfadenectomías profilácticas para pasar a realizarlas de manera selectiva, únicamente en los casos en que el ganglio centinela sea positivo, disminuyendo así la morbilidad postoperatoria en un elevado número de enfermos. Además, la linfogammagrafía previa a la intervención, permite la detección de metástasis linfáticas que, en el caso del melanoma, en múltiples ocasiones, siguen drenajes aberrantes, mejorando en estos casos, la estadificación de la enfermedad.

El ganglio centinela es, por tanto, el ganglio que primero recibe las células malignas desde el tumor primario y, que con la máxima probabilidad, albergará una diseminación metastásica inicial.

1.6.2.- APLICACIÓN AL CÁNCER DE MAMA

La biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama ha sido desarrollada para calcular con precisión el estado de los ganglios linfáticos axilares, sin necesidad de extirpar todo el contenido linfático axilar⁵³.

Podemos considerar la biopsia del ganglio centinela como una nueva modalidad de estadiaje ganglionar del cáncer de mama. Esta técnica ha ido ganando aceptación por su elevada fiabilidad, y empieza a configurarse como una alternativa válida a la disección axilar convencional sistemática^{54,55,56}.

Por tanto, a principios de la pasada década, comenzó a aplicarse la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama por el grupo de Giuliano⁵¹, por considerar este tumor, también, eminentemente linfótopo. Con posterioridad, muchos otros grupos han podido comprobar el elevado valor predictivo de la técnica (> 97.5%).

Para llegar a aplicar este método en el cáncer de mama hay que investigar en primer lugar, si un ganglio linfático axilar (el ganglio centinela) recibe inicialmente células malignas de un carcinoma de mama, y, en segundo lugar, si un ganglio centinela libre de enfermedad es un factor pronóstico fiable de una axila sin enfermedad⁵⁷.

El concepto del ganglio centinela, aplicado al cáncer de mama, se basa en la hipótesis de la diseminación secuencial⁵². Esta hipótesis concibe que un tumor maligno primario drena inicialmente hacia un determinado ganglio linfático, ubicado en un grupo ganglionar regional.

El ganglio centinela sería este ganglio particular que recibiría las primeras células malignas desprendidas del tumor mamario primario^{45,46}. (Figura 22).

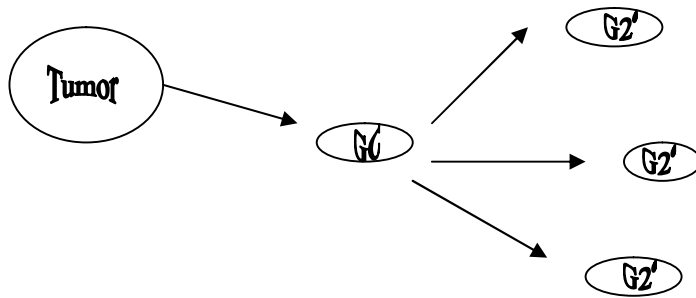


Figura 22: Esquema del drenaje linfático. GC: ganglio centinela
G2º: ganglios secundarios

Según la hipótesis anteriormente expuesta, si este primer ganglio no está afectado cabe suponer que el resto de ganglios de la axila estén libres de enfermedad. Si por el contrario, este primer ganglio está afectado, caben a su vez dos posibilidades, que el resto de axila esté afectada o que esté libre de enfermedad.

La detección y estudio histológico de este ganglio, mediante las técnicas que describimos en el apartado de material y métodos, podría determinar qué pacientes serían candidatas a linfadenectomía axilar, y qué pacientes aún teniendo cáncer de mama no la precisarían, por lo que disminuiría así la morbilidad asociada a la cirugía.

En líneas generales, la búsqueda del ganglio centinela aplicada al cáncer de mama, se basa en la inyección de una partícula de un determinado tamaño marcada con un isótopo radiactivo, asociado o no a un colorante como segundo método de búsqueda. Gracias a estas sustancias podremos localizar el ganglio centinela bien realizando una gammagrafía preoperatoria, o bien intraoperatoriamente observando el trayecto del colorante o en los casos precedidos de inyección de isótopo radiactivo utilizando una sonda detectora de radiaciones gamma. Una vez localizado el ganglio centinela, se procederá a su extirpación y estudio anatomopatológico^{44,45,48}.

Estos puntos, claves en el éxito para la localización del ganglio centinela, así como su manejo adecuado, fueron tratados en la “Jornada Consenso Ganglio Centinela y Cáncer de Mama”, celebrada en Salamanca el pasado 5 de Octubre de 2001, en la que se unificaron criterios entre diversos especialistas de toda España, y se llegaron a las siguientes conclusiones:

CONSENSO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS SOBRE
BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA
(Salamanca, 5 Octubre 2001)

1º La utilización única del radiotrazador es suficiente para la localización del ganglio centinela axilar.

2º La técnica combinada de radiotrazador más colorante puede mejorar la detección del ganglio centinela y el aprendizaje de la técnica.

3º La gammagrafía preoperatoria mejora los resultados de la detección del ganglio centinela.

4º La gammagrafía preoperatoria negativa o poco representativa no supone la imposibilidad de la localización intraoperatoria del ganglio centinela, pero en este caso se aconseja el uso del colorante como ayuda de localización.

5° Los radiotrazadores recomendados son: la Albúmina Nanocoloide, la Albúmina Microcoloide, y el Sulfuro de Renio.

6° La actividad radiactiva total administrada variará entre 1 a 3 mCi.

7° Tras la dilución en suero fisiológico, el volumen total a administrar variará entre 1 y 4 ml para inyección peritumoral y menor o igual a 0.5 ml en la intratumoral.

8° La inyección del trazador será peritumoral o intratumoral.

9° El tiempo transcurrido desde la inyección del radiotrazador hasta la localización intraoperatoria estará comprendido entre 2 y 24 horas.

10° Se pueden utilizar otros colorantes linfáticos, pero el más utilizado es el Azul Patente tipo Linfazurín (Isosulfan).

11° La inyección de colorante se aconseja peritumoral.

12° El colorante se inyectará entre 10 y 20 minutos antes de la intervención quirúrgica.

13° La biopsia del ganglio centinela cuando ha existido cirugía previa en la mama no se debe realizar. Se podría contemplar dentro de grupos de estudios prospectivos.

14° Se considera el ganglio o los ganglios centinelas a todo ganglio/s donde la sonda detectora de radiaciones gamma detecte más radiactividad y /o apareciera teñido de azul, o al que fluya un conducto linfático azulado.

15° Si se objetiva drenaje por linfogammagrafía en el territorio de la mamaria interna, se sugiere la realización de biopsia del ganglio centinela en mamaria interna.

16° La biopsia positiva de ganglio centinela en mamaria interna aconseja radioterapia en la cadena de mamaria interna.

17° La biopsia del ganglio centinela en fase terapéutica se puede realizar:

- Anestesia local si se realiza en dos tiempos
- Anestesia general si se realiza en un tiempo

18° Es obligatorio un consentimiento informado específico y detallado para realizar la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama.

19° Las micrometástasis detectadas en el ganglio centinela obligan a quimioterapia adyuvante.

20° Ante micrometástasis en el ganglio centinela axilar se debe practicar linfadenectomía axilar, salvo que se participe en un estudio clínico prospectivo.

21° La acreditación para realizar biopsia del ganglio centinela debe ser personal y de grupo.

22° La acreditación para la práctica de esta técnica afectará a cirujanos, médicos nucleares y patólogos.

23° Cada grupo de trabajo antes de abandonar la linfadenectomía axilar sistemática debe validar la técnica mediante unos resultados mayores de un 90% de localización y menores o iguales al 5% de falsos negativos en un número mínimo de 50 casos. En caso de tutoría, este número se puede rebajar a 30 casos.

24° Las indicaciones de la biopsia del ganglio centinela son:

- T1-2 N0 (< 3 cm)
- Tis extenso o de alto grado N0

25° El estudio patológico intraoperatorio, cuando se haga tratamiento quirúrgico en un tiempo, se puede realizar con:

- Improntas múltiples para Hematoxilina-Eosina (HE)
- Estudio inmunohistoquímico con técnica rápida (7 min.)
- Cortes por congelación

26° Estudio patológico postoperatorio (estudio de biopsia del ganglio centinela de forma diferida):

- Cortes seriados de las secciones del ganglio, o de todo el ganglio si es de pequeño tamaño, para tinciones con HE y reservar cortes para estudios e inmunohistoquímica (IHQ) con citoqueratinas si los previos con HE son negativos.

27° Cuando el diagnóstico es de micrometástasis ocultas (colonias de 10-20 células tumorales en región subcapsular, o de 1-10 células aisladas) se debería clasificar:

- pN0i+ cuando se utiliza IHQ
- pN0 mol+ cuando se utiliza PCR o citometría de flujo

Seguidamente, en el apartado de “Material y Método” describiremos detalladamente las técnicas que hemos utilizado en nuestro medio en cuanto a la detección, extirpación y análisis del ganglio centinela en el cáncer de mama y, posteriormente en la discusión, comentaremos todas las técnicas posibles descritas en la literatura, así como las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.

En el capítulo de “Material y Método”, también describiremos y justificaremos el método estadístico utilizado, además de los resultados obtenidos mediante un análisis de Regresión Logística de todas las variables de nuestro grupo estudiado, y su aplicación a la práctica clínica diaria.

HIPÓTESIS

2.- HIPÓTESIS

Para el desarrollo de esta tesis doctoral, nos hemos basado en dos hipótesis principales:

Hipótesis 1ª:

La técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama, pronostica de forma fiable el estado de los ganglios axilares, puesto que puede alcanzar un valor predictivo negativo de al menos un 95%, de modo que ante la negatividad de la prueba es posible obviar en la práctica la linfadenectomía axilar. Esta magnitud debe considerarse como la cifra global o promedio al analizar en conjunto todos los casos.

Hipótesis 2ª:

Dado que esa magnitud de un 95% de valor predictivo negativo es una cifra global, es posible sospechar que existirán circunstancias puntuales derivadas del tumor y/o del paciente en las cuales esa cifra no llegue a alcanzar ese mínimo de seguridad. Si se realiza de forma pertinente un análisis por subgrupos de pacientes atendiendo a los rasgos del tumor y/o de los propios pacientes, será posible detectar en qué circunstancias la técnica del ganglio centinela no es segura.

OBJETIVOS

3.-OBJETIVOS

Los principales objetivos de esta tesis doctoral, son los que se describen a continuación:

- Validar la técnica del ganglio centinela en nuestro grupo de trabajo, para evitar linfadenectomías innecesarias en aquellas pacientes con axila potencialmente negativa. El objetivo, es demostrar la correlación de la biopsia del ganglio centinela con la del resto de ganglios axilares.
- Conseguir un índice de eficacia técnica superior al 95%, y un índice de falsos negativos inferior al 5%, cifras aconsejadas, según consenso internacional, para considerar validada la técnica. Para comprobar nuestros resultados, realizaremos su análisis estadístico.
- Realizar un estudio estadístico, utilizando un modelo de Regresión Logística simple, para detectar qué variables a nivel individual, pueden alterar los índices diagnósticos globales en cuanto a sensibilidades, especificidades, y valores predictivos negativos, y positivos.
- Realizar un análisis estadístico, utilizando un modelo de Regresión Logística múltiple, con el objetivo de detectar qué posibles combinaciones de variables pueden alterar los índices diagnósticos globales en cuanto a sensibilidades, especificidades, y valores predictivos negativos, y positivos.
- Valorar, basándonos en nuestros datos de sensibilidad y especificidad, así como en el Umbral de Prevalencia de la enfermedad, a qué tipo de enfermas debemos aplicar la técnica.

MATERIAL Y MÉTODO

4.-MATERIAL Y MÉTODO

4.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES

De las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han sido enviadas al Servicio de Cirugía del Hospital Dr.Peset entre Marzo de 1999 y Junio de 2002, hemos seleccionado nuestro grupo de pacientes, según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cáncer de mama infiltrante, estadio I o II (tamaño tumoral hasta 3,5cm), con axila homolateral clínica y radiológicamente negativa.
- Cáncer de mama “in situ” de variedad comedoniana, en los que exista sospecha de microinvasión, y en los mayores de 2,5cm de tamaño.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Cáncer de mama localmente avanzado. En estos estadios, en los que existe elevada probabilidad de afectación axilar, no es prioritario la búsqueda del ganglio centinela.
- Presencia de una o varias adenopatías axilares homolaterales palpables o diagnosticadas por técnicas de imagen, confirmando su malignidad, mediante técnica de punción aspiración con aguja fina (PAAF).
- Cáncer multifocal o multicéntrico, independientemente de la afectación clínica axilar, debido a que al existir varios focos independientes de tumor primario, cada uno de éstos, puede tener una vía de drenaje linfático distinta, no asegurando así la existencia de un ganglio centinela determinado y, aumentando de esta forma, la tasa de posibles falsos negativos.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia con cáncer de mama, puesto que en estos casos no está indicado el uso de material radiactivo.

- Cirugía previa sobre la mama afecta. La estructura de la glándula mamaria podría estar alterada tras la cirugía, y modificar por tanto el drenaje linfático primario del tumor. Este punto está en la actualidad en revisión.
- Cáncer de mama que precise tratamiento neoadyuvante; ya sea radioterapia y/o quimioterapia, debido a que ambas técnicas, al igual que la cirugía, condicionan una desestructuración del tejido mamario con la posible alteración del drenaje linfático. De esta forma se puede aumentar la tasa de falsos negativos y disminuir, por tanto, la sensibilidad de la técnica.
- Imposible localización del tumor por palpación o esteroataxia.
- Cáncer de mama "in situ" de pequeño tamaño. En estos tumores, como norma general, no se realiza linfadenectomía axilar porque no sobrepasan la membrana basal, siendo su malignidad local.

4.2.- MATERIAL

Para la localización, extirpación y análisis histológico del ganglio centinela se precisa de una serie de material. Este material y equipos, que pasamos a detallar a continuación, serán utilizados en las siguientes etapas, necesarias para la técnica del ganglio centinela:

- 1.- Etapa preoperatoria
- 2.- Etapa intraoperatoria
- 3.- Estudio histológico postoperatorio

4.2.1.- ETAPA PREOPERATORIA

Este tiempo se lleva a cabo en el servicio de Medicina Nuclear de nuestro Hospital. El material necesario para esta etapa es el siguiente:

A.- Trazador:

Se trata de un nanocoloide de albúmina humana (Nanocoll*-Nycomed Amersham-). Un vial de Nanocoll* está compuesto por 0.5mg de partículas de coloide de albúmina humana. Estas partículas, tienen un diámetro menor o igual a 80 nanómetros (nanocoloide). El Nanocoll* es un preparado formado a partir de seroalbúmina derivada de donaciones de sangre de humanos. El uso de este preparado está contraindicado en personas con historia de hipersensibilidad a productos que contengan albúmina humana. Hay que tener en cuenta que los enfermos a los que administramos Nanocoll* están expuestos a radiaciones ionizantes, por lo que su uso también estará contraindicado en caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

El mecanismo de acción del trazador es el siguiente⁵⁸: su inyección aumenta la presión intersticial alrededor del tumor, lo que facilita su penetración; desde ahí emigra vía linfática hasta el ganglio centinela, donde ingresa por fagocitosis por la zona cortical, hasta el hilio ganglionar (Figura 23).

Puede permanecer en este ganglio hasta 24 horas, antes de salir por los vasos eferentes hacia otras estaciones linfáticas. Hay que destacar el hecho de que el trazador penetre en el ganglio por vía cortical, ya que al analizarlos histológicamente, se ha visto que esta es la zona donde se encuentran un mayor número de metástasis. Para que este mecanismo de transporte se cumpla, es importante tener en cuenta, tanto el tipo de trazador utilizado como el volumen inyectado. En cuanto al volumen, cuanto mayor es el volumen utilizado más aumenta la presión intersticial, lo que permite un mejor paso del trazador al tumor. En cuanto al tamaño del trazador es importante utilizar partículas pequeñas para que puedan difundir con facilidad, pero que a su vez sean lo suficientemente grandes para que no se dispersen con rapidez a otros ganglios.

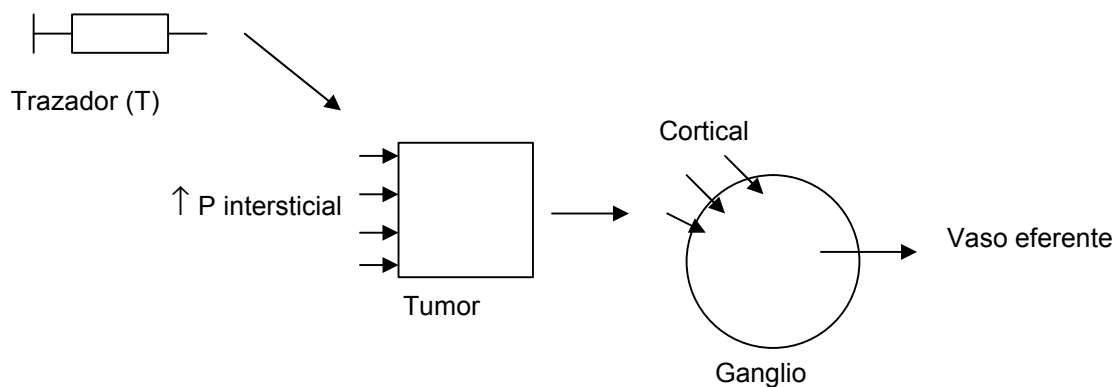


Figura 23: Esquema de la actuación del trazador después de su inyección peritumoral y su difusión hacia el ganglio centinela.

B.- Gammacámara

Para la obtención de imágenes se precisa de una gammacámara y un ordenador.

La gammacámara utilizada es una Orbiter ZLC*-DIGITRAC* 37⁵⁹ (Siemens Gammasonics) (figura 24). Su estructura básica consta de un cabezal detector de radiaciones unido a un soporte móvil. Al cabezal se le acopla un colimador que permite seleccionar el haz más directo de las radiaciones gamma emitidas por un radionúclido. En función de la energía del radiofármaco, se utilizan distintos tipos de colimadores con espesores variados de plomo. Dado que nuestro objetivo es detectar bajas energías (140 keV correspondientes al ^{99m}Tecnecio) utilizaremos un colimador de propósitos generales para bajas energías.

El detector, es capaz de efectuar toda clase de movimientos y rotaciones para acoplarlo a la zona de exploración seleccionada.



Figura 24: Gammacámara Orbiter ZLC*-DIGITRAC* 37

En la tapa del cabezal detector hay una serie de botones que nos sirven para conocer la orientación de las imágenes (figura 25).



Figura 25: Detalle del cabezal de la gammacámara

La mejor resolución se obtiene cuando la distancia entre el colimador y el paciente es mínima. Para evitar dañar el cristal detector de radiaciones se requiere una temperatura ambiente entre 10° centígrados y 26° centígrados, con una humedad relativa entre 30% y 90%. La variación de la temperatura durante el proceso no debe ser mayor de 4° centígrados por hora.

El cabezal sólo detecta las radiaciones gamma que tienen una dirección perpendicular a él, el resto de radiaciones gamma son frenadas por el colimador. Las radiaciones que consiguen pasar chocan con el cristal detector del cabezal (cristal de centelleo). Este cristal, transforma la radiación incidente en una fuente de luz, en proporción directa a la cantidad de energía disipada dentro del cristal.

