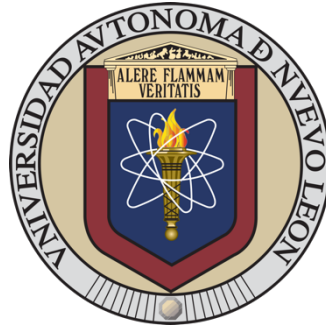


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”
SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL**



**MAPEO DEL GANGLIO LINFÁTICO CENTINELA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MEDIANTE
IMÁGENES FLUORESCENTES UTILIZANDO VERDE
DE INDOCIANINA**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE CIRUJANO GENERAL**

TESISTA:

Dra. Anya Yamilia Adame Gutiérrez

ASESOR DE TESIS:

Dr. Eduardo Navarro Bahena

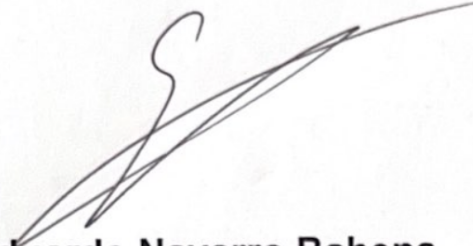
COLABORADORES:

Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

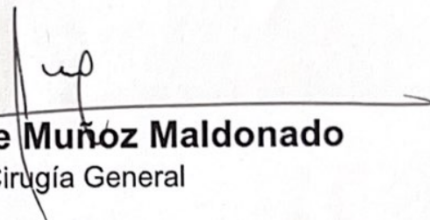
Dr. Mario José de Jesús García Carvajal

Monterrey, Nuevo León, Febrero 2024

MAPEO DEL GANGLIO LINFÁTICO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MEDIANTE IMÁGENES FLUORESCENTES UTILIZANDO VERDE DE INDOCIANINA



Dr. Eduardo Navarro Bahena
Profesor Adjunto del Servicio de Cirugía General
Asesor de Tesis



Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado
Jefe del Servicio de Cirugía General



Dra. Anya Yamilia Adame Gutiérrez
Tesisista



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mi mamá, que siempre me ha brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos.

A mi asesor de tesis, le agradezco por su guía y su paciencia, siempre llevaré sus enseñanzas para su aplicación en mi futuro profesional.

A todos los profesores que han sido parte de mi formación académica, gracias por proporcionarme los conocimientos y herramientas necesarias para llegar hasta aquí, sin ustedes los conceptos serían únicamente palabras.

TABLA DE CONTENIDOS

1. MARCO TEÓRICO	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. OBJETIVO GENERAL	10
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
5. HIPÓTESIS	10
6. JUSTIFICACIÓN	11
7. METODOLOGÍA	11
I. DISEÑO DE ESTUDIO	11
II. POBLACIÓN	11
III. PROTOCOLO QUIRÚRGICO	12
IV. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
V. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
VI. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	13
VII. CALCULO DE MUESTRA	13
VIII. VARIABLES	14
IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
9. MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD	18
10. RESULTADOS	19
11. DISCUSIÓN	23
12. CONCLUSIONES	24
13. REFERENCIAS	25

MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama representa actualmente el tumor maligno más común en todo el mundo, teniendo más de 2.2 millones de casos en 2020, siendo así también la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En nuestro país, el cáncer de mama es el tipo de neoplasia con mayor prevalencia en mujeres, teniendo un incremento a la alza y siendo responsable del 25% de los casos actualmente. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, en 2022 los casos nuevos de cáncer de mama fueron de 23,790 en la población de más 20 años. En 2022, del total de defunciones por tumores malignos en personas mayores de 20 años (87,880), 9.0% fue por cáncer de mama (7,888), de los casos mencionados, 99.4 % se presentó en mujeres (7 838) y 0.6%, en hombres (50), destacando la importancia de esta enfermedad. (1)

El aumento de la expectativa de vida en nuestro país nos ha llevado a un “envejecimiento de la población” que nos condiciona a un mayor número de mujeres dentro de la edad considerada de riesgo, presentándose debido a esto un aumento en la incidencia del número de casos que es igual de proporcional al incremento de la edad. Este aumento en el número de casos es francamente notorio sobre todo en los estados localizados al norte de México, dicha situación se ha visto principalmente relacionada a la “occidentalización” de los hábitos de vida, como variaciones en la alimentación, disminución de lactancia materna y la ausencia de actividad física que lleva a sobrepeso y obesidad. En las mujeres de Estados Unidos, el riesgo acumulado de presentar cáncer de mama a lo largo de a vida es de alrededor del 12%, desarrollándose con mayor frecuencia después de los 60 años. (2,4). En México, por otra parte, la edad media de diagnóstico es a los 52.5 años. (2)