Con posterioridad, se produce una amplificación de la señal luminosa por la intervención de múltiples tubos fotomultiplicadores (37 en el caso de nuestra gammacámara). Debido a que sólo se detectan las radiaciones que tienen una dirección perpendicular, sólo se transformarán las radiaciones que emite el área a estudiar. (Figura 26).

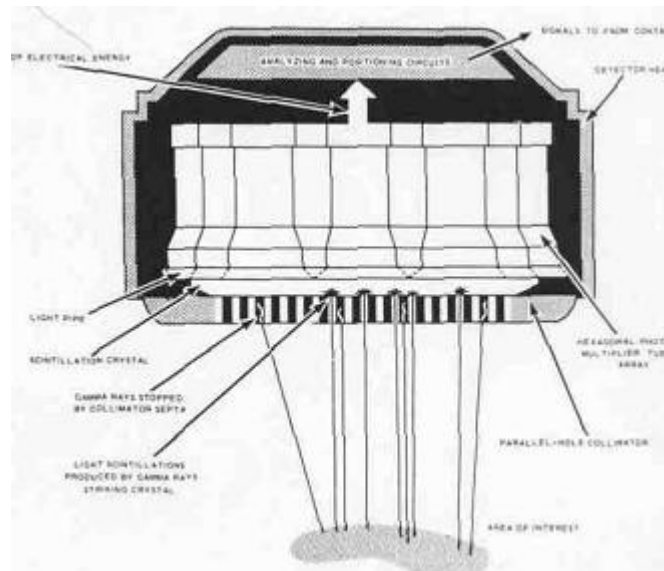


Figura 26: Conversión de radiaciones gamma en señales eléctricas

C.- Ordenador

Por último, para interpretar las señales emitidas por la gammacámara utilizamos un ordenador capaz de procesarlas (ICON G-3), y una impresora para representar las imágenes (Drystar 2000. AGFA). Para manejar la gammacámara se utiliza un ordenador específico: se trata de “Model 3219 Digital Operator’s Terminal (DOT) with Digitrac”⁶⁰ (figura 27). Proporciona los niveles de energía obtenidos, el comienzo y el final de los parámetros a estudio, permite anotar los datos del paciente así como los obtenidos en el estudio, y calibrar las funciones de la gammacámara.



Figura 27: Digital Operator’s Terminal (DOT) with Digitrac

4.2.2.- ETAPA INTRAOPERATORIA

A.- Sonda detectora de radiación gamma

Se trata de **NAVIGATOR* Gamma Guidance System**⁶¹. Consiste en un sistema portátil, operado con pilas, que detecta los fotones gamma que proceden de la desintegración radiactiva. Este sistema posee cuatro elementos principales :

- Una sonda (Figura 30)
- Una unidad de control (Figuras 28 y 29)
- Un cable que conecta cada sonda a la unidad de control
- Un cargador de pilas

La configuración general del NAVIGATOR* Gamma Guidance System es la unidad de control conectada a una o más sondas portátiles. La unidad de control tiene ajustes para varias funciones de recuento y permite que el usuario seleccione y ajuste una variedad de señales de salida. Esta sonda, junto con su unidad de control, está diseñada para la detección y cuantificación de radiación gamma procedente de isótopos emisores de gamma en el cuerpo o en los tejidos. Es de gran utilidad para procedimientos en los que no interviene la exploración con imágenes para medir la cantidad de radionúclidos absorbidos por un órgano o región determinada del cuerpo. El sistema se fabrica y distribuye exclusivamente para United Status Surgical Corporation.

A continuación pasaremos a describir los elementos que componen la unidad de control, así como unas nociones básicas que se deben conocer para un adecuado manejo de la sonda:

Controles de recuento:

Probe (Sonda): la unidad de control puede funcionar con dos sondas distintas. El interruptor de sondas determinará qué señal de sonda, A o B, será procesada por la unidad de control.

Energy threshold (umbral de energía): determina el mínimo nivel de la energía gamma procesada por el sistema. El umbral de energía se mide en unidades de energía kiloelectrón voltios (keV). Las señales de la sonda inferiores a este valor, no son procesadas por la unidad de control. Las señales de la sonda iguales o superiores a este valor, son procesadas y enviadas a la función de recuento, y a las presentaciones en el monitor.

Sample time (tiempo de muestreo): estos controles, sirven para seleccionar el tiempo para el recuento. El tiempo de muestreo es el producto numérico del valor de la posición del control 1-2-5 y la posición del control X1-X10. Por ejemplo, una posición 1 en el control 1-2-5, y una posición 10 en el control X1-X10 determinan un periodo de recuento de 10 segundos. Los tiempos de muestreo posibles son 1, 2, 5, 10, 20, y 50 segundos.

Start (inicio): este botón inicia un recuento cronometrado en el momento de ser oprimido. El resultado del recuento cronometrado se muestra en la pantalla digital, donde permanece hasta que se vuelva a oprimir.

Counts (recuentos): este interruptor selecciona el modo “continuous” (continuo) o el modo “timed” (cronometrado) del recuento. En la posición “timed”, la unidad de control cuenta durante el tiempo de muestreo indicado y luego se detiene. Para obtener una nueva lectura se oprime de nuevo el botón inicio.

En la posición “continuous”, la unidad de control comienza a contar automáticamente de nuevo al final de cada periodo de muestreo. La pantalla digital muestra el recuento total obtenido durante el periodo previo.

Pantalla digital: la pantalla digital muestra el número total de eventos detectados durante el tiempo de muestreo.

Controles acústicos:

Sound (sonido): la posición “pitch” (tono) selecciona un sonido cuya frecuencia está relacionada con la tasa de cuentas (cuentas/unidad de tiempo). Mientras mayor sea la tasa (velocidad) del evento detectado, mayor será la frecuencia o tono.

La posición “pulse” (impulsos) de este control selecciona un sonido cuya duración está relacionada con la tasa de cuentas del evento detectado. El sonido de impulsos es una secuencia de notas, cada una de mayor frecuencia. Cuanto mayor sea la tasa de cuentas detectada, mayor será la frecuencia de repetición de los impulsos.

Pulse threshold (umbral de impulsos): el sonido de impulsos se escucha a velocidades de eventos superiores al valor del control umbral de impulsos. Cuando las velocidades de los impulsos son inferiores al umbral de impulsos, no se escuchará ningún sonido. Este control está en efecto únicamente cuando está seleccionada la posición “pulse” del control sound.

Range (alcance): este control ajusta el sonido, cuando se selecciona la posición “pitch”, a través de la amplitud de eventos que el sistema puede detectar. X1 se emplea en muy pocos eventos y es el ajuste más sensible del sistema. X100 se emplea con muchos eventos. X10 es un ajuste intermedio.

Volume (volumen): ajusta el volumen de las salidas acústicas de tono e impulsos.

Otros indicadores visuales:

Barra de colores: la barra de colores consiste en una serie de luces diferenciadas que se iluminan según la tasa de cuentas procesada por la unidad de control. Primero se ilumina el extremo izquierdo de la barra. Las luces que siguen hacia la derecha se iluminan según aumente la tasa de cuentas observados por el sistema. La amplitud es modulada por el control de umbral de impulsos tanto en el modo “pitch” como en el modo “pulse”.

Luz de muestreo: la luz de muestreo se ilumina durante un periodo de recuento iniciado al oprimir el botón iniciar. La luz de muestreo se apaga al finalizar el periodo de recuento.

Pila baja: la luz amarilla, low battery (pila baja), se ilumina cuando quedan en la pila aproximadamente 15 a 30 minutos de vida útil.

Recargar: la luz roja, recharge (recargar), se ilumina cuando se ha agotado la vida útil de la pila. En ese momento el sistema emite una serie de sonidos periódicos de advertencia y cesan todas las demás funciones del sistema.

Especificaciones acerca de la unidad de control:

- Fuente eléctrica: batería de pilas recargables de 12 voltios.
- Indicadores acústicos:
 - Tono: sonido con una frecuencia proporcional a la tasa de cuentas.
 - Impulsos: sonido que refiere la velocidad de repetición proporcional a la tasa de cuentas.
 - Bip: indica que hace falta cambiar las pilas, se escucha cuando se enciende el indicador “recargar”.

- Indicadores visuales: recuento digital en pantalla
- Amplitud de energía: hasta 511 keV, inclusive.
- Condiciones de almacenaje: -20°C a 60°C, 0% a 80% de humedad relativa.
- Velocidad máxima de recuento: 25000 cuentas por segundo.
- Dimensiones: 20,5 cm anchura x 9,5 cm altura x 18 cm profundidad
- Peso: 1,5 Kilogramos



Figura 28: Unidad de control del sistema “NAVIGATOR* Gamma Guidance System”.
Vista de su cara anterior



Figura 29: Unidad de control del sistema “NAVIGATOR* Gamma Guidance System”.
Vista de su cara posterior

Especificaciones acerca de la sonda:

- Diámetro de la punta: 10 mm o 14mm.
- Punta sellada: contiene un elemento detector, protección contra radiación y un colimador de radiación. El colimador es de Tungsteno, elemento que bloquea los rayos que le llegan por los laterales a la sonda, pues el ganglio emite rayos gamma isotrópicamente, pero sólo interesan los que le llegan a la sonda perpendicularmente.
- Esterilización de la sonda: Óxido de etileno, o usar en una manga desplegable estéril.
- Amplitud de energía: 27 a 364 keV.

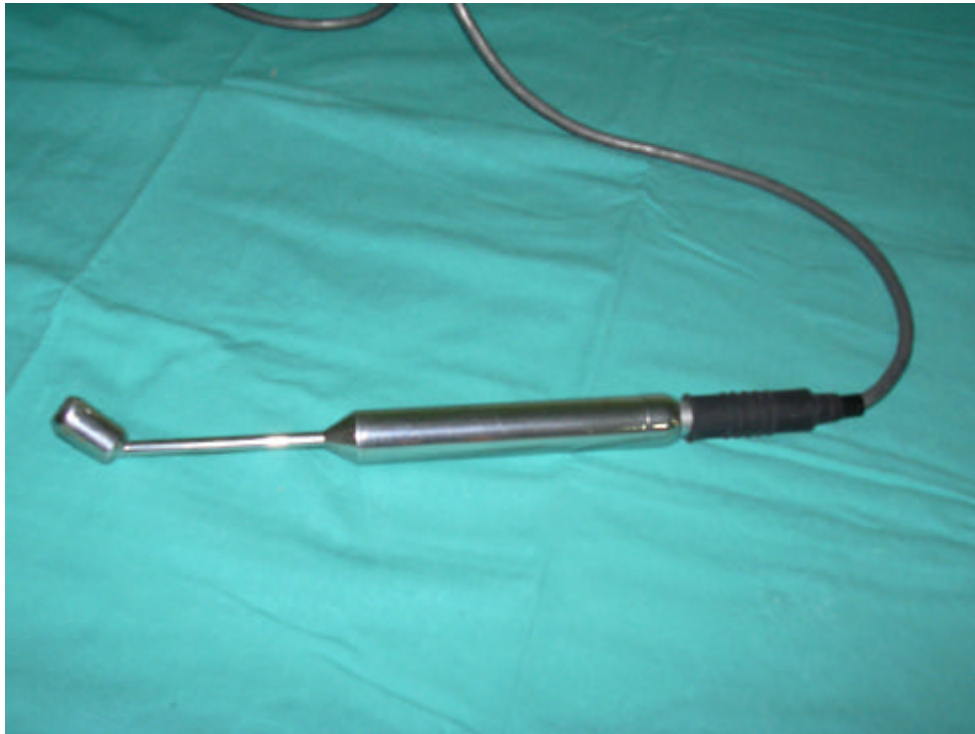


Figura 30: Sonda detectora de radiaciones gamma

Las principales cualidades que debe cumplir la sonda empleada para la detección de las radiaciones gamma son las siguientes:

- Elevada sensibilidad
- Elevada resolución y colimación
- Pequeño tamaño
- Ergonomía

El control “UMBRAL DE ENERGÍA”, determina el nivel mínimo de la energía gamma procesada por el sistema. El umbral de energía se mide en unidades de energía keV. La configuramos para la señal del ^{99m}Tc que emite fotones de 140keV. Para contar estos fotones el valor de partida para el umbral de energía será de 90keV. La unidad de control nos informará mediante sonidos, luces, y cifras de la cantidad de cuentas acumuladas, medidas como pulsos por segundo, dependiendo de la actividad de la radiación que detecta la sonda en cada momento.



Figura 31: Unidad de control del sistema “NAVIGATOR* Gamma Guidance System”, conectada a la sonda detectora de radiaciones gamma

4.2.3.- ESTUDIO HISTOLÓGICO POSTOPERATORIO

Material utilizado en el estudio histológico postoperatorio:

Para la **deshidratación** y posterior **rehidratación** se precisa:

- alcohol de 50°
- alcohol de 70°
- alcohol de 96°
- alcohol de 100°
- Xileno

Inclusión en parafina: cada pieza se incluye en Paraplast-Plus*

Cortes: los cortes se realizan con un microtomo de rotación, marca Leitz*, modelo 1515. Realiza un movimiento de deslizamiento vertical eléctrico, en el que la cuchilla hace un movimiento de traslación hacia la pieza.

Desparafinización: para este proceso se precisa Xilol al 100%.

Técnica para la **tinción** con **Hematoxilina-Eosina:**

- Tinción 10 minutos en la solución de hematoxilina de Harris
- Lavado con agua destilada
- Pase por alcohol clorhídrico al 3%
- Pase por agua amónica al 3%
- Lavado con agua corriente
- Coloración con solución de Eosina acuosa al 1%

Tinción con citoqueratinas: anticuerpos utilizados: CK CAM 5.2 (Becton Dickinson) y CK AE1-AE2 (DAKO). Procedimiento de preparación y tinción de los cortes:

- Desparafinar e hidratar
- Recuperación antigénica en Target Retrieval Solución (DAKO), ebullición en olla a presión 2 minutos 30 segundos
- A temperatura ambiente 20 minutos
- Colocar y programar el autoinmunoteñidor (Dako Autostainer Universal Staining System)
- Deshidratar y montar

4.3.- METODOLOGÍA TÉCNICA

El estudio y análisis del ganglio centinela consta de varias fases, desde la inyección del radioisótopo con su trazador y estudio del mapa linfático con gammacámara en el servicio de Medicina Nuclear, pasando por la búsqueda y extracción del ganglio o ganglios centinela en quirófano por el correspondiente equipo quirúrgico, para terminar con su exhaustivo estudio histológico.

Basándonos en estos pasos, hemos esquematizado el punto de la metodología técnica en tres apartados, igual que lo hemos clasificado anteriormente en el apartado de "Material":

- 1.- Etapa preoperatoria
- 2.- Etapa intraoperatoria
- 3.- Estudio histológico postoperatorio

A continuación pasaremos a describir detalladamente cada uno de estos apartados, en los que estaremos utilizando el material y equipos descritos en el anterior apartado (4.2.- Material)

4.3.1.- ETAPA PREOPERATORIA

El paciente no precisa ninguna preparación especial previa a la realización de la linfogammagrafía, ni tampoco precisa de ninguna medicación adicional.

En nuestro estudio, la detección del ganglio centinela se ha llevado a cabo exclusivamente con un trazador isotópico. Entre 2 y 18 horas antes de la intervención, se procede por parte del servicio de Medicina Nuclear, a la inyección del trazador isotópico (figura 32). La inyección es peritumoral. La punción es directa en los tumores palpables, siendo necesaria la colaboración del servicio de Radiodiagnóstico para la punción de los tumores no palpables. Se introduce una guía mediante control ecográfico para, a través de ella, introducir el trazador. La inoculación del trazador se realiza tras localizar la lesión, y se inyecta el volumen y actividad necesarios (seguidamente serán comentados) justo sobre la lesión y en un punto único.



Figura 32: Inyección percutánea del trazador

El trazador empleado por nuestro grupo, es un Nanocoloide de Albúmina humana (Nanocoll*), en un volumen de 4 ml marcado con 1mCi (37 MBq) de ^{99m}Tecnecio. Tras la inyección del trazador, se procede, según explicamos a continuación, a la obtención de imágenes en el servicio de Medicina Nuclear mediante una gammacámara que capta el isótopo, y un ordenador que procesa las imágenes.

Aproximadamente 30 minutos después de inyectar el trazador, se coloca al paciente en decúbito supino, iniciándose la obtención de las imágenes estáticas precoces de 10 minutos por proyección. Se incluye en el campo de visión la mama afecta, la axila y el hemitorax ipsilateral. Es fundamental, para obtener las imágenes, cubrir la actividad del punto de inyección con un dispositivo de plomo, sin rebasar en exceso los bordes, con objeto de evitar la radiación emitida a dicho nivel por el radiofármaco, que todavía no ha emigrado. Si no se visualiza ninguna actividad ganglionar, pueden obtenerse las imágenes sin plomo, para evitar que éste pueda ocultar al ganglio centinela. Se obtendrán imágenes hasta visualizar algún ganglio o durante un mínimo de 30 minutos. En la fase tardía (mínimo 1 hora postinyección) se repetirán las mismas proyecciones que en la fase temprana, repitiéndose sucesivamente, con intervalos de 1 hora hasta que se logre visualizar el ganglio centinela.

La proyección más habitualmente realizada es la oblicua anterior (Figuras 33 y 34); sólo en los casos en que no se consigue visualizar el ganglio, se realizan otras proyecciones, como puede ser: lateral de la mama afecta, decúbito prono con mama colgante (esta última utilizada sobre todo en el caso de mamas grandes) (Figura 35), etc, hasta que en una de ellas se logra visualizar el ganglio. El inconveniente de estas proyecciones alternativas es que en ellas, no se puede realizar marcaje de la lesión, ya que la posición de la axila no es la misma que tendremos en el acto operatorio.

Esta linfogramagrafía, juega un papel importante tanto en la identificación del ganglio centinela como en la visualización del mapa del drenaje linfático desde el tumor. Además se pueden objetivar ganglios fuera de la axila, y, permite detectar, en ocasiones, acúmulo radiactivo a nivel de la cadena de la mamaria interna.

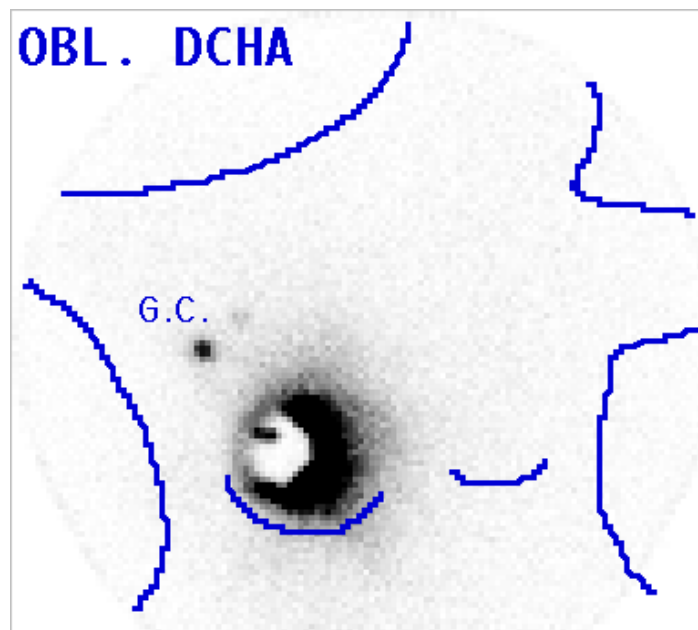


Figura 33: Linfogramagrafía en proyección oblicua anterior derecha. G.C.: Ganglio Centinela

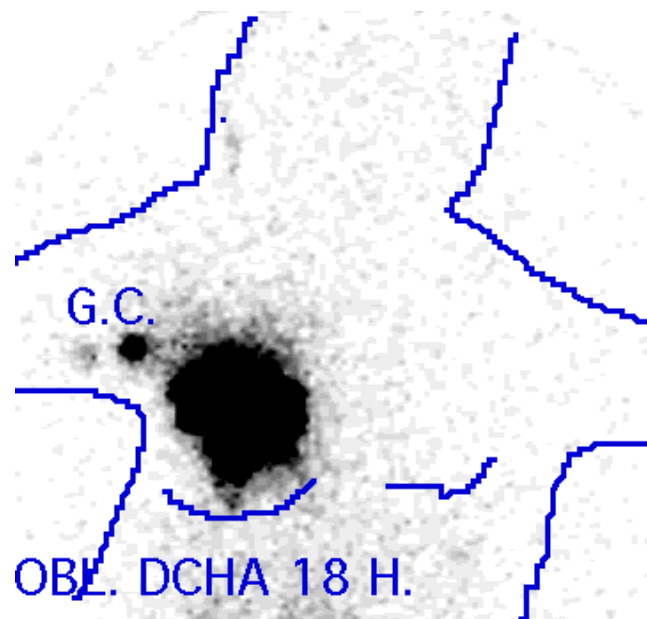


Figura 34: Linfogammagrafía en proyección oblicua anterior derecha. Imagen tardía (18 horas después de la inyección del trazador) G.C.: Ganglio Centinela

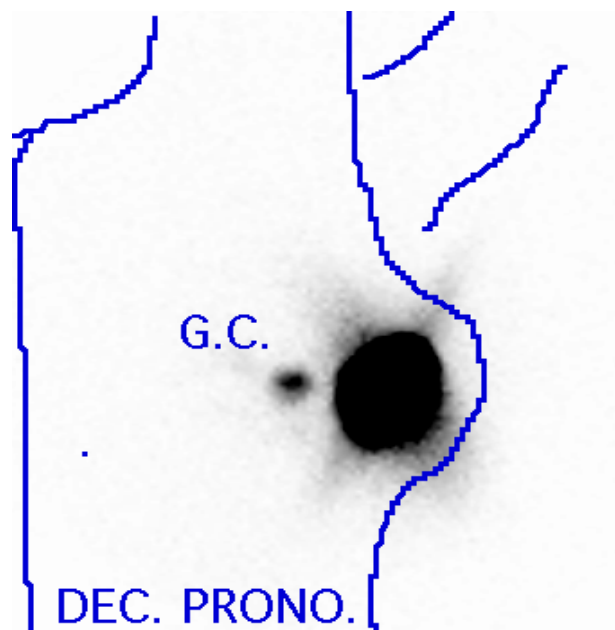


Figura 35: Linfogammagrafía en proyección decúbito prono. G.C.: Ganglio Centinela

Una vez localizado en imagen el ganglio centinela se procede a su marcaje externo sobre la piel, con un rotulador indeleble, sobre la zona sospechosa, con la ayuda de una fuente radiactiva externa puntual o bien con la ayuda de la sonda detectora de rayos gamma.

4.3.2.- ETAPA INTRAOPERATORIA

En quirófano, se sitúa la enferma sobre la mesa quirúrgica en decúbito supino con ambos miembros superiores en abducción, y se le realiza una anestesia general reglada. Una vez preparado el equipo quirúrgico, así como la enfermera instrumentista, se prepara el campo quirúrgico mediante una solución yodada (Betadine*) de todo el hemitórax incluida la glándula mamaria a intervenir y el brazo del mismo lado. Se aísla la mama y la axila homolateral mediante la colocación de paños estériles. El equipo quirúrgico se sitúa con el cirujano y la enfermera instrumentista en el lado de la lesión, y el cirujano primer ayudante enfrente.

Preparado el campo quirúrgico, se procede, en primer lugar a la cirugía de la mama, mastectomía o cirugía conservadora según se ha indicado con anterioridad, para disminuir la carga radiactiva; de esta forma se evita que la radiactividad captada por el tumor interfiera en la localización del ganglio centinela (Figura 36). En los casos en que realicemos mastectomía radical modificada abordaremos la axila utilizando una sola incisión. Cuando realicemos cirugía conservadora de la mama, habitualmente, la extirpación del tumor y el abordaje axilar, se realizan mediante dos incisiones distintas, dependiendo de la localización del tumor primario.

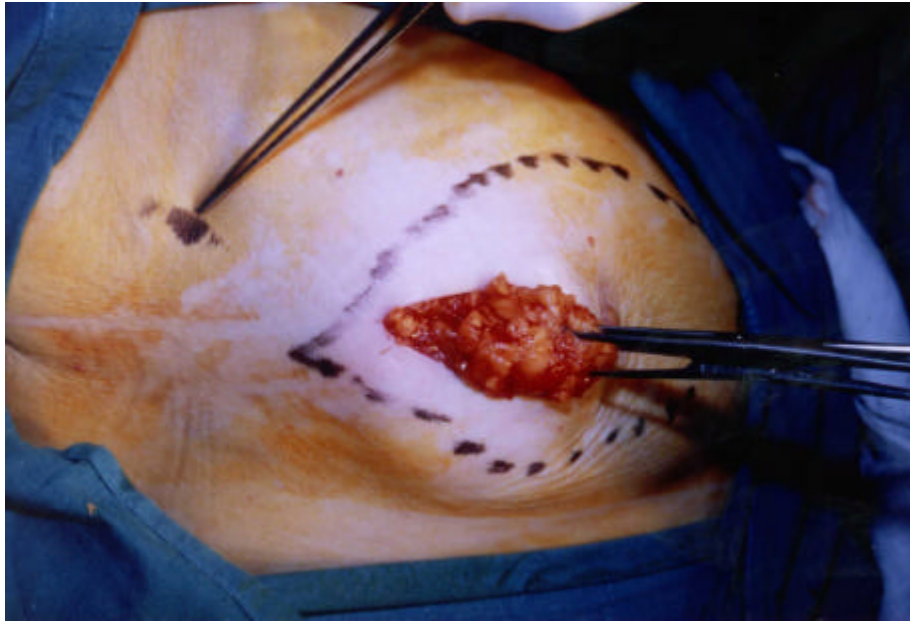


Figura 36: Extirpación quirúrgica de la tumoración mamaria. Se señala el ganglio centinela.

Tras extirpar la tumoración, se procede a la búsqueda del ganglio centinela para la que empleamos la sonda de detección de radiación gamma de uso manual.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, en el apartado de “Material” y la utilidad que nosotros queremos obtener de NAVIGATOR*, ajustaremos los controles del sistema según queda reflejado en el siguiente cuadro:

Muestreo, configuración inicial para el Tecnecio-99m	
10mm	Utilizaremos la sonda de 10mm
A	Control probe (sonda) ajustado al canal A
90-110 keV	Energy threshold (umbral de energía)
1	Posición del control 1-2-5 sample time (tiempo de muestreo)
10	Posición del control X1-X10 sample time (tiempo de muestreo)
Continuous	Posición del control counts (recuentos)
Pitch	Posición del control sound (sonido)
X1	Posición del control X1-X10-X100 range (alcance)
3	Posición del control volume (volumen)
ON	Posición del interruptor power (encendido/apagado) del panel trasero

Una vez comprobado el correcto funcionamiento y calibrada la unidad de control comenzamos la búsqueda del ganglio centinela en la enferma. Para ello, introducimos la sonda en un guante estéril y realizamos un rastreo pasándola lentamente por el hemitórax afecto y el hueco axilar homolateral. Nos centraremos especialmente en la zona marcada sobre la piel por el servicio de Medicina Nuclear, hasta localizar la región con mayor actividad radiactiva. Esta zona la denominaremos zona “caliente” y, la reconoceremos por ser el área con el mayor número de cuentas acumuladas, lo que veremos reflejado en la unidad de control. En ella, debe encontrarse el ganglio centinela (Figura 37).

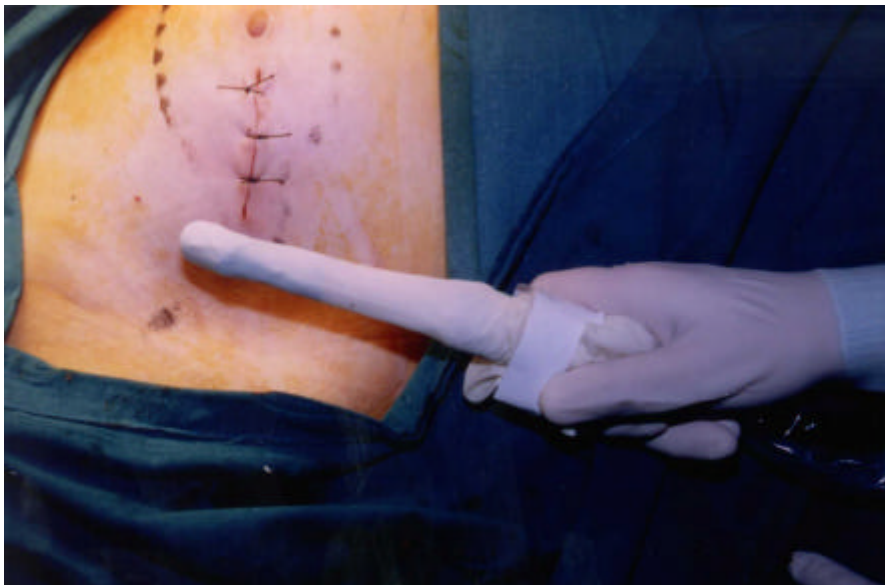


Figura 37: Localización del ganglio centinela mediante sonda detectora de rayos gamma

En esta región se busca el ganglio centinela y, una vez localizado, se extirpa selectivamente (Figura 38). Tras la extracción del ganglio centinela, comprobamos “ex vivo”, mediante la sonda, que realmente el ganglio extirpado tiene la actividad, reflejada según el número de cuentas acumuladas, que marca la unidad de control (Figura 39).

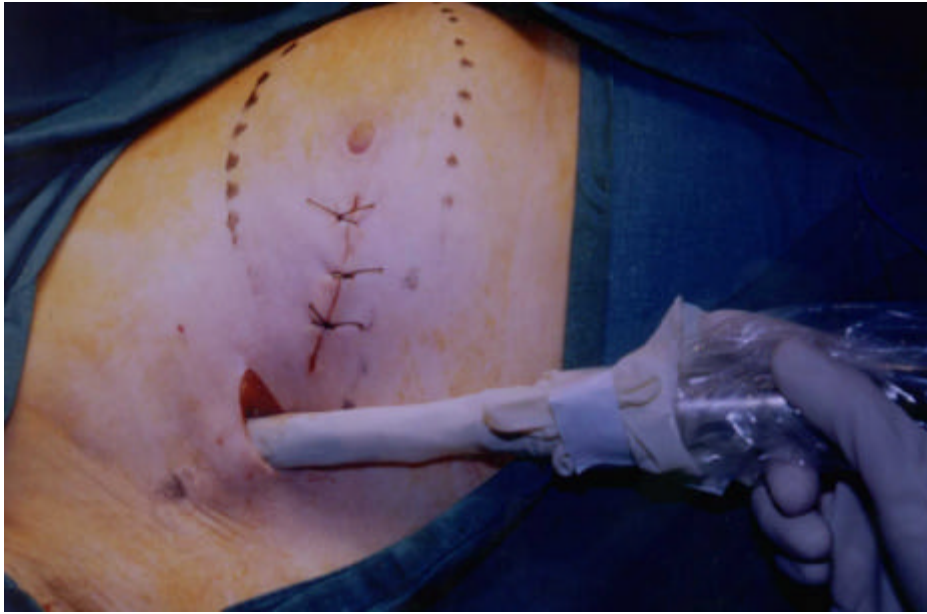


Figura 38: Incisión para la búsqueda del ganglio centinela mediante sonda detectora de rayos gamma



Figura 39: comprobación "ex vivo"

Volvemos de nuevo a pasar la sonda por el hueco axilar para comprobar que no existe actividad; o que en caso de existir, es residual, es decir, es menor del 10% de las cuentas obtenidas en el ganglio centinela. Si persiste actividad igual o mayor al 10% de la máxima, debemos buscar y extirpar un segundo ganglio centinela; incluso un tercero en algunas ocasiones, repitiendo de nuevo la técnica y comprobando al finalizarla si esta vez la actividad restante es menor del 10% del valor máximo.

En nuestro estudio, no hemos realizado ninguna disección de los ganglios mamarios internos. En las series publicadas, está descrito hasta un 21% de drenajes linfáticos a la cadena de la mamaria interna^{62,63,64}, sobre todo en tumores de cuadrantes internos. En nuestra serie sólo hemos encontrado un caso en el que la linfogammagrafía mostraba un posible drenaje hacia este territorio. Para su abordaje, los equipos quirúrgicos que lo practican, proceden a la apertura de un espacio intercostal y a la separación de las fibras musculares. El ganglio está situado en la capa grasa, entre la pared posterior costal y la pleura parietal.

Con posterioridad, y en nuestro caso durante la fase de validación de la técnica, tras la extirpación del ganglio centinela, se practicará en todos los casos, una linfadenectomía axilar reglada. La pieza con la tumoración, el o los ganglios centinela, y el vaciado axilar, se enviarán a anatomía patológica por separado y correctamente señalizados.

4.3.3.- ESTUDIO HISTOLÓGICO POSTOPERATORIO

Las distintas piezas extirpadas en la intervención son recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital fijadas en formol.

El tumor mamario primitivo y los ganglios extraídos en el vaciamiento axilar son tratados de forma rutinaria.

No hemos realizado en ningún caso estudio peroperatorio del ganglio centinela por técnicas de congelación.

Protocolo de análisis del ganglio centinela:

Separación: con la pieza fijada en formol se procede a separar los segmentos de interés para su estudio histológico. En primer lugar se identifica el o los ganglios enviados como centinelas y se miden sus dimensiones.

Se realizan, con bisturí, **cortes** perpendiculares al eje mayor del ganglio y paralelos entre sí, de un espesor entre 2 y 4 milímetros. Cada uno de los cortes resultantes se procesa para su inclusión en parafina.

Previo a la inclusión en parafina del ganglio centinela, debemos hacer una **deshidratación** con alcoholes crecientes, debido a que las piezas han estado sumergidas durante un largo periodo de tiempo. Se realiza introduciendo las piezas en soluciones crecientes de alcohol: 3-4 minutos en cada uno de los alcoholes y 2 pases de 2 horas cada uno en Xileno.

Inclusión en parafina: cada una de las piezas se incluye en parafina, realizando 2 pases de 2 horas cada uno en Paraplast-Plus*. La inclusión se consigue introduciendo las piezas en unos moldes metálicos destinados para este fin, llenándolos a continuación de parafina líquida pura y orientando la pieza mediante un punzón caliente. Tras esta maniobra dejamos enfriar la parafina a temperatura ambiente hasta su completa solidificación, sumergimos

el molde en agua durante 10-20 minutos, y a continuación ya se puede retirar el molde de parafina.

Cortes: Se realizan un mínimo de 16 cortes por bloque, distribuyéndolos en los portaobjetos necesarios. Los cortes impares son enviados a tinción por Hematoxilina-Eosina (HE), reservando los cortes pares para marcaje con anticuerpos anti-citoqueratina (Figura 40).

Montaje de los cortes: los cortes obtenidos se colocan sobre un portaobjetos de cristal. Se identifican mediante números y a continuación se colocan sobre una plancha metálica, a unos 40-50° centígrados de temperatura. Como sustancia adherente se coloca gelatina sobre el portaobjetos. Los cortes se depositan sobre el cristal con la ayuda de un pincel, utilizando punzones para extenderlos, manipulando solo la parafina.

Desparafinización: con este paso se consigue la eliminación de la parafina que ha servido de soporte en el montaje de las piezas. Introducimos los portaobjetos en cubetas de Xilol 100%, metiéndolas durante 5-7 minutos en cada una de ellas.

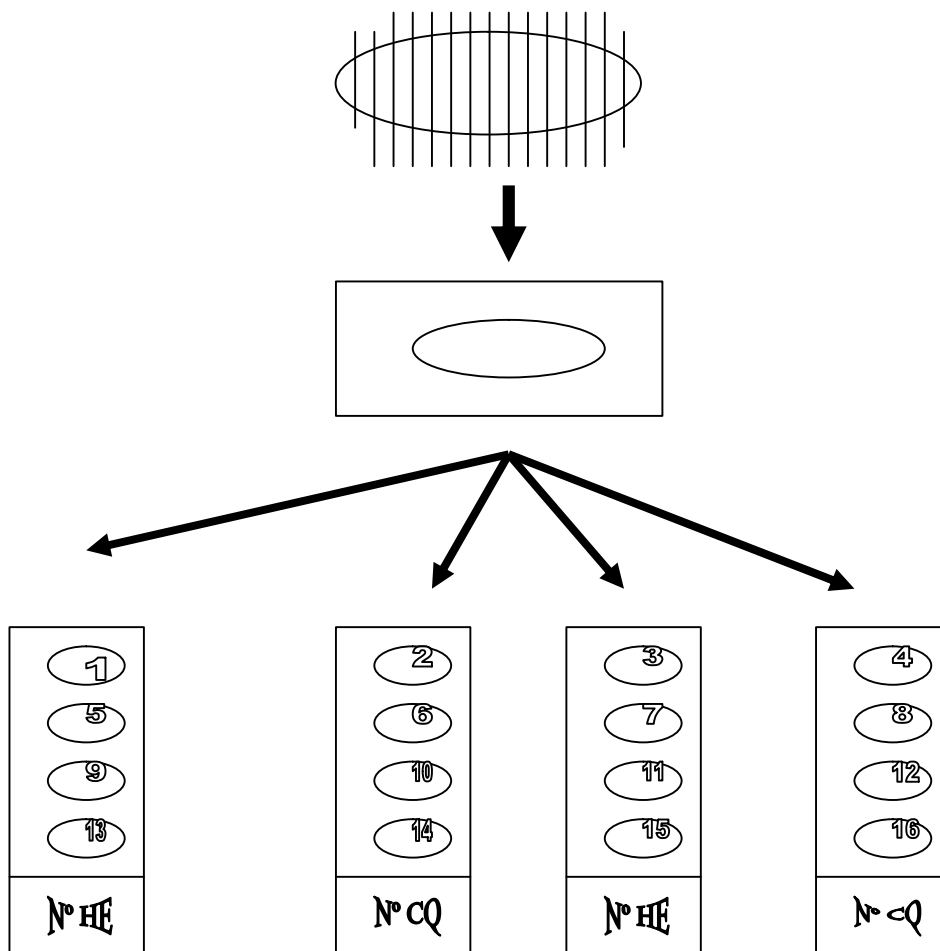
Rehidratación: pasando de nuevo la gradilla por soluciones decrecientes de los alcoholes, con pases de 3-4 minutos cada uno. Para conseguir la hidratación de la pieza introducimos la gradilla durante unos 15-20 minutos en una cubeta de agua destilada.

Tinción con **Hematoxilina-Eosina (HE)**. El estudio de la búsqueda de las metástasis se realiza en los cortes teñidos por HE. En caso de obtener un resultado positivo con esta técnica no se realiza el marcaje para citoqueratinas.

Tras la tinción se realiza de nuevo un **lavado** con agua destilada y un nuevo proceso de **deshidratación** con alcoholes crecientes (pases de 10 minutos cada uno).

El **montaje** de los portas se realiza a temperatura ambiente, dejando las muestras hasta que estén secas quedando posteriormente fijadas.

Tinción con **citoqueratinas**. En caso de resultado negativo tras el estudio con HE.



N° HE: cortes destinados a la tinción con Hematoxilina-Eosina

N° CQ: cortes destinados a tinción con citoqueratinas

Figura 40: Estudio histológico del ganglio centinela

4.4.- RECOGIDA DE DATOS

Para realizar la recogida de datos a partir de las historias clínicas utilizamos un protocolo en el que incluimos todos los datos que pueden resultar de interés para ser posteriormente analizados.

Entre estos datos incluimos: los datos de filiación, datos y antecedentes personales y familiares de interés, historia clínica y exploración indicando la localización anatómica de la lesión, estudio preoperatorio, datos relacionados con la intervención reflejando el número de ganglios centinela extirpados y, por último, el estudio anatomopatológico reflejando el tipo de lesión tumoral, los marcadores tumorales, y el resultado del estudio del ganglio centinela y del resto de ganglios de la linfadenectomía axilar.

PROTOCOLO RECOGIDA DE DATOS

DATOS DE FILIACIÓN:

Nombre:

Caso n°:

Nº de historia:

Dirección:

Teléfono de contacto:

DATOS PERSONALES:

Edad:

Sexo:

Peso:

Talla:

Antecedentes: Personales:

Familiares:

Ginecológicos: Menarquia:

1º embarazo:

Partos:

Abortos:

Lactancia:

Menopausia:

HISTORIA CLÍNICA:

Tiempo de evolución:

Screening: si no

Exploración física: Mama afecta:

Derecha

Izquierda

Zona anatómica de la lesión:

- Cuadrante supero-externo
- Cuadrante supero-interno
- Cuadrante infero-externo
- Cuadrante infero-interno
- Central
- Línea intercuadrántica superior
- Línea intercuadrántica inferior
- Línea intercuadrántica externa
- Línea intercuadrántica interna
- No palpable

Tamaño de la lesión (cm.):

Sospecha de afectación axilar: si no

PREOPERATORIO:

Técnicas de imagen: Mamografía:

Ecografía:

Otras:

PAAF tumoración: Positiva Negativa Dudosa

PAAF ganglio: Positiva Negativa Dudosa

Tratamiento neoadyuvante: Si No

Estadio preoperatorio: T N M

Obtención de linfogammagrafía: Punto de inyección:

Dosis (mCi) inyectada:

Volumen (ml) inyectado:

Imagen: proyecciones:

tiempo:

resultado: 0GC 1GC 2GC

Marcaje: Si No

INTERVENCIÓN:

Tiempo intervención:

Técnica quirúrgica: Mastectomía radical Conservadora

Complicaciones intraoperatorias: Si No

Localización del GC: Si No

Número de GC localizados:

Nivel del GC:

Linfadenectomía axilar: Si No

Complicaciones postoperatorias: Si No

Estancia postoperatoria (días):

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Anatomía patológica de la pieza:

Tamaño de la lesión (cm.):

- Tipo de lesión:
- Carcinoma intraductal infiltrante
 - Carcinoma lobulillar infiltrante
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma papilar
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma adenoide quístico
 - Carcinoma juvenil secretor
 - Carcinoma apocrino
 - Carcinoma con metaplasia
 - Enfermedad de Paget
 - Carcinoma inflamatorio
 - Cistosarcoma Phyllodes maligno
 - Liposarcoma
 - Linfomasarcoma
 - Otros

- Receptores hormonales:
- Estrógenos
 - Progesterona
 - Bcl2
 - cerbB2
 - Ki67
 - p53

Anatomía patológica linfadenectomía:

Número de ganglios aislados:

Nivel de Berg de los ganglios aislados:

Ganglios positivos: Número: Nivel:

Ganglios negativos: Número: Nivel:

Anatomía patológica ganglio centinela:

Número de ganglios aislados:

Nivel de Berg del ganglio/s aislado/s:

Ganglios positivos: Número: Nivel:

Ganglios negativos: Número: Nivel:

4.5.- MÉTODO ESTADÍSTICO DE EVALUACIÓN

Hemos realizado un estudio de una serie de variables necesarias para poder llevar a cabo un análisis estadístico de la técnica. Con ellas, trataremos de evaluar la técnica del ganglio centinela comparándola con un test de prueba: la linfadenectomía axilar.

La aproximación al tamaño muestral necesario, se realizó bajo el objetivo de la estimación de una proporción en una población infinita, considerando una Precisión (\pm épsilon) del 5% y, un Nivel de Confianza (1-Alfa) del 95%, para una proporción esperada de Verdaderos Negativos de 0,95. El resultado obtenido es de 73 pacientes. Se utilizó el programa informático ENE versión 2.1 (© Laboratorios Glaxo S.A. 1993).

La recogida de datos se realizó sobre una tabla en soporte Microsoft Excel. Para su tratamiento estadístico se trasladó al programa SPSS versión 11. Las variables a analizar se detallan a continuación:

Nombre Descripción

NCASO Orden de caso

ANYO Año intervención

EDAD Edad (años)

EDADCAT Categorías de edad

 Código Etiqueta

 1 hasta 40

 2 40 a 60

 3 más de 60

LATERALI Lateralidad del tumor

 Código Etiqueta

 0 Izquierda

 1 Derecha

CSE Cuadrante Supero-externo

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

CSI Cuadrante Supero-interno

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

CII Cuadrante Inferior-interno

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

CENTRAL Central

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

LIS Intercuadrántico superior

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

LII Intercuadrántico inferior

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

LIE Intercuadrántico externo

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

DIAMETRO Diámetro tumoral máximo categorizado (cm)

Código Etiqueta

0	menos de 1
1	1 a 2
2	2 a 3
3	mayor de 3

DIAMBIN Diámetro tumoral máximo (binaria categorizada)

Código	Etiqueta
0	hasta 2 cm
1	2 ó más cm

TECNICA Técnica quirúrgica

Código	Etiqueta
1	Conservadora
2	Radical

DURACION Duración cirugía (min)

ESTANCIA Estancia postoperatoria (días)

NGCENT Número Ganglios Centinelas aislados

NGCENCAT Número Ganglios Centinelas aislados (categorizados)

Código	Etiqueta
0	0 ó 1
1	2 ó más

NGLINF Número Ganglios axilares extraídos

NGLINCAT Número Ganglios axilares extraídos (categorizados)

Código	Etiqueta
0	0 a 10
1	11 a 15
2	16 ó más

APTUMOR Anatomía Patológica del tumor

Código	Etiqueta
1	Ductal
2	Lobulillar
3	Papilar
4	Medular
5	Coloide
6	Comedocarcinoma

CADUCT Carcinoma ductal

Código	Etiqueta
0	NO
1	SI

CALOBU Carcinoma lobulillar

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

INTRAQPA Carcinoma papilar

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

MEDULAR Carcinoma medular

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

COLOIDE Carcinoma coloide

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

COMEDO Comedocarcinoma

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

RE Receptores estrogénicos

Código Etiqueta

0	Negativos
1	Positivos

RP Receptores progesterona

Código Etiqueta

0	Negativos
1	Positivos

BCL2 Receptores BCL2

Código Etiqueta

0	NO
1	SI

CERBB2 Receptores c-erb-B2

Código Etiqueta

0 NO
1 SI

KI67 Receptores Ki67

Código Etiqueta

0 NO
1 SI

P53 Receptores p53

Código Etiqueta

0 NO
1 SI

APGC Anatomía Patológica Ganglio centinela (desglosada)

Código Etiqueta

0 No identificado
1 Negativo
2 Positivo

APGCENT Anatomía Patológica Ganglio centinela identificado

Código Etiqueta

0 Negativo
1 Positivo

APGLINF Anatomía Patológica Ganglios axilares

Código Etiqueta

0 Negativo
1 Positivo

NPOS Caso finalmente N positivo

Código Etiqueta

0 NO
1 SI

El análisis descriptivo de las variables que configuran la población de enfermas sometidas a la prueba diagnóstica a estudio, consistió en calcular la Media Aritmética acompañada de la Desviación Típica, o la Mediana, junto con el Rango Absoluto o Intercuartil, para las variables cuantitativas, según fuera normal o no normal su distribución, respectivamente. Para las variables cualitativas se calculó su Frecuencia y Porcentajes Relativos⁶⁵.

Para el cálculo de los Índices Diagnósticos Globales (Sensibilidad, Especificidad, Cociente de Probabilidad o *Likelihood Ratio* positivo y negativo, Prevalencia de ganglios afectados axilares, y Valor Predictivo Positivo y Negativo) se confeccionó una tabla de contingencia (o tabla 2x2) con la variable APGCENT como expresión del resultado de la prueba diagnóstica colocada en filas, y la variable APGLINF como expresión del resultado del estado de los ganglios axilares (patrón de referencia o *Gold Standard*) colocada en columnas. La Sensibilidad, Especificidad, y la Prevalencia de ganglios positivos axilares, así como los Cocientes de Probabilidad, se acompañan de su estimación o Intervalo de Confianza poblacional al 95% de seguridad, por tratarse de los Índices Diagnósticos que definen la prueba diagnóstica. Los Valores Predictivos, al depender de los anteriores, y por definir exclusivamente el rendimiento de la prueba diagnóstica sólo en la población o contexto propio del estudio, se ofrecen sólo en sus valores absolutos.

Para el análisis multivariante se utilizó la Regresión Logística siguiendo las indicaciones de cálculo que describen Coughlin et al⁶⁶ en su trabajo. Como primer paso del análisis, se confeccionaron los modelos más simples posibles en el que la variable de resultado de la prueba (APGCENT) actuó de variable dependiente, y como covariables, se introdujeron en el modelo el patrón de referencia (APGLINF) acompañado de sólo una covariable más que pudiera tener influencia en modificar los índices de Sensibilidad y Especificidad de una forma notable. De este modo, se valoró el papel modificador de todas las demás variables (edad, diámetro tumoral, receptores de diversa índole, etc.) considerando que eran influyentes aquellas que en el modelo de regresión se acompañaban de una $p < 0,05$ hasta una p “casi significativa” menor de 0,15. A

partir de aquí, y tras seleccionar las covariables de influencia más patente, se calculó la Sensibilidad y Especificidad de cada una de las categorías de dichas covariables, y desde ello, sus Valores Predictivos, desechando aquellas covariables no influyentes.

Posteriormente, se confeccionó un modelo multivariante⁶⁷ que englobara a todas las covariables de influencia con el único objetivo de calcular los Valores Predictivos resultantes de considerar la influencia conjunta de todas ellas. Para el cálculo de estos Valores Predictivos, y siguiendo las mismas indicaciones de *Coughlin et al.*, se introdujo como variable dependiente, el estado de los ganglios axilares (APGLINF), y como covariables, se introdujo el resultado de la prueba (APGCENT) junto con las demás covariables que mostraron influencia en los modelos individuales más simples. De este modo fue posible individualizar el rendimiento final de la prueba diagnóstica (Valores Predictivos) de acuerdo con la diversidad de combinaciones de rasgos morfológicos y biológicos del tumor recogidos en la base de datos, cosa imposible de percibir a través del resultado global de la prueba diagnóstica derivado de las tablas 2x2.

Un tercer enfoque, no en contradicción con lo anterior, pero posiblemente más inmediato en su interpretación práctica, puesto que proviene de las tablas 2x2 generales, es el cálculo de los llamados Umbrales Prueba-Tratamiento y su correspondiente expresión gráfica a través de las curvas TIC (*Test Indication Curves*). – descritas en la revisión de Bernstein⁶⁸ – Para ello se utilizó el calculador que se ofrece en la página Web de la Universidad de Oklahoma⁶⁹. Los niveles umbrales obtenidos de “no-prueba-no tratamiento” y “no-prueba-tratamiento-directo” que definieron la necesidad de realizar la linfadenectomía axilar directamente o, según el resultado de la prueba diagnóstica, se compararon con tal fin con los distintos valores de prevalencia de ganglios axilares afectados determinados por aquellas variables que habían mostrado capacidad de modificar los Índices Diagnósticos Globales en el análisis multivariante.

4.6.- SERIE DE PACIENTES

Para realizar este estudio, hemos recogido los datos de una serie consecutiva de 80 pacientes. Las pacientes han sido seleccionadas de entre todas las enfermas con cáncer de mama propuestas para intervención desde consultas externas del Servicio de Cirugía General del Hospital Dr. Peset de Valencia. De estas enfermas han sido seleccionadas para ser incluidas en el estudio las que cumplen los criterios de inclusión anteriormente expuestos. Así pues, en el periodo de tiempo comprendido entre Marzo de 1999 y Junio de 2002 hemos realizado el estudio del ganglio centinela en 80 pacientes con cáncer de mama infiltrante en estadio I o II (<3,5cm) con axila homolateral clínica, radiológica, y ecográficamente negativa. La distribución del número de enfermas intervenidas por año queda reflejada en la tabla 4.

Tabla 4: Año intervención

Año	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1999	10	12,5	12,5	12,5
2000	25	31,3	31,3	43,8
2001	22	27,5	27,5	71,3
2002	23	28,8	28,8	100
Total	80	100	100	

Del total de las pacientes 20 de ellas (25%) han sido diagnosticadas por las Unidades de Screening para el cáncer mamario. Del resto de las enfermas el tiempo medio estimado de la evolución de la enfermedad ha sido de 2 meses.

Como hemos comentado anteriormente todas las pacientes han sido vistas en consultas externas de cirugía, por el equipo dedicado a Cirugía Endocrina y de la Mama, del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Dr. Peset de Valencia. En esta consulta se ha realizado la historia clínica con una detallada anamnesis, y la exploración física de ambas mamas y axilas. Así mismo, se ha solicitado a todas las enfermas unas pruebas preoperatorias que incluyen analítica completa, radiografía de tórax, electrocardiograma e interconsulta al Servicio de Anestesiología. Como pruebas complementarias, a todas las enfermas se les ha realizado una mamografía de ambas mamas, así como la confirmación de malignidad de la lesión mediante la técnica de punción aspiración con aguja fina (PAAF) o mediante microbiopsia (tru-cut).

La distribución por sexos ha sido de 78 mujeres y dos hombres.

La edad media ha sido de 58,84 años, con un rango entre 30 y 89 años. En las tablas 5, 6, y 7 podemos ver la distribución por edades de las enfermas, tanto los datos estadísticos en la tabla 5, como los descriptivos dependiendo del estado axilar en la tabla 6, y su agrupación según categorías de edad en la tabla 7.

Tabla 5: Estadística edades

Edad		
N	Válidos	80
	Perdidos	0
Media		58,84
Mediana		58,50
Desviación típica		12,225
Mínimo		30
Máximo		89

Tabla 6: Datos descriptivos de la edad según el estado axilar

Caso N+		Estadístico	Error típico	
No	Media	58,70	1,567	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	55,56	
		Límite superior	61,85	
	Media recortada al 5%	58,57		
	Mediana	58,50		
	Varianza	132,552		
	Desviación típica	11,513		
	Mínimo	33		
	Máximo	89		
	Rango	56		
	Amplitud intercuartil	15,25		
	Asimetría	0,272	0,325	
	Curtosis	-0,125	0,639	
	Si	Media	59,12	2,711
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	53,53	
		Límite superior	64,70	
Media recortada al 5%		59,30		
Mediana		59,50		
Varianza		191,146		
Desviación típica		13,826		
Mínimo		30		
Máximo		86		
Rango		56		
Amplitud intercuartil		20,25		
Asimetría		-0,267	0,456	
Curtosis		-0,425	0,887	

N+: afectación adenopatías axilares

Tabla 7: Categorías de edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hasta 40	6	7,5	7,5	7,5
40 a 60	38	47,5	47,5	55
Más de 60	36	45	45	100
total	80	100	100	

A partir de la anamnesis, exploración física y mamografías, hemos recogido las principales características preoperatorias de los tumores de nuestro grupo de estudio. Éstas se resumen según indican las tablas 8, 9, y 10. Teniendo en cuenta la lateralidad del tumor (mama derecha o mama izquierda), lo más frecuente ha sido la localización en la mama derecha (58,8%) El mayor número de tumores se encuentra en las localizaciones superiores con un total de 51 casos (63,75%), siendo la más frecuente en el cuadrante supero-externo (40%). En un 8,7% de los casos se ha tratado de tumores no palpables.

El tamaño tumoral medio es de 1,9 centímetros. Para clasificar los tumores según su tamaño, los hemos incluido dentro de uno de los siguientes cuatro grupos: tumores de un tamaño igual o menor a un centímetro (=1), tumores mayores de un centímetro e iguales o menores de dos centímetros (>1-2), tumores de tamaño superior a dos centímetros e iguales o inferiores a tres centímetros (>2-3), y tumores mayores de tres centímetros (>3). Siguiendo esta clasificación hemos podido objetivar que el grupo más frecuente ha sido el de los tumores de un tamaño mayor de un centímetro e igual o inferior a dos centímetros con un 51,3% de los casos, seguido por los tumores incluidos en el grupo de un tamaño menor (=1) con un 22,5% del total. Menos frecuente ha sido el tamaño tumoral mayor a 2 centímetros e igual o superior a tres centímetros, que ha supuesto el 21,3% de los casos, y el grupo de tumores mayor de tres centímetros en el que solo hemos incluido 4 casos, que suponen un 5% (Tabla 11).

En base a estos datos y a las exploraciones que demuestran axila negativa, obtenemos la distribución preoperatoria por estadios de la enfermedad, predominando los casos que se encuentran en estadio I con un 72,5% (tabla 12).

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO ESTUDIADO:

Tabla 8: Lateralidad

Lateralidad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Derecha	47	58,8	58,8	58,8
Izquierda	33	41,3	41,3	100
Total	80	100	100	

Tabla 9: Localización tumoral

Localización	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cuadrante supero-externo (CSE)	32	40	40	40
Cuadrante supero-interno (CSI)	4	5	5	45
Cuadrante infero-interno (CII)	1	1,2	1,2	46,2
Central (C)	8	10	10	56,2
Línea intercuadrántica superior (LIS)	15	18,7	18,7	74,9
Línea intercuadrántica inferior (LII)	10	12,5	12,5	87,4
Línea intercuadrántica externa (LIE)	10	12,5	12,5	100
Total	80	100	100	

Tabla 10: Cuadrante supero-externo

Localización CSE	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	48	60	60	60
Si	32	40	40	100
Total	80	100	100	

Tabla 11: Diámetro tumoral (cm)

Diámetro(cm)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menos de 1	18	22,5	22,5	22,5
1 a 2	41	51,3	51,3	73,8
2 a 3	17	21,3	21,3	95
Mayor de 3	4	5	5	100
total	80	100	100	

Tabla 12: Estadiaje clínico preoperatorio

Estadio preoperatorio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Estadio I	58	72,5	72,5	72,5
Estadio II	22	27,5	27,5	100
Total	80	100	100	

RESULTADOS

5.- RESULTADOS

5.1.- INTERVENCIÓN

El tiempo medio anestésico de la intervención ha sido de 123 minutos. En la tabla 13 queda reflejada la estadística descriptiva en cuanto a la duración de la intervención. En la tabla 14 se refleja el tiempo quirúrgico dependiendo del tipo de intervención realizada.

No ha aparecido ninguna complicación intraoperatoria relacionada con la técnica. El tiempo medio de estancia postoperatoria ha sido de 4 días.

Tabla 13: Duración de la intervención (minutos)

		Estadístico	Error típico
Duración cirugía (minutos)	Media	123	4,861
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	113,23 132,77
	Media recortada al 5%		122,06
	Mediana	120	
	Varianza	1181,63	
	Desviación típica	34,37	
	Mínimo	60	
	Máximo	210	
	Rango	150	
	Amplitud intercuartil	50	
	Asimetría	0,376	0,337
	Curtosis	-0,262	0,662

Tabla 14: Duración intervención según tipo de cirugía

Técnica quirúrgica				Estadístico	Error típico		
Duración cirugía (min)	Conservadora	Media		121,36	7,387		
		Intervalo de confianza para la media del 95%	Límite inferior	106			
			Límite superior	136,73			
			Media recortada al 5%	120,71			
		Mediana		120			
		Varianza		1200,433			
		Desviación típica		34,647			
		Mínimo		70			
		Máximo		185			
		Rango		115			
		Amplitud intercuartil		57,50			
		Asimetría		0,158	0,491		
		Curtosis		-0,932	0,953		
			Radical	Media		124,29	6,565
				Intervalo de confianza para la media del 95%	Límite inferior	110,81	
Límite superior	137,76						
Media recortada al 5%	123,25						
Mediana				120			
Varianza				1206,878			
Desviación típica				34,74			
Mínimo				60			
Máximo				210			
Rango				150			
Amplitud intercuartil				45			
Asimetría				0,563	0,441		
Curtosis				0,336	0,858		

En cuanto al tipo de intervención se realizó mastectomía radical modificada (MRM) en un 52,5% de casos, practicando cirugía conservadora (tumorectomía ampliada) en el 47,5% restante. En todos los casos se asoció linfadenectomía axilar. En la tabla 15 vemos de forma esquematizada la técnica quirúrgica empleada.

Tabla 15: Técnicas quirúrgicas

Técnicas quirúrgicas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Radical	42	52,5	52,5	52,5
Conservadora	38	47,5	47,5	100
Total	80	100	100	

5.2.- ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tras el análisis histológico de las tumoraciones (tabla 16) encontramos un claro predominio del carcinoma ductal infiltrante, que representa un 86,2% de los casos, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en un 7,5% de los casos. Otros tipos histológicos encontrados son: carcinoma coloide (3,8%), carcinoma medular (1,3%), y carcinoma intraquístico papilar (1,3%).

Tabla 16: Estudio histológico del tumor

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ductal	69	86,2	86,2	86,2
Lobulillar	6	7,5	7,5	93,7
Coloide	3	3,8	3,8	97,5
Medular	1	1,3	1,3	98,8
Papilar	1	1,3	1,3	100
Total	80	100	100	

Se han detectado marcadores tumorales en la pieza quirúrgica mediante técnicas de Inmunohistoquímica; sus resultados los podemos ver en las siguientes tablas (tabla 17, 18, 19, 20, 21, 22):

Tabla 17: Receptores estrogénicos

Receptores estrogénicos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivos	64	80	83,1	83,1
Negativos	13	16,3	16,9	100
Total	77	96,3	100	
Perdidos Sistema	3	3,8		
Total	80	100		

Tabla 18: Receptores de progesterona

Receptores Progesterona	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivos	61	76,3	79,2	79,2
Negativos	16	20	20,8	100
Total	77	96,3	100	
Perdidos Sistema	3	3,8		
Total	80	100		

Tabla 19: Receptores BCL2

Receptores BCL2	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivos	26	32,5	78,8	78,8
Negativos	7	8,8	21,2	100
Total	33	41,3	100	
Perdidos Sistema	47	58,8		
Total	80	100		

Tabla 20: Receptores cerbB2

Receptores cerbB2	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivos	27	33,8	49,1	49,1
Negativos	28	35	50,9	100
Total	55	68,8	100	
Perdidos Sistema	25	31,3		
Total	80	100		

Tabla 21: Receptores Ki67

Receptores Ki67	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivos	44	55	89,8	89,8
Negativos	5	6,3	10,2	100
Total	49	61,3	100	
Perdidos Sistema	31	38,8		
Total	80	100		

Tabla 22: Receptores p53

Receptores P53	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivos	26	32,5	55,3	55,3
Negativos	21	26,3	44,7	100
Total	47	58,8	100	
Perdidos Sistema	33	41,3		
Total	80	100		

En las tablas 23 y 24 se resumen los datos del estudio anatomopatológico de los ganglios centinela (GC) extirpados. El número medio de ganglios centinela extirpados por paciente fue de 1.59, y en el resto de vaciamiento axilar se recuperaron una media de 13,58 ganglios por paciente. En un 47,5% de casos se localizó un ganglio centinela, en el 28,8% de los casos 2 ganglios centinelas, en un 16,3% 3, solamente en un caso se aislaron 4 ganglios centinelas y, en el 6,3% de los casos restantes no se detectó ninguno. De los 5 casos en que no fue posible localizar el ganglio centinela intraoperatoriamente, en uno de ellos, se observó en el mapa linfático drenaje a mamaria interna.

Tabla 23: Análisis descriptivo número de ganglios centinelas (GC)

		Estadístico	Error típico
Número GC	Media	1,59	0,099
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	1,39 1,78
	Media recortada al 5%	1,58	
	Mediana	1	
	Varianza	0,777	
	Desviación típica	0,882	
	Mínimo	0	
	Máximo	4	
	Rango	4	
	Amplitud intercuartil	1	
	Asimetría	0,466	0,269
	Curtosis	-0,345	0,532

Tabla 24: Análisis estadístico número de ganglios centinelas

Número ganglios centinela	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	5	6,3	6,3	6,3
1	38	47,5	47,5	53,8
2	23	28,8	28,8	82,5
3	13	16,3	16,3	98,8
4	1	1,3	1,3	100
Total	80	100	100	

En las siguientes tablas, 25 y 26, se analizan los ganglios extirpados en la linfadenectomía axilar. En la tabla 25 mostramos un análisis descriptivo de los ganglios linfáticos axilares aislados, y en la tabla 26, un análisis descriptivo de los ganglios axilares linfáticos aislados, dependiendo del tipo de intervención quirúrgica practicada: cirugía conservadora o radical.

Tabla 25: Análisis descriptivo número de ganglios linfáticos (GL)

		Estadístico	Error típico
Número GL	Media	13,58	0,518
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	12,54 14,61
	Media recortada al 5%	13,39	
	Mediana	13	
	Varianza	21,488	
	Desviación típica	4,636	
	Mínimo	6	
	Máximo	27	
	Rango	21	
	Amplitud intercuartil	7	
	Asimetría	0,575	0,269
	Curtosis	0.033	0,532

Tabla 26: Análisis descriptivo número de ganglios linfáticos (GL) según tipo de cirugía

Número GL según técnica quirúrgica		Estadístico	Error típico
C.Conservadora	Media	12,74	0,770
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 11,18	
		Límite superior 14,30	
	Media recortada al 5%	12,32	
	Mediana	11,50	
	Varianza	22,523	
	Desviación típica	4,746	
	Mínimo	6	
	Máximo	27	
	Rango	21	
	Amplitud intercuartil	7,25	
	Asimetría	1,176	0,383
	Curtosis	1,429	0,750
	C.Radical	Media	14,33
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior 12,95	
		Límite superior 15,72	
Media recortada al 5%		14,32	
Mediana		14	
Varianza		19,837	
Desviación típica		4,454	
Mínimo		6	
Máximo		23	
Rango		17	
Amplitud intercuartil		6,25	
Asimetría		0,074	0,365
Curtosis		-0,410	0,717

5.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, y según se ha expuesto en el apartado “Método estadístico de evaluación”, se confeccionó una tabla de contingencia (o tabla 2x2) para calcular los Índices Diagnósticos Globales: Sensibilidad, Especificidad, Cociente de Probabilidad o *Likelihood Ratio* positivo y negativo, Prevalencia de ganglios afectados axilares, y Valor Predictivo Positivo y Negativo (Tabla 28).

Los resultados de la biopsia del ganglio centinela fueron comparados con los del vaciado axilar convencional. Para su análisis tomamos n=75, ya que excluiremos los 5 casos en que no encontramos ganglio centinela. De éstos la tasa de positivos, es decir, que presentaban metástasis del tumor primario, fue de un 27,5%; menor que la de negativos, que fue de un 66,3%. Si comparamos el resultado histológico obtenido en los ganglios centinela, con el del resto de ganglios analizados, encontramos un 96,2% de pacientes en los que tanto el ganglio centinela como el resto de ganglios son negativos. Un 63,6% de casos los dos resultados son positivos. Un 36,4% de casos el único ganglio positivo es el ganglio centinela; y en un 3,8% el ganglio centinela es negativo, y algún ganglio del vaciamiento axilar ha dado un resultado positivo.

De la siguiente tabla (27) donde expresamos los resultados de la prueba desglosados podemos obtener la **Eficacia Técnica** que es de un **93,7%** entendiendo como tal, el porcentaje de pacientes en las que se consigue la detección y exéresis definitiva del ganglio centinela respecto del total de pacientes sometidas a la técnica.

Tabla 27: Resultado de la prueba (desglosado)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No identificado	5	6,3	6,3	6,3
Negativo	53	66,3	66,3	72,5
Positivo	22	27,5	27,5	100
Total	80	100	100	

Tabla 28: Tabla de contingencia: resultado prueba+resultado A-P

		Resultado A-P		Total	
		Negativo	Positivo		
Resultado prueba	Negativo	Recuento	51	2	53
		% de resultado prueba	96,2%	3,8%	100%
		% de resultado A-P	86,4%	12,5%	70,7%
	Positivo	Recuento	8	14	22
		% de resultado prueba	36,4%	63,6%	100%
		% de resultado A-P	13,6%	87,5%	29,3%
Total	Recuento		59	16	75
	% de resultado prueba		78,7%	21,3%	100%
	% de resultado A-P		100%	100%	100%

Prueba: ganglio centinela. A-P: linfadenectomía axilar

A partir de la tabla 28 obtenemos, como hemos comentado con anterioridad, los Índices Estadísticos Globales:

- **Sensibilidad: 87,5%** (61-98). Entendiendo como tal la proporción total de afectación axilar que la técnica es capaz de detectar. Entre paréntesis indicamos el intervalo de confianza poblacional al 95% de seguridad.
- Especificidad: 86,4% (75-94). Entendiendo como tal la proporción total de “no” afectación axilar que la técnica es capaz de detectar. Entre paréntesis el intervalo de confianza.
- Cociente de Probabilidad Positivo: 6,4 (3-13).
- Cociente de Probabilidad Negativo: 0,14 (0,04-0,42)
- Prevalencia general de afectación axilar (N+) en la linfadenectomía: 21,3% (13-33).

- **Valor Predictivo Negativo: 96,2%**. Expresa la probabilidad de no tener afectación axilar en los casos en que la prueba es negativa.
- Valor Predictivo Positivo: 63,6%. Expresa la probabilidad de tener afectación axilar en los casos en que la prueba es positiva.

En segundo lugar, pasamos a realizar el análisis multivariante de cada covariable individualmente; en este caso utilizamos la Regresión Logística. Siguiendo a Coughlin et al.⁶⁶, para realizar el cálculo de la Sensibilidad y Especificidad mediante Regresión Logística, la variable dependiente debe ser el resultado de la prueba estudiada (“test”), y como covariables, se introducen en el modelo la variable de referencia (“Gold Standard”) junto con la(s) variable(s) que determinan los subgrupos a estudiar. Para calcular los Valores Predictivos, se hace al revés: como variable dependiente se introduce la variable de referencia, y como covariables, se introduce la variable del test estudiado junto con las que determinan los subgrupos.

Puede utilizarse cualquier paquete estadístico de ordenador que realice Regresión Logística, en nuestro caso fue el SPSS. Se le pide que calcule las probabilidades de predicción del modelo, que serán precisamente la Sensibilidad, Especificidad, y Valores Predictivos, según el tipo de modelo referido en el párrafo anterior.

La mecánica de investigación de los datos es la siguiente: se confeccionan modelos simples con las dos variables básicas (“Test” y “Gold”) y una variable de subgrupo según el tipo de modelo que calcula Sensibilidad y Especificidad. Si en el resultado de la regresión la variable de subgrupo tiene una influencia significativa ($p < 0,05$), o incluso aunque sea casi significativa (p de hasta 0,15 aproximadamente), esta variable se considera que tiene importancia práctica, y por lo tanto, se pasa a calcular todos los índices diagnósticos que produce cada una de las situaciones que define tal variable (sexo, edad, condiciones biológicas, etc.).

A continuación presentamos las diversas tablas que representan los resultados matemáticos de la Regresión Logística obtenidos para cada subgrupo de población que haya resultado ser influyente; estos datos son un resumen de la tabla final que ofrece el SPSS para el cálculo de Sensibilidad y Especificidad.

Tabla 29: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	2,737	0,447	37,475	0,000	15,434
	CSE(1)	0,321	0,386	0,689	0,407	1,378
	Constante	-1,853	0,298	38,689	0,000	0,157

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), CSE (cuadrante supero-externo).

Tabla 30: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	3,421	0,582	34,528	0,000	30,612
	DIAMBIN(1)	-1,578	0,589	7,180	0,007	0,206
	Constante	-1,442	0,231	38,851	0,000	0,236

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), DIAMBIN (diámetro tumoral máximo).

Tabla 31: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	3,404	0,565	36,311	0,000	30,088
	NGENCAT(1)	1,944	0,513	14,342	0,000	6,988
	Constante	-3,000	0,478	39,307	0,000	0,050

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), NGENCAT (número de ganglios centinelas aislados categorizados).

Tabla 32: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	4,098	0,647	40,088	0,000	60,207
	NGLINCAT			17,825	0,000	
	NGLINCAT(1)	-2,415	0,657	13,527	0,000	0,089
	NGLINCAT(2)	-2,443	0,664	13,538	0,000	0,087
	Constante	-0,711	0,271	6,850	0,009	0,491

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), NGLINCAT (número de ganglios axilares aislados categorizados).

Tabla 33: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	2,760	0,448	37,978	0,000	15,793
	CADUCT(1)	-0,479	0,487	0,968	0,325	0,619
	Constante	-1,307	0,445	8,612	0,003	0,271

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), CADUCT (carcinoma ductal).

Tabla 34: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	3,067	0,477	41,320	0,000	21,480
	RE(1)	-1,280	0,499	6,571	0,010	0,278
	Constante	-0,778	0,416	3,491	0,062	0,459

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), RE (receptores estrogénicos).

Tabla 35: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	2,986	0,483	38,210	0,000	19,797
	RP(1)	1,077	0,580	3,445	0,063	2,935
	Constante	-2,675	0,576	21,553	0,000	0,069

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), RP (receptores progesterona).

Tabla 36: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	2,758	0,446	38,249	0,000	15,769
	Constante	-1,697	0,222	58,424	0,000	0,183

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares).

Tabla 37: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(B)
Paso 1 ^a	APGLINF(1)	2,751	0,640	18,469	0,000	15,665
	CERBB2(1)	-1,559	0,599	6,778	0,009	0,210
	Constante	-1,364	0,321	18,070	0,000	0,256

a: variables introducidas en el paso 1: APGLINF (anatomía patológica ganglios axilares), CERBB2 (receptores cerbB2).

Estas tablas provienen de un modelo para el cálculo de Sensibilidad-Especificidad, y muestra las covariables del modelo (la variable dependiente sería el TEST), a saber: la prueba Gold Standard (APGLINF) y una variable (CSE, DIAMBIN, NGENCAT, NGLINCAT, CADUCT, RE, RP y CERBB2). La variable Gold siempre será significativa si la prueba es útil (la significación o p está en la columna "Sig"), la otra, lo será o no, según su capacidad de cambiar los índices diagnósticos globales que veríamos en una tabla 2x2.

La mayor influencia individual de cada covariable, la determina el valor absoluto del estadístico Wald que la acompaña.

La columna Exp(B) representa los llamados ODDS-RATIO, y es un índice general de capacidad discriminadora de cada variable. La ODDS-RATIO realiza la estimación de la fuerza de asociación entre la variable y la enfermedad. De este modo, cuando este índice es menor de 1, quiere decir que esa variable ayuda a que el resultado de la variable dependiente (el estado axilar en nuestro caso) sea la codificada con el 0, o sea, axila negativa. Si el ODDS es mayor de 1, ayuda a que el resultado sea el código 1, o sea, axila positiva. Un ODDS cercano o igual a 1 significa que esa variable no aporta ninguna capacidad añadida de discriminación.

La columna B o beta representa el coeficiente, la columna E.T. es el error típico del coeficiente, y la columna “sig”, representa el valor de la “p”. Esto se hará para cada variable que haya demostrado tener importancia estadística en modificar los resultados globales. Las tablas “matemáticas” de los Valores Predictivos no es necesario reportarlas puesto que dependen de las anteriores y no añaden información básica relevante. En definitiva, si el cambio en la Sensibilidad y Especificidad es importante, hay que calcular los Valores Predictivos en función de estos índices y de la Prevalencia. Los Valores Predictivos suponen la aplicación práctica de la prueba, pero su esencia está en la Sensibilidad y Especificidad. Sin embargo, a la hora de la discusión, es más importante comentar los rasgos de los Valores Predictivos que los de la Sensibilidad y Especificidad; pues estos dos últimos, de por sí, no nos dan idea del alcance práctico ni de las repercusiones del resultado de la prueba.

A partir de las anteriores tablas obtenemos la que llamaremos “Tabla Principal” que recoge los valores de: Sensibilidad, Especificidad, y Valores Predictivos, obtenidos del análisis multivariante mediante pruebas de Regresión Logística de cada una de las variables que hemos visto que influyen en nuestro test de referencia: la linfadenectomía axilar.

Tabla 38: Resultados Regresión Logística. “Tabla Principal”

%	SEN	IC95%SEN	ESP	IC95%ESP	PREV puntual*	Vppos	Vpneg
Diámetro tumor < 2cm	88	64-97	81	69-89	13,5	42	98
Diámetro tumor = 2cm	60	36-80	95	87-98	32	85	85
Nº G.Centinelas = 1	60	36-80	95	87-98	21	76	90
Nº G.Centinelas > 1	91	69-98	74	62-84	17	42	98
Nº G.Axilares 0-10	97	76-100	67	54-78	5	13	100
Nº G.Axilares 11-15	73	48-88	96	87-99	18	80	94
Nº G.Axilares = 16	72	48-88	96	87-99	31	89	88
RE positivos	73	49-89	89	78-94	21	64	92
RE negativos	91	68-98	69	56-79	7	18	99
RP positivos	80	56-93	83	72-91	18	51	95
RP negativos	58	34-78	94	84-98	23	74	87
CerbB2 positivo	46	25-68	95	86-98	21	71	86
CerbB2 negativo	80	56-93	80	68-88	11	33	97

SEN: sensibilidad, ESP: especificidad, Vppos: valor predictivo positivo, Vpneg: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza, *: prevalencia de N+ en la linfadenectomía axilar, según la circunstancia puntual.

Si extraemos de la anterior tabla los datos principales referentes a Sensibilidad y Valor Predictivo Negativo, podemos obtener una serie de conclusiones: hay determinadas circunstancias, como el hecho de un diámetro tumoral menor a 2 cm, el análisis de más de un ganglio centinela, la extracción de entre 0-10 ganglios en la linfadenectomía axilar, los RE negativos, RP positivos, y los RCerbB2 negativos que nos proporcionarán Valores Predictivos Negativos muy elevados (> 95%). La prueba del ganglio centinela tiene, para estas circunstancias aisladas, una elevada fiabilidad.

Sin embargo hay situaciones, como un diámetro tumoral mayor de 2 cm, que nos va a dar un bajo Valor Predictivo Negativo (85%). En estos casos la fiabilidad de la prueba, no supera los límites establecidos para su correcta aplicación.

Hasta ahora, en la que hemos llamado “Tabla Principal”, hemos intentado detectar qué variables pueden alterar los Índices Diagnósticos Globales, habiendo encontrado varias de ellas que, efectivamente, ejercen por separado una influencia notable en los resultados de la prueba.

A continuación, trataremos de componer un modelo que contenga todas esas variables a la vez, y que nos aproxime más, a lo que es la realidad clínica. En efecto, un tumor no solo tiene un diámetro, o un tipo único de receptores hormonales, sino que engloba un conjunto de características que pueden colectivamente determinar el resultado de la prueba, una vez conocido que algunos de estos rasgos, de manera individual, son importantes, y, de hecho, influyen en tal resultado.

Si utilizamos de nuevo la Regresión Logística, se pueden calcular los Valores Predictivos de cada situación individual y real de los pacientes. Esto nos dirá si hay subgrupos donde es peligroso aplicar la prueba, dado que ésta va a rendir muy poco, y también, si hay subgrupos que al contrario, ofrecen mucha seguridad en la predicción del estado axilar a partir de la información aportada por el ganglio centinela.

Como se trata de algo eminentemente práctico para las pacientes que forman el estudio, calcularemos directamente los Valores Predictivos sin pasar previamente por el cálculo de Sensibilidades y Especificidades, que aquí son superfluas.

La correspondiente tabla de Regresión Logística que nos da el programa SPSS, y que incluye todas las variables, tanto para el cálculo de Valores Predictivos Negativos como de los Positivos, de la cual provienen las que llamaremos “Tablas Conjuntas de resultados” para Valores Predictivos Negativos y Positivos, es la siguiente:

Tabla 39: Variables en la ecuación

	Nombre	B	E.T.	Wald	Sig.(p)	Exp(b)
Paso 1 ^a	APGCENT(1)	5,575	1,278	19,033	0,000	263,710
	CERBB2(1)	0,617	0,849	0,528	0,468	1,853
	RP(1)	-1,997	0,772	6,693	0,010	0,136
	RE(1)	2,372	1,037	5,235	0,022	10,718
	NGCENCAT(1)	-2,958	1,070	7,640	0,006	0,052
	DIAMBIN(1)	2,365	0,928	6,497	0,011	10,644
	Constante	-4,836	1,321	13,398	0,000	0,008

^a: Variables introducidas en el paso 1: APGCENT (anatomía patológica ganglio centinela identificado), CERBB2 (receptores cerbB2), RP (receptores progesterona), RE (receptores estrogénicos), NGCENCAT (nº ganglios centinela aislados categorizado), DIAMBIN (diámetro tumoral máximo).

La mayor o menor influencia individual de cada covariable la determina el valor absoluto del estadístico Wald que la acompaña.

Lo que aparece como Exp(B) son los llamados Odds-Ratio, y es, como hemos comentado anteriormente, un índice general de capacidad discriminatoria general de cada variable. Como es lógico, la principal variable, es el resultado del ganglio centinela. Si vemos las tablas en que sólo analizábamos dos covariables, podemos observar que las Odds-Ratio del ganglio centinela son mucho menores, ya que cuanto más variables intervienen de manera significativa en la predicción, mejor es el modelo, y más fiable es el resultado asociado al ganglio centinela.

En la siguiente tabla (40) vemos la que hemos llamado “Tabla Conjunta de Resultados” para los Valores Predictivos Negativos, como expresión de en qué tipología de pacientes la prueba puede dejar a una paciente sin una limpieza axilar necesaria. Para ello, en la tabla 40, hemos introducido todos los factores que resultaron influyentes a modo individual (a excepción del número de ganglios de la linfadenectomía, por tratarse de una variable de comprobación, no aplicable en la práctica como predictiva):

Tabla 40: Resultados Regresión Logística multivariante. “Tabla Conjunta para Valores Predictivos Negativos”

Diámetro (cm)	NºGCent	RE	RP	CerbB2	Vpneg (%)
=2	=1	+	-	+	37
=2	=1	+	+	+	81
<2	=1	+	-	+	86
=2	>1	+	-	+	92
=2	>1	+	-	-	96
<2	=1	+	+	+	98
<2	=1	-	-	+	99
<2	=1	-	-	-	99
<2	=1	+	+	-	99
<2	>1	+	-	+	99
=2	=1	-	+	-	99
<2	>1	+	+	-	100
<2	>1	+	+	+	100
<2	>1	-	+	+	100

NºGent: nº de ganglios centinelas, Vpneg: Valor Predictivo Negativo

Si analizamos los resultados obtenidos en la tabla anterior, podemos ver que hay una serie de combinaciones poco o muy poco favorables, para obtener un Valor Predictivo Negativo realmente fiable; es decir, por encima del 95%. Estas combinaciones, por orden de importancia, serían: estudio de un solo ganglio centinela, diámetro tumoral mayor de 2 cm., RE y RP de distinto signo, siendo los RE positivos, al anterior se añade que el cerbB2 sea positivo, es decir: RE+ RP- cerbB2+.

Asimismo, vemos una serie de combinaciones (por debajo de la línea que divide la tabla 40), las cuales nos dan un Valor Predictivo Negativo muy elevado. En estos casos la técnica del ganglio centinela tiene una alta fiabilidad, con muy baja probabilidad de dejar enfermedad axilar, en caso de la extirpación única del ganglio centinela.

A continuación presentamos la “Tabla Conjunta” para los Valores Predictivos Positivos, como expresión de cuando sería más o menos seguro evitar la linfadenectomía axilar a pesar de que el ganglio centinela fuera positivo.

Tabla 41: Resultados Regresión Logística multivariante. “Tabla Conjunta para Valores Predictivos Positivos”

Diámetro (cm)	NºGCent	RE	RP	CerbB2	Vppos (%)
=2	>1	-	+	+	23
<2	>1	+	+	+	23
<2	>1	+	-	-	54
=2	>1	+	+	+	76
<2	=1	+	+	+	85
=2	>1	+	-	-	93
=2	=1	+	+	+	98

NºGent: nº de ganglios centinelas, Vppos: Valor Predictivo Positivo

En la “Tabla Conjunta” para Valores Predictivos Positivos, sólo la combinación del diámetro del tumor, el número de ganglios centinelas analizados, y el estado de los receptores estrogénicos, son los que marcan los extremos. A la vista de nuestros datos, no hay ninguna situación definida en la que con un ganglio centinela positivo se pudiera obviar con seguridad la subsiguiente linfadenectomía axilar. Para esto sería necesario que hubiera alguna circunstancia en que los Valores Predictivos Positivos fueran muy pequeños, del orden de 5% o menos, siempre menores del 10%, y esto no se da en ninguna de nuestras combinaciones.

Por último, como hemos comentado en el apartado: 3.4 Método Estadístico de Evaluación, realizamos un tercer enfoque, más inmediato en cuanto a su interpretación práctica. Se trata del cálculo de los llamados Umbrales “prueba diagnóstica-tratamiento”, así como su expresión gráfica correspondiente a través de las curvas TIC (Test Indication Curves).

A partir de las características de Sensibilidad y Especificidad de la prueba, mediante ciertos cálculos bayesianos, es posible determinar el Umbral de Prevalencia de la enfermedad, por debajo del cual no vale la pena aplicar la prueba (Umbral Inferior), y el Umbral de Prevalencia, por arriba del cual hay que pasar a tratar directamente, sin necesidad de aplicar la prueba diagnóstica (Umbral Superior). El terreno que queda entre ambos umbrales, es donde la prueba es necesaria, por útil y determinante.

En nuestro caso el Umbral Inferior es del **0,8%**. Dada una Sensibilidad y Especificidad concreta para una prueba diagnóstica, si en la circunstancia de un determinado paciente la probabilidad antes de la prueba (lo que llamamos Prevalencia Puntual de cada rasgo concreto del tumor en la Tabla 38) de tener la axila afectada es igual o menor que esta cifra, no es necesario realizarle la prueba del ganglio centinela, ni mucho menos, una linfadenectomía axilar. Viendo la tabla 38, no existe en nuestra serie ninguna circunstancia puntual que acredite una Prevalencia de afectación axilar que cumpla este criterio, bajo las cifras globales de Sensibilidad y Especificidad halladas para la prueba.

El Umbral Superior es del **27%**. Si tenemos en cuenta que cualquier Valor Predictivo proveniente de una Sensibilidad y Especificidad está influido por la Prevalencia o Probabilidad preprueba, si la Prevalencia Puntual de afectación axilar iguala o supera este umbral, con nuestras cifras globales de Sensibilidad y Especificidad no será posible obtener un Valor Predictivo Negativo del 95% como mínimo, por tanto, en tal circunstancia la prueba no es segura en caso de negatividad y habría que pasar directamente a realizar la linfadenectomía axilar. Repasando de nuevo la Tabla 38, este hecho se produce en nuestra serie cuando el tumor tiene un diámetro igual o mayor de 2 cm., y hay otra circunstancia, el tumor con receptores de progesterona negativos, cuya

Prevalencia de afectación axilar (23%) si bien no llega a ese Umbral está bastante cercana. Se trata pues de dos situaciones que bajo el prisma de este tipo de análisis y según nuestros datos, resultan peligrosas en cuanto a la seguridad de la prueba del ganglio centinela, en especial lo referente al tamaño del tumor primario igual o mayor de dos centímetros.

Entre ambos Umbrales de Prevalencia de ganglios axilares positivos, es donde la prueba ayuda realmente a tomar una decisión que será mayoritariamente correcta.

La expresión gráfica de lo anteriormente expuesto es la siguiente (figura 41):

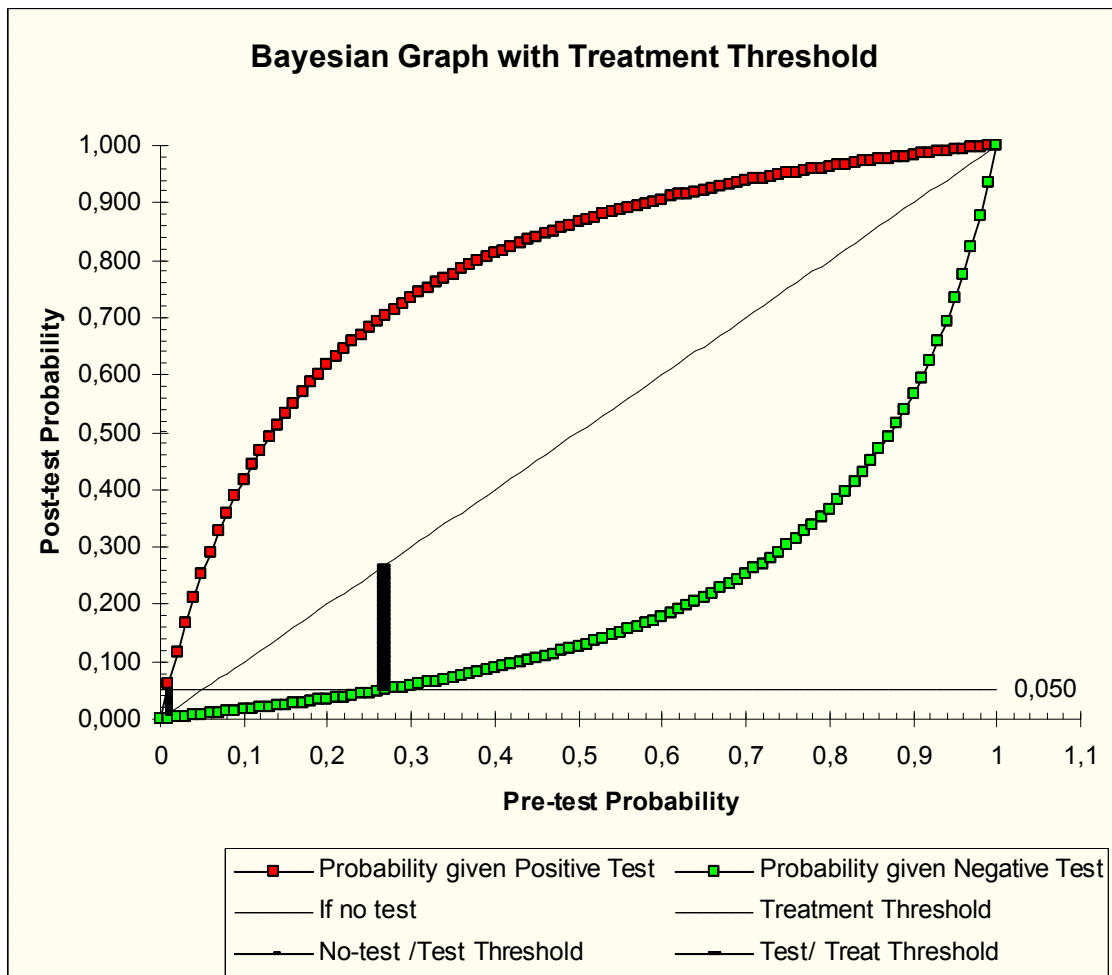


Figura 41: representación gráfica de los umbrales “prueba diagnóstico-tratamiento” mediante curvas TIC (Test Indication Curves).

La línea horizontal discontinua (Treatment-Threshold) es la que se refiere al límite de riesgo para tratar una axila. Se ha establecido en 0,05 porque es el valor complementario del mínimo Valor Predictivo Negativo exigido como seguro, es decir, un 95%. La línea de puntos rojos es la del Valor Predictivo Positivo, cuyo valor en ordenadas depende de la Prevalencia en abscisas, al igual que la de puntos verdes que es $1 - VP$ Negativo. La barra negra más fina (a la izquierda) es el Umbral Inferior, y la más gruesa es el Umbral Superior. La lectura de los Umbrales debe hacerse a partir de ambas barras negras sobre el eje de abscisas que corresponde a la Prevalencia.

DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

En los últimos años, el manejo del cáncer de mama ha presentado importantes modificaciones. En el momento actual, se camina hacia actitudes quirúrgicas más conservadoras, siempre y cuando esta situación, no afecte a su pronóstico; es decir, ausencia de recidiva y supervivencia libre de enfermedad.

En la actualidad, el tratamiento de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama, es un tema polémico. La biopsia del ganglio centinela es una nueva modalidad de estadiaje ganglionar que ha ido ganando aceptación por su elevada fiabilidad; y empieza a configurarse como una alternativa válida a la disección axilar convencional^{70,71}. En el caso de validar la técnica, un ganglio centinela negativo, implicaría prescindir del vaciamiento axilar como método de estadiaje^{74,83}.

La biopsia del ganglio centinela empezó a aplicarse en cáncer de mama a principios de la pasada década, por el grupo de Giuliano⁵¹. Este grupo utilizó para su detección la inyección peritumoral intraoperatoria de colorantes vitales, como el azul de isosulfán, o el azul vital⁷². Estos **colorantes** migran por la vía linfática hasta los ganglios, tiñendo de azul los vasos linfáticos aferentes y el ganglio centinela. El uso de estos colorantes se ha ido abandonando y está siendo sustituido por trazadores coloidales isotópicos⁶³. Parece ser que la eficacia técnica de la técnica con los colorantes, no alcanza los niveles óptimos conseguidos por los **trazadores isotópicos**^{73,84,85,86,87}. Otros inconvenientes que presentan los colorantes son: problemas legales a la hora de conseguirlos; existen descritas en la literatura, reacciones anafilácticas debidas a su uso^{76,77}; precisan inyecciones repetidas; no permiten valorar los ganglios de la mamaria interna⁷⁵; no diferencian entre ganglios primarios y secundarios; y no permiten valorar la posible presencia del ganglio centinela cuando éste se localiza en el III nivel axilar de Berg. Este último punto es interesante, ya que existen descritos en la literatura casos de “metástasis en saltos”, es decir, casos en

que los ganglios linfáticos del I y II nivel axilar de Berg no están afectados y existe algún ganglio en el III nivel afectado, este ganglio podría tratarse del ganglio centinela, y por su localización en la parte interna del músculo pectoral menor no ser detectado mediante la utilización exclusiva de colorantes.

En nuestro grupo de trabajo, localizamos el ganglio centinela mediante la utilización exclusiva de un trazador isotópico sin la asociación de colorantes. Con esta técnica, obtenemos unos resultados adecuados en cuanto a Eficacia Técnica se refiere, comparables con los revisados en las series publicadas.

En la tabla 42 se representan los resultados publicados por Nieweg et al.⁷⁸, a los que hemos añadido los obtenidos en nuestra serie. En ella podemos ver los resultados de distintas series en cuanto a Eficacia Técnica y Tasa de Falsos Negativos, teniendo en cuenta la técnica utilizada por cada una de ellas, para la detección del ganglio centinela: isótopo, colorante, o técnica combinada con isótopo más colorante. La más utilizada ha sido la de isótopo únicamente. Los resultados han sido ligeramente superiores en los grupos que han utilizado la técnica combinada, e inferiores, sobre todo en lo que respecta a la Eficacia Técnica, en los grupos que han utilizado los colorantes de manera aislada.

Tabla 42⁷⁸ : Resultados de la biopsia del ganglio centinela en distintas series según la técnica aplicada para detectarlo.

Grupo	Pacientes	Técnica	Eficacia técnica (%)	(%)Falsos negativos
Offodile	41	Isótopo	98	0
Giuliano	107	Colorante	93	0
Albertini	62	Combinada	92	0
Kapteijn	30	Colorante	90	0
Barnwell	42	Combinada	90	0
De Vries	48	Combinada	90	0
Krag	22	Isótopo	82	0
Cox	466	Combinada	94	1
Van Der Ent	60	Combinada	98	4
Roumen	83	Isótopo	69	4
Veronesi	163	Isótopo	98	5
Borgstein	130	Isótopo	94	5
Koller	98	Colorante	98	6
Gill	36	Isótopo	83	8
Guenther	145	Colorante	71	10
O'Hea	60	Combinada	93	13
Crossin	50	Isótopo	84	13
Miner	42	Isótopo	98	14
Horgan	38	Colorante	92	16
Flett	68	Colorante	82	17
Schneebaum	15	Combinada	87	25
Reuhl	96	Isótopo	80	25
Fölscher	79	Colorante	41	29
Sandrucci	37	Isótopo	77	40
H.Peset	80	Isótopo	94	12

El **trazador isotópico** utilizado, tiene que cumplir varios requisitos⁸⁸. Por un lado tiene que ser capaz de penetrar en el ganglio centinela; para lo cual esta partícula debe tener un **tamaño** adecuado: lo suficiente pequeño para lograr penetrar, pero a su vez lo suficiente grande para no difundir demasiado rápido y permanecer el tiempo necesario en el interior del ganglio, hasta su extirpación. La cirugía debe poder demorarse lo suficiente para programar la intervención en este intervalo, sin pérdida en la calidad del proceso. Para esto, además del tamaño del trazador, también influye la **dosis**, el **volumen** administrado, y la **vía de inyección** en la glándula mamaria⁸⁹. En cuanto a este último punto, se han descrito varias posibilidades: peritumoral, subdérmica, e intratumoral, todas ellas con unos resultados similares.

En nuestro caso la vía de inyección, fue la peritumoral. Como trazador, utilizamos el Nanocoloide de Albúmina Humana (Nanocoll*), en un volumen de 4 mililitros marcado con 1 milicurio de ^{99m}Tecnecio.

En la siguiente tabla (43), vemos los resultados de distintas series publicadas, recogidos por Nieweg et al.⁷⁸, y a los que hemos añadido nuestra serie. La mayoría de grupos han utilizado como trazador el Nanocoloide, y como vía de inyección, la peritumoral. Según el tipo de trazador utilizado, su dosis, el volumen inyectado, así como la vía de administración vemos la Eficacia Técnica obtenida por cada una de estas series.

Tabla 43⁷⁸ : Técnica y resultados de distintas series.

Grupo	Pacientes	Trazador	Dosis (MBq)	Volumen (ml)	Punto inyección	Eficacia técnica (%)
O'Hea	60	SC	11	4	PT	75
De Vries	48	NC	60	0.2	IT	79
Roumen	83	NC	60	2	PT	80
Gill	36	AC	--	--	PT	83
Reuhl	73	NC	54	0.5	PT	85
Schneebaum	15	NC	60	--	--	87
Borgstein	130	NC	40	4	PT	89
Uren	34	AC	20	0.3	PT	91
Sandrucci	37	NC	26	0.8	PT	97
Veronesi	163	NC	7	0.2	Sc	98
Van Der Ent	60	NC	370	4	PT	98
H.Peset	80	NC	1	4	PT	94

SC: sulfurocoloide, NC: nanocoloide, AC: antimonio coloide, PT: peritumoral, IT:intratumoral, Sc: subcutánea

El desarrollo de la biopsia del ganglio centinela, ha condicionado la utilización de **procedimientos histopatológicos** especiales, ya que sobre él recae una información capital, de la que dependerá la extirpación o no del resto de ganglios axilares. Esto ha conllevado a una mayor detección de micrometástasis, creando una nueva situación histológica. El papel y la valoración que debemos hacer de estas micrometástasis en la actualidad está en debate.

Para su estudio histológico, se utilizan cortes seriados de Hematoxilina-Eosina y técnicas de Inmunohistoquímica para citoqueratinas. Con la aplicación de la Inmunohistoquímica, varios autores, como Schreiber et al, revelan una tasa de reestadificación de hasta un 9.4%. Esta estadificación incluyendo las micrometástasis se hace más importante en pequeñas tumoraciones (carcinoma in situ y T1)^{90,91,92}.

Analizando la siguiente tabla (44), publicada por Yared et al.⁹⁰ en The American Journal of Surgical Pathology en 2002, a la que hemos añadido nuestros resultados, podemos ver los diferentes protocolos descritos en la literatura para el análisis histopatológico del ganglio centinela. La mayoría de grupos utilizan la Hematoxilina-Eosina como primer paso para el estudio del ganglio centinela, utilizando las citoqueratinas como segundo paso en los casos en que el resultado ha sido negativo. Como hemos comentado anteriormente, con la aplicación de citoqueratinas se consigue una reestadificación, que según los autores reflejados en esta tabla oscila entre un 3,5% y un 15%.

Tabla 44⁹⁰ : diferentes protocolos estudio GC

Grupo(año)	Nº pac. GC	Protocolo estudio GC	Tasa FN ¹	Tasa conversión GC ²
Krag(1993)	18	HE	0	ND
Giuliano(1994)	114	HE	11,9	ND
Giuliano(1995)	162	Bisección;cortes congelados;HE;si negativo CQ;1 o 2 cortes de cada bloque;HE	ND	7,4
Albertini(1996)	62	Bisección;1 o 2 cortes de cada bloque;HE en cada corte	0	ND
Turner(1997)	103	Bisección si >4mm;cortes congelados;HE en 1 corte de cada bloque;si negativo CQ en 1 corte de cada bloque	5,2	6,4
Rubio(1998)	53	Bisección;HE	11,8	ND
Borgstein(1998)	104	0,5-1cm bisección;>1cm cortes cada 0,5cm;HE	5,5	7,6
Jaderborg(1998)	64	En bloque o cortes congelados	16,6	ND
Jannink(1998)	19	Cortes cada 0,5mm;HE y CQ	ND	7,7
Krag(1998)	405	HE	11,4	ND
Turner(1999)	42	Cortes congelados;HE en niveles 1,2,6,10 de cada bloque;CQ en los 10	ND	15
Kelley(1999)	28	Bisección si >0,4cm;cortes en 6 niveles;HE en 1,4,5,6;CQ en 2	0	3,6
Veronesi(1999)	371	1º60pac.:estudioStandard;192pac.:bisección y cortes congelados+estudio Standard;119 pac.:bisección congelando todo el GC,cortes seriados HE;si negativo CQ	6,7	ND
Zavotsky(1999)	14	Bisección;congelación;HE;si negativo CQ	0	ND
Ratanawichitrasin(1999)	55	Bisección si 8mm;si >8mm cortes cada 3mm;HE	11,8	ND
Pendas(2000)	87	Bisección;HE;CQ	0	3,5
Haigh(2000)	230	Bisección;congelación;HE;si negativo CQ	3,2	ND
H.Peset(2002)	80	Sección 2-4mm;16 cortes x bloque;impares HE;si negativo pares CQ	12	ND

GC:ganglio centinela.HE:hematoxilina-eosina.CQ:citoqueratinas. ¹:tasa de falsos negativos:nº de pacientes con resultado FN en la biopsia del GC dividido entre el nº de pacientes con resultado positivo en la axila x 100. ² tasa conversión GC: nº de GC positivo con CQ dividido por el nº de GC negativos con HE x 100. ND:no constan los datos

En la tabla 45, publicada por Rull et al.⁷⁹ en el 2000, podemos ver la **homogeneidad** de los resultados obtenidos por distintas series que han aplicado la técnica en más de 50 casos. A estas series hemos añadido la nuestra. En todos los casos se trata de tumores pequeños, la mayoría de ellos menores de 2cm; la Eficacia Técnica oscila entre un 81% y casi un 99% alcanzado por el grupo de Veronesi. Se han extirpado una media de 1,7 ganglios centinelas (1-2,2), siendo éste el único ganglio positivo en el 56,8% de los casos (36,4-69). Asimismo podemos ver la buena Sensibilidad de la técnica con una media de 93,2% (85-100); hecho que apoya a que en un futuro, no muy lejano, la biopsia del ganglio centinela se generalice como alternativa a la linfadenectomía axilar sistemática.

Tabla 45⁷⁹ : Revisión de la literatura.

Grupo	Pacientes	Tumor (cm)	Eficacia técnica (%)	NGC	(%)GC único +	Sensibilidad (%)
Albertini	62	2.2	92	2.2	67	100
Giuliano	107	2.1	93	1	67	100
Roumen	83	2.1	79.5	2	52	96
O'Hea	60	<2 (79%)	93	2.2	--	85
Snider	80	1.3	88	2.2	54	93
Nwariaku	119	2.1	81	1.8	69	96
Rubio	55	2	96.3	1.7	60	88
Borgstein	130	2.1	89	1.5	59	98
Krag	443	1.9	93	1.1	60	93
Hill	104	<2 (89%)	93	2.1	61	89
Veronesi	376	<2 (69%)	98.7	2	40	93
H.Peset	80	<2 (74%)	93,7	1,6	36,4	87,5

NCG:número de ganglios centinela

Esta generalización debe realizarse con cautela, ya que al igual que en otras técnicas quirúrgicas, existe una **curva de aprendizaje** que debe ser superada por los distintos equipos^{80,81,82}. Todo grupo que se inicie en la técnica del ganglio centinela, deberá realizar un análisis estadístico prospectivo de sus resultados, y compararlos con los obtenidos en centros de referencia. El periodo de aprendizaje incluirá al menos 50 casos; y debe obtenerse una Tasa de Falsos Negativos inferior al 5%^{79,93}, antes de abandonar la linfadenectomía axilar.

En el **análisis estadístico** de nuestros resultados hemos querido ir más allá de lo publicado en la literatura. Hemos querido objetivar la aplicabilidad del estudio del ganglio centinela en la práctica diaria. Para ello, otros grupos han realizado estudios estadísticos sencillos, basados en las tablas de contingencia 2x2. Nosotros, en nuestro estudio, hemos utilizado la Regresión Logística, por pensar que tiene ventajas sobre estudios más sencillos, y que nos va a aportar una visión más real a la hora de valorar la posibilidad de aplicar la técnica del ganglio centinela a nuestras enfermas⁶⁷.

Tradicionalmente, los estudios sobre pruebas diagnósticas, reportan sus resultados de forma general, mediante tablas 2x2 a partir de la variable que define el resultado de la prueba estudiada ("Test"), y la variable que define el resultado de la prueba de referencia ("Gold Standard"). Aunque no es una cuestión reciente, sí es cierto que, en los últimos años, están apareciendo diversos trabajos en la literatura, de corte metodológico, en los que se advierte del peligro de esta generalización^{66,94}.

Efectivamente, es un hecho conocido que la Sensibilidad y la Especificidad de una prueba puede variar, a veces de forma importante, según a qué subgrupos de población se apliquen; aunque se trate de una misma prueba diagnóstica y se compare con un mismo "Gold Standard". En ocasiones, esta variación puede ser lo suficientemente grande como para que haya una influencia decisiva en su aplicación clínica o en sus costes, así como en el resultado final del proceso que se maneje. Por otra parte, se insiste cada

vez más en que no es la Sensibilidad y Especificidad lo más importante a la hora de reportar resultados de un estudio, sino que la atención principal ha de centrarse sobre los Valores Predictivos Positivos o Negativos (según convenga al objetivo del estudio), teniendo presente que estos valores dependen de la Prevalencia de enfermedad que se maneje en un ámbito concreto, y no son extrapolables de forma directa, a otros escenarios^{95,96}.

El análisis mediante Regresión Logística, es un método apropiado para el análisis por subgrupos de los resultados de una prueba diagnóstica⁶⁷. Una alternativa más simple, desde el punto de vista estadístico y matemático, sería el realizar análisis estratificado por la variable que determina la división en subgrupos, pero la Regresión Logística tiene unas ventajas decisivas sobre la estratificación:

1ª) La estratificación reduce paulatinamente el tamaño muestral, según el número de variables de corte, de modo que pueden aparecer casillas con valores 0 que impidan el cálculo de un índice diagnóstico determinado. La Regresión Logística obvia este problema.

2ª) La Regresión Logística ofrece unos resultados más reales respecto a las variables de corte que definen los subgrupos a estudio. Por sí misma anula los posibles efectos de confusión entre dichas variables, de modo que, el resultado que ofrece para una variable, no es otra cosa que el resultado exclusivo o independiente determinado por tal variable, una vez eliminada la influencia sobre ella de las demás variables.

De este modo, mediante la Regresión Logística, hemos obtenido una serie de resultados, que podremos utilizar a la hora de aplicar el estudio del ganglio centinela en el cáncer de mama. Además, antes de realizar la prueba, podremos conocer si realmente va a ser fiable para un caso en concreto, o si, mediante los Umbrales diagnóstico-tratamiento, es necesario aplicarla.

En primer lugar, realizamos la estadística descriptiva y la exposición de los **Resultados Globales**, obtenidos de la tabla 2x2 general (tabla 28). A partir de ésta extraemos los datos que se refieren a Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos Negativo y Positivo. Si revisamos la literatura, podemos comprobar que nuestros resultados (Sensibilidad 87,5%, Valor Predictivo Negativo 96,2%) se encuentran dentro de la media de los publicados y aceptados para poder poner en práctica la técnica de localización y extirpación del ganglio centinela sin realizar linfadenectomía axilar, en los casos en que el ganglio centinela sea negativo para células malignas.

En segundo lugar, realizamos el **análisis multivariante de cada covariable individualmente** (representado en la que llamamos “Tabla Principal”, tabla 38). Con este análisis podemos detectar qué variables, de todas las que recogimos en principio, pueden alterar los Índices Diagnósticos Globales, habiendo encontrado varias de ellas que, efectivamente, ejercen por separado una influencia notable en los resultados de la prueba. Como variable a destacar el **diámetro tumoral**, ya que pasamos de un Valor Predictivo Negativo cercano al 100% (98%) en los casos menores de 2cm, a un Valor Predictivo Negativo del 90% (no aceptable por elevado riesgo de dejar enfermedad en la axila) en casos de tumores mayores de 2cm.

En tercer lugar, realizamos el **análisis multivariante conjunto** de todas las covariables (representado en la “Tabla Conjunta”, tablas 40 y 41). Con este análisis se trata de componer un modelo que contenga todas las variables que pueden alterar los Índices Diagnósticos Globales a la vez, y que nos aproxime más a lo que es la realidad clínica.

En efecto, un tumor no solo tiene un diámetro, o un tipo único de receptores hormonales, sino que engloba un conjunto de características que pueden colectivamente determinar el resultado de la prueba, una vez conocido que, algunos de estos rasgos, de manera individual, son importantes y de hecho, influyen en tal resultado.

De nuevo, la Regresión Logística es capaz de esclarecer las cosas, sobre todo, cuando entran en juego tantas variables a la vez. Por una parte sería imposible aclararse estratificando todas con todas las variables influyentes. Además, los cálculos serían imposibles puesto que nos aparecerían muchos ceros en las tablas 2x2. Por otra parte, puede haber factores de confusión; es decir, variables que en el fondo tienen o aportan una información similar sobre las características del tumor, siendo pues conveniente conocer lo que aporta cada una de ellas de forma individual, si se descuenta la información compartida. De este modo, se pueden calcular los Valores Predictivos de cada situación individual y real de los pacientes, lo cual nos dirá si hay subgrupos donde es peligroso aplicar la prueba, dado que ésta va a rendir muy poco. Y también si hay subgrupos que al contrario, ofrecen mucha seguridad en la predicción del estado axilar a partir de la información aportada por el ganglio centinela.

Primero calculamos los Valores Predictivos Negativos, como expresión de que tipología de paciente, podría quedar tras aplicar la prueba del ganglio centinela, sin una linfadenectomía axilar, que sería necesaria. Estos datos los podemos ver en la “Tabla 40”, si los analizamos vemos que hay varias combinaciones que nos dan unos Valores Predictivos Negativos muy bajos (menores al 95%). En estos casos, no estaría indicado emplear la técnica del ganglio centinela, ya que el riesgo de dejar enfermedad axilar es muy elevado. Sin embargo, también podemos ver que hay ciertas combinaciones que nos van a dar Valores Predictivos Negativos muy elevados, de hasta un 100%. En estos casos, no sólo está justificado aplicar la técnica, sino que además, tenemos la completa certeza de que no vamos a tener falsos negativos.

Estas combinaciones son reales, tanto las que resultan favorables para la prueba, como las que no. Son variables que pueden combinarse en cualquier enferma a la que decidamos aplicar la prueba; por lo tanto, hay que realizar más estudios de este tipo, analizando el mayor número de combinaciones posibles. Seremos más exactos cuanto más variables de estudio se incluyan.

También hemos calculado los Valores Predictivos Positivos, (tabla 41) como expresión de cuando puede ser más o menos seguro evitar la linfadenectomía axilar, a pesar de que el ganglio centinela sea positivo. Este último punto es el que predomina en la actualidad en muchos trabajos publicados sobre el tema^{97,98,99,100,101}.

Si nos fijamos en la tabla 45, vemos que hay muchos casos en que el único ganglio afectado es el ganglio centinela (hasta un 69%). Esto se debe al estadio temprano de la enfermedad al que le aplicamos la técnica. De ahí que, los últimos estudios, pretendan ir más allá; ser todavía más conservadores y evitar la linfadenectomía axilar, en todos estos casos en que el único ganglio afectado sea el ganglio centinela.

Si analizamos nuestros resultados, sólo parece ser que la combinación del diámetro del tumor, el número de ganglios centinelas analizados, y el estado de los receptores estrogénicos, son los que marcan los extremos; si bien la predicción para los Valores Predictivos Positivos, es en general más confusa que para los Valores Predictivos Negativos. No obstante, hay una cosa que queda muy clara y es determinante: no hay ninguna situación definida por nuestros datos en la que con un ganglio centinela positivo se pudiera obviar con seguridad la subsiguiente limpieza axilar. Para esto sería necesario que hubiese alguna circunstancia en que los Valores Predictivos Positivos fueran muy pequeños, del orden del 5% o menos, desde luego siempre menores del 10%, y eso, en nuestro estudio, no se da.

Esta, es la información más relevante que nos aportan nuestros Valores Predictivos Positivos, acorde con lo que se publica últimamente en la literatura.

Mientras alguno de los ensayos clínicos en marcha no diga que dejar alguna carga tumoral en la axila no altera gravemente el pronóstico general de una paciente, siempre debe realizarse linfadenectomía axilar, en los casos en que obtengamos un ganglio centinela positivo.

Por último, otra forma de expresar nuestros resultados ha sido mediante la determinación de los **Umbrales “Prueba diagnóstica-tratamiento”**, para ello hemos hecho uso de la página web que, con este fin, ofrece la Universidad de Oklahoma⁶⁹.

Aunque no sea algo que se suele utilizar en muchos trabajos de investigación sobre pruebas diagnósticas, lo cierto es que la determinación de los Umbrales de Prevalencia de enfermedad, en relación con el rendimiento de una prueba diagnóstica, aportan una información interesante y que se debería tener en cuenta.

Como hemos comentado en el apartado de “Material y Método”, a partir de las características de Sensibilidad y Especificidad de una prueba, es posible determinar mediante ciertos cálculos Bayesianos, el Umbral de Prevalencia de enfermedad, por debajo del cual, no vale la pena iniciar un tratamiento ni siquiera aplicar la prueba, y el Umbral de Prevalencia por arriba del cual hay que pasar a tratar la enfermedad directamente sin necesidad de aplicar esa prueba diagnóstica.

Queda un terreno entre ambos Umbrales, que será el más habitual en términos de Prevalencia, en el que hay que aplicar la prueba y actuar según su resultado; es decir, es el terreno donde la prueba es necesaria por útil y determinante.

En el caso del análisis del ganglio centinela, habrá situaciones en las que la Prevalencia de ganglios axilares positivos sea tan pequeña que no sea necesario hacer disección de la axila, y, ni siquiera estudiar el ganglio centinela (por ejemplo, la mayoría de cánceres in situ).

Por el contrario, en otras circunstancias, puede que la Prevalencia de axila afectada sea tan alta, que haya que pasar a la disección axilar directamente, sin que sea rentable en términos de decisión, aplicar la prueba del ganglio centinela.

Para calcular estos Umbrales hay que conocer la Sensibilidad y Especificidad de la prueba; determinar el nivel de probabilidad de enfermedad a partir del cual sea necesario tratar la enfermedad (linfadenectomía); y disponer de unas hojas de cálculo que se pueden obtener en Internet, para tal fin.

Si analizamos los datos de Sensibilidad y Especificidad de nuestro grupo de pacientes (87,5% y 86,4% respectivamente), hemos obtenido un Umbral inferior con un valor de 0.8% y un Umbral superior del 27%. Entre ambos Umbrales de Prevalencia de N+ axilar, es donde la prueba ayuda realmente a tomar una decisión, que será mayoritariamente correcta.

Para hacer los razonamientos particulares para nuestras pacientes, debemos fijarnos en que la Prevalencia general de N+ axilar en nuestro estudio es de 21,3%; pero su Intervalo de Confianza va del 13% al 33%. De ahí se extrae la consecuencia de que en muchos casos, sí que es conveniente realizar el análisis del ganglio centinela, pero hay un tramo de posible Prevalencia (menor en extensión puesto que el Umbral superior, 27%, cae descentrado más cercanamente al 33%) en el que se debería pasar directamente a la linfadenectomía axilar. En estos casos, la prueba del ganglio centinela, por no ser perfecta en Sensibilidad y Especificidad, podría llevar a un manejo incorrecto de los ganglios axilares.

También se deduce que, en la población de pacientes analizada, es prácticamente imposible que se dé la circunstancia en que no haya que hacer la prueba ni tratar la axila, puesto que el umbral inferior, 0,8%, está muy lejos del límite inferior del Intervalo de Prevalencia de N+ , 13%.

Si regresamos a la llamada "Tabla Principal" (38), en la que se calculaban los resultados de la prueba según determinadas circunstancias puntuales, y observamos la columna de Prevalencias puntuales de cada una de las variables con influencia patente en los resultados, vemos que hay una de ellas, cuando el tumor tiene 2 o más centímetros de diámetro, en que la prevalencia de N+ axilar en tal circunstancia es del 32%, cifra que supera el Umbral superior que era del 27% según nuestros cálculos.

De acuerdo con ello, en un tumor de ese tamaño, habría que pasar directamente a la linfadenectomía axilar sin practicar la prueba del ganglio centinela; pues aquí es superflua por su escaso rendimiento y, según hemos visto, arriesgada ya que va a aumentar el número de resultados falsos negativos. Se trata de la variable más determinante a título individual en este sentido, ya que las demás no demuestran tener una Prevalencia de N+ axilar superior al 27% del Umbral.

Estos últimos cálculos nos llevan a demostrar una vez más, ahora de forma matemática, los mismos resultados: el ganglio centinela parece indicado, a la vista de los medios y conocimientos disponibles hoy por hoy, sólo en tumores pequeños.

CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

Tras analizar los resultados obtenidos así como la discusión llegamos a las siguientes conclusiones:

- 1- En nuestro estudio, con 80 casos, hemos obtenido unos adecuados resultados en cuanto a Eficacia Técnica (93,7%), y Valor Predictivo Negativo (96,2%).
- 2- Si se cumplen estrictamente los criterios de exclusión a la hora de incluir a los pacientes en los grupos de estudio, la biopsia del ganglio centinela, guiada por sonda gamma, tiene una elevada precisión para la identificación de una axila negativa.
- 3- La linfogammagrafía previa a la intervención, ayuda a la localización intraoperatoria del ganglio centinela.
- 4- Para evaluar una prueba diagnóstica nueva, como es el estudio del ganglio centinela en el cáncer de mama, no es suficiente calcular los resultados globales para obtener los Valores Predictivos de la técnica, ya que si aplicamos la Regresión Logística, introduciendo todas las variables que puedan incidir en el resultado final de la prueba, comprobamos que un ganglio centinela negativo no garantiza, con suficiente margen de seguridad, una axila negativa en cualquier situación. Los Valores Predictivos Negativos oscilan desde un 37% hasta un 100%.

- 5- En tumores menores de 2cm. la técnica tiene un alto Valor Predictivo Negativo (cercano al 100%), por lo tanto, en estos casos está indicado la biopsia exclusiva del ganglio centinela.

- 6- Con nuestros datos, no se puede concluir, que un ganglio centinela positivo indique indirectamente, y con garantías suficientes, una axila negativa; ya que no existe ninguna combinación de variables que nos demuestre un Valor Predictivo Positivo inferior al 10%. Por tanto, la obtención de un ganglio centinela positivo, nos obliga a una linfadenectomía axilar.

- 7- Si aplicamos a nuestros datos el estudio de los Umbrales de Prevalencia de la enfermedad, obtenemos un Umbral Inferior de 0,8% y un Umbral Superior de 27%. Entre ambos Umbrales es donde la prueba ayuda a tomar una decisión correcta. Por debajo del Umbral Inferior no sería necesario realizar la prueba ni tratar la axila; y por encima del Umbral Superior se debería pasar directamente a linfadenectomía axilar, ya que en estos casos la prueba podría llevar a un manejo incorrecto de los ganglios axilares.

BIBLIOGRAFÍA

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Knut Haeger. The illustrated history of surgery. Pag. 82-335. Ed. Raices, S.A. Madrid 1993
2. A. Die Goyanes. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Cirugía Española. Vol. 54, Julio 1993, Núm. 1. Pag. 61-68
3. Lewison EF. Saint Agatha. Bull Hist Med 1950;24:409-420
4. Lewison EF. The surgical treatment of breast cancer. Rec. Adv. Surg. 1953;34:904-953
5. De Moulin D. A short history of breast cancer. Martinus Nijhoff Publishers, Boston 1983
6. Meade RH. An introduction to the history of general surgery. W.B. Saunders Co, Filadelfia 1968
7. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at The Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp. Rep. 1984-1984;4:297-350
8. Handley WS. Paraesternal invasion of the thorax in breast cancer and its suppression by the use of radium tubes as an operative precaution. Surg. Gynecol. Obstet 1927;45:721-782
9. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria of operability. Ann Surg 1943;118:1032

10. Die Goyanes A. Cirugía moderna del cáncer de mama. Revisiones en cáncer. 1987;1:45-52
11. Carter C.L.; Allen C.; Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer cases. Cancer 1989;63(1):181-187
12. Tabar L.; Duffy S.W.; Vitak B.; et al. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? Cancer 1999;86(3):449-462
13. Giuliano A.E.; Barth A.M.; Spivack B.; et al. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. J.Am Col Surg 1996;183(3):185-189
14. Silverstein M.J.; Gierson E.D. Waisman J.R.; et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? Cancer 1994;73:664-667
15. Latorre Vilallonga,J.; Maeso Lebrún,J. Anatomía, Fisiología y Fisiopatología del Sistema Linfático. Ed.EdiKa-Med Barcelona 1991
16. Seymour I.Schwartz; G.Tom Shires; Frank C.Spencer. Principios de cirugía. 6ª edición. Ed.Interamericana-McGraw-Hill.Vol.1:555-556
17. Valoración de la efectividad terapéutica de Esberiven en pacientes sometidas a cirugía axilar por cáncer de mama. Informe de resultados. Enero 2002
18. Encuentro multidisciplinario sobre el tratamiento rehabilitador del linfedema. Junio 1997

19. Jiménez Cossío. Pautas del tratamiento conservador del linfedema. Ed. Edika-Med. Barcelona 1992
20. Internacional forum postmastectomy lymphoedema treatment.24 September 1996
21. Samaniego Arrillaga,E.; Linfedema postmastectomía.Ed.Edika-Med Barcelona 1993
22. Rehabilitación del linfedema postmastectomía.XVIII Jornadas Nacionales de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física. Tenerife 21-23 Mayo 1997
23. Ian H Bunce, Beverley R Mirolo, Jacqueline M Hennessy,et al.Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. The Medical Journal of Australia. Vol. 161. 18 July 1994
24. M. Duff,A.D.K.Hill,G.McGreal et al. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. British Journal of Surgery 2001,88,114-117
25. W.E.Burak, S.T.Hollenbeck, E.E.Zervos et al. Sentinel Lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. The American Journal of Surgery 183 (2002) 23-27
26. A.H.Moskovitz, B.O.Anderson, R.S.Yeung,et al. Axillary web syndrome after axillary dissection. The American Journal of Surgery 181 (2001) 434-439
27. Mausell E.,Brisson J.,Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can J Surg.1993 Aug;36(4):315-20

28. The quality of life after breast cancer--- Solving the problem of lymphedema. The New England Journal of Medicine. February 4,1999 Vol 340:383-385
29. Donegan W.L. Tumor-related prognostic factor for breast cancer. CA Cancer J Clin 1997;47:2-51
30. Jatoi I.; Hilsenbeck S.G.; Clark G.M.; et al. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. J Clin Oncol 1999;8:2334-2340
31. Acea Nebril B.; Sogo Manzano C.; Gómez Freijoso C. Linfadenectomía axilar en los carcinomas no infiltrantes de mama. Cir Esp 1999;65(5):421-427
32. Ramos Boyero M.; Gonzalez-Orus Marcos J.M.; Gómez Alonso A. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. Cir Esp 1999;66:333-338
33. Warmuth M.A.; Bowen G.; Prosnitz L.R.; et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. Cancer 1998;83(7):1362-1368
34. Greco M.; Crippa F.; Agrest R. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. J Natl Cancer Inst 2001;93:630-635
35. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer.1997 Feb;39(2):456-66

36. Stanley P.; Ina Steinmetz,MD.; Fahim A.; et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. Arch Surg.1997 Vol.132:666-673
37. Naomi P.; Dennis E.; Lorie A.; et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. Seminars in Nuclear Medicine1997,Vol 27,No 1.:55-67
38. Charles M.Balch; Seng-Jaw Soong; Jeffrey E. Geshenwald; et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. Journal of Clinical Oncology, Vol 19, nº 16 August 2001: 3622-3634
39. Charles M.Bach; Antonio C.Buzaid; Seng-Jaw Soong; et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. Journal of Clinical Oncology, Vol 19, nº 16 August 2001: 3635-3648
40. M.J. Giménez; M.V. Fliquete ; C.A. Fuster ; et al. Linfadenectomía selectiva (ganglio centinela) en el melanoma. Experiencia con 55 casos. Cir.Esp 2001; 69: 99-102
41. Donald L.Morton; Duan-Ren Wen; Jan H.Wong; et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg.1992;127:392-399
42. Douglas Reintgen; Wayne Cruse; Karen Wells; et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. Annals of Surgery 1994;Vol 220.No 6:759-767

43. Morton D.R.; Wen D.R.; Wong J.H.; et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-399
44. Kelly M.McMasters; Todd M.Tuttle; David J.Carlson; et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, nº 13 July 2000: 2560-2566
45. M. Noguchi. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. British Journal of Surgery 2002, 89:21-34
46. Paul J.Borgstein; Sybren Meijer; Rik J.Pijpers ; et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Annals of Surgery 2000; 232:81-89
47. Veronesi U.; Rilke F.; Luini A. ; et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion : an analysis of 539 cases. Cancer 1986;59:682-687
48. Gordon F.Schwartz; Armando E.Giuliano; Humberto Veronesi;et al. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19-22,2001,Philadelphia, USA. The Breast Journal,Volume 8,Number 3,2002:126-138
49. M.Ramos Boyero; J.M. González-Orus Marcos y A.Gómez Alonso. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. Cirugía Española 1999;66:333-338
50. J.M.del Val Gil; M.F.López Bañeres; F.J.Rebollo López;et al. Linfadenectomía axilar y ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico actual del cáncer de mama

51. Giuliano A.E.; Kirgan D.M.; Guenther J.M.; et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-398;discussion 398-401
52. SaKorafas G.; Tsiotou A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2000;66:667-674
53. Umberto Vernesi; Giovanni Paganelli; Giuseppe Viale; et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl Med* 2003;349:546-553
54. Hirofumi Ishikawa; Kazuhiko Sato; Hidekata Mochizuki. Optimal Sentinel Node Examination and a New Strategy for Axillary Control in Breast Cancer. *The Breast Journal* 2002;Vol 8(1):10-14
55. Seza A. Gulec; Frederick L. Moffat; Robert G. Carroll; et al. Sentinel Lymph Node Localization in Early Breast Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine* 1998;39(8):1388-1393
56. Armando F. Giuliano. Sentinel Lymphadenectomy in Primary Breast Carcinoma: An Alternative to Routine Axillary Dissection. *Journal of Surgical Oncology* 1996;62:75-77
57. M.T.Nano; J.Kollias; G.Farshid; et al. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *British Journal of Surgery* 2002,89:1430-1434
58. Benigno Acea Nebril; Berta Candia Bouso; María Sobrido Prieto; et al. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. *Asociación Española de Cirujanos. Sección de Patología Mamaria* 2003

59. Siemens. Operating Instructions Orbiter Detector Stands Model 6601. Publication # 55 51 304 Revisión C (September,1990)
60. Siemens. Operating Instructions Digital Operator's Terminal (DOT). Model 3219. Publication # 55 51 338 Revisión E (May, 1989)
61. NAVIGATOR* Gamma Guidance System. Manual de funcionamiento. United Status Surgical Corporation (USSC)
62. David R.Byrd; Lisa K.Dunnwald; David A.Mankoff;et al. Internal Mammary Lymph Node Drainage Patterns in Patients With Breast Cancer Documented by Breast Lymphoscintigraphy. Annals of Surgical Oncology 8:234-240(2001)
63. Stefanie S. Jeffrey; Sunita B.Jones; Kenneth L.Smith. Controversies in Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticas 2000;Vol 15(3):223-233
64. Cserni G. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. Surg Oncol 2001:25-33
65. Patrick M.Bossuyt; Johannes B.Reitsma; David E.Bruns; et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. Clinical Chemistry 49:1 7-18 (2003)
66. Steven S.Coughlin; Bruce Trock; Michael Cricqui; et al. The Logistic Modeling of Sensitivity, Specificity, and Predictive value of a diagnostic test. J.Clin.Epidemiol Vol.45 N°1:1-7 (1992)
67. Llana F.Gareen; Phd. Constantine; Gatsonis. Primer on Multiple Regression Models for Diagnostic Imaging Research. Radiology 2003;229:305-310

68. Joseph Bernstein. Test-indication Curves. Med.Decis.Making 1997;17:103-106
69. University of Oklahoma. Health Sciences Center. Department of Family and Preventive Medicine. Clinical Decision Making Calculators. Página web disponible en <http://www.fammed.ouhsc.edu/robhamm/cdmcalc.htm>.
Consultada el 5-1-2004
70. David Krag; Donald Weaver; Takamaru Ashikaga; et al. The Sentinel Node in Breast Cancer – A Multicenter Validation Study. The New England Journal of Medicine 1998,Vol 339:941-946
71. Umberto Veronesi; Giovanni Paganelli; Giuseppe Viale; et al. A Randomized Comparison of Sentinel Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. The New England Journal of Medicine 2003,Vol 349:546-553
72. C.Vázquez Forner; J.Giménez Climent; M.V.Fliquete Peris ; et al. Localización del ganglio centinela en el cáncer de mama mediante sonda gammadetectora y colorante. Estudio preliminar. Rev.Esp.Med.Nuclear 2000;19,3:207-210
73. Hiram S.Cody; Jane Fey; Tim Akhurst; et al. Complementarity of Blue Dye and Isotope in Sentinel Node Localization for Breast Cancer: Univariate and Multivariate Analysis of 966 Procedures. Annals of Surgical Oncology,8(1):13-19
74. David Krag and Takamaru Ashikaga. The Design of Trials Comparing Sentinel Node Surgery and Axillary Resection. The New England Journal of Medicine 2003;Vol 349:603-605
75. Roger F.Uren; Robert B.Howman-Giles; Jonh F.Thomson; et al. Mammary Lymphoscintigraphy in Breast Cancer. I. Nucl.Med 1995;36:1775-1780

76. Julia Giménez; Rafael Botella-Estrada; Dolores Hernandez; et al. Anaphylaxis after Peritumoral Injection of Suplan blue 1% for identification of the Sentinel node in Lymphatic Mapping of the Breast: Case Report. *Eur J Surg* 2001;167
77. T.B.Stefanutto; W.A.Shapiro; P.M.C.Wrighth. Anaphylactic reaction to isosulphan blue. *British Journal of Anaesthesia*,2002,Vol 89,nº3 527-528
- 78.Omgo E.Nieweg; Liesbeth Jansen; Renato A.Valdés Olmos; et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* (1999) 26(Suppl):S11-S16
- 79.M.Rull; M.Fraile; F.J.Julian; et al. Resultados de la biopsia del ganglio centinela en 100 pacientes con cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 2000;13(1):16-22
80. Robyn L.Birdwell; Kenneth L.Smith; Bradley J.Betts; et al. Breast Cancer: Variables Affecting Sentinel Lymph Node Visualization at Preoperative Lymphoscintigraphy. *Radiology* 2001;220:47-53
81. R.M.H. Roumen; J.G.M. Valkenburg; and L.M. Geuskens. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 1997;23:495-502
82. Mitsuru Koizumi; Masujiro Makita; Masataka Yoshimoto; et al. Indications for Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer: Retrospective and Simulation Analyses. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2002;32:517-524
83. U.Veronesi; G.Paganelli; V.Galimberti; et al. Biopsia del ganglio centinela para evitar la disección axilar en el cáncer de mama con ganglios linfáticos clínicamente negativos. *The Lancet*(1997) Vol 31(5): 282-286

84. J.J.Albertini; G.H.Lyman; C.Cox; et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in the Patient with Breast Cancer. The Journal of the American Medical Association (JAMA).11 de Diciembre 1996,Vol 276,Nº22:1818-1822
85. M.R.S.Keshtgar and P.J. Ell. Sentinel lymph node detection and imaging. Eur J Nucl Med (1999)26:57-67
86. Rik Pijpers; Sybren Meijer; Otto S.Hoekstra;et al. Impact of Lymphoscintigraphy on Sentinel Node Identification with Technetium-99m-Coloidal Albumin in Breast Cancer. The Journal on Nuclear Medicine.Vol.38 Nº3.March 1997
87. Borys R.Krynycky; Chun K.Kim; Martin R.Goyenechea; et al. Clinical Breast Lymphoscintigraphy: Optimal Techniques for Performing Studies, Image Atlas, and Analysis of Images. RadioGraphics 2004;24:121-145. Published online 10.1148/rg.241025713
88. Naomi P.Alazraki; Dennis Eshima; Lorie A.Eshima; et al. Lymphoscintigraphy, the Sentinel Node Concept, and the Intraoperative Gamma Probe in Melanoma, Breast Cancer, and Other Potential Cancers. Seminars in Nuclear Medicine,Vol XXVI,Nº1(January),1997:pp 55-67
89. Todd W.Bauer; Francis R.Spitz; Linda S.Callans; et al. Subareolar and Peritumoral Injection Identify Similar Sentinel Nodes for Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology 2002,Vol 9:169-176
90. M.A.Yared; L.P.Middleton; T.L.Smith; et al. Recommendations for Sentinel Lymph Node Processing in Breast Cancer. The American Journal of Surgical Pathology 2002, 26(3):377-382

91. Steven G. Silverberg. Sentinel Node Processing, Recommendations for pathologists. The American Journal of Surgical Pathology 2002, 26(3):383-385
92. Roderick R.Turner; David W.Ollila; David L.Krasne; et al. Histopathologic Validation of the Sentinel Lymph Node Hipótesis for Breast Carcinoma. Annals of Surgery 1997,Vol 226,Nº3:271-278
93. Benigno Acea. Aspectos técnicos, éticos y jurídicos en la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Cirugía Española 2002;72(2):103-7
94. J.André Knottnerus; Chris van Weel; Jean W.M.Muris. Evaluation of diagnostic procedures. BMJ 2002.Vol 324:477-480
95. Karel G.M.Moons; Frank E.Harrell. Sensitivity and Specificity Should Be De-emphasized in Diagnostic Accuracy Studies.Acad Radiol 2003;10:670-672
96. D.L.Sackett;R.B.Haynes. The architecture of diagnostic research. BMJ 2002.Vol 324:539-541
97. Fleming F.J.; Kavanagh D.; Crotty T.B.; et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. J Clin Pathol. 2004 Jan;57(1):73-76
98. Van Iterson V.; Leidenius M.; Krogerus L.; et al. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. Breast Cancer Res Treat.2003 Nov.;82(1):39-45

99. Van Zee K.J.; Manasseh D.M.; Bevilacqua J.L.; et al. A monogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.*2003 Dec;10(10):1140-1151
100. Dagnim A.C.; Griffith K.A.; Sabel M.S.; et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Cancer.*2003 Dec 1;98(11):2307-2315
101. Nos C.; Harding-Mackean C.; Freneaux P.; et al. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg.*2003 Nov;90(11):1354-1360