El origen del cáncer de mama tiene una etiología multifactorial, siendo en la mayoría de los casos esporádicos (90%), pudiendo identificarse un conjunto de factores que contribuyen a su desarrollo. Los elementos que pueden influir en desarrollar cáncer de mama son: la edad, antecedente directo de cáncer, inicio temprano de la menstruación e inicio tardío de la menopausia, exposición a radiación ionizante en tórax, presencia de lesiones de mama con atipia, obesidad y sobrepeso, tabaquismo e ingesta de

alcohol, terapias de reemplazo hormonal y anticonceptivos orales, de igual manera como mutaciones genéticas ya conocidas en BRCA1 y BRCA2, ambos aumentando significativamente el riesgo tanto de cáncer de mama como de ovario.

Hoy en día, con los nuevos métodos diagnósticos y técnicas moleculares, se puede brindar un diagnóstico más oportuno y certero, llevándonos a un tratamiento más efectivo contra esta enfermedad. (2,3).

Dentro de las intervenciones destinadas a impactar en la prevención así como en la detección oportuna del cáncer de mama, el tamizaje se convierte en un método de prevención secundaria sumamente útil que consiste en la realización sistemática de estudios diagnósticos a mujeres asintomáticas con el fin de detectar lesiones precursoras o tumores malignos en etapas tempranas, siendo de esta manera candidatas para recibir un tratamiento oportuno y mejorar la supervivencia global. La mamografía o también denominada mastografía, es un método de imagen eficaz, capaz de reducir la mortalidad por cáncer de mama hasta en un 21% de los casos, favorece el diagnóstico oportuno de lesiones no palpables, como lo son las microcalcificaciones o nódulos, presentando una sensibilidad diagnóstica de 77% a 95% y una especificidad del 94% al 97%. La pauta actual es que se realice cada dos años, empezando a partir de los 50 años de edad, o debiendo realizarse antes si existen factores de riesgo. Otro método diagnóstico de gran utilidad es el ultrasonido mamario, el cual está principalmente indicado para la evaluación y caracterización de anomalías detectadas en mamografía o resonancia y tiene un papel indispensable en la evaluación de ganglios linfáticos axilares.

El tratamiento actual del cáncer de mama está en constante evolución, sin embargo no se puede considerar completamente homogéneo dentro de México debido a la diferencia de recursos existentes en los múltiples centros del país, es por ello que se han implementado consensos que buscan homogenizar la atención brindada a nivel nacional. Parte fundamental e indispensable del tratamiento del cáncer de mama es quirúrgico, siendo este manejo individualizado de acuerdo a la etapa clínica y perfil biológico de la paciente, pudiendo ser el tratamiento primario o posterior a terapia adyuvante con quimioterapia.

La cirugía conservadora de mama, en pacientes que son candidatas adecuadas, es oncológicamente segura y debe ofrecerse como primera opción de tratamiento, consiste en la resección completa de la neoplasia con un margen de seguridad negativo, sin realizar la extirpación completa de todo el tejido mamario. Por otra parte, la mastectomía es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación del tejido mamario en toda su extensión, pudiendo o no, incluir el pezón, la piel y la areola. En la mastectomía radical se extraen las glándulas mamarias por completo y además se pueden extirpar los músculos de la pared torácica situados por debajo de la mama y los ganglios de la región axilar. (4,5)

Parte fundamental al momento del diagnóstico implica una correcta estadificación de los ganglios linfáticos axilares, siendo el factor pronóstico más importante para determinar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global.

El ganglio linfático centinela en el cáncer de mama hace referencia al primer ganglio linfático que las células tumorales invaden al intentar diseminarse a través del sistema linfático, se localiza con mayor frecuencia en la axila o en la cadena linfática mamaria interna. Su importancia se encuentra en que tiene la capacidad de informar sobre el grado de extensión de la enfermedad.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es un procedimiento que permite localizar, resear y posteriormente conocer el diagnóstico histopatológico de este ganglio. La biopsia selectiva del ganglio centinela además puede evitar el vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, lo que disminuye las complicaciones postquirúrgicas asociadas a una disección axilar completa y reduce los días de estancia intrahospitalaria.

El protocolo para la realización del procedimiento del ganglio centinela radica específicamente en la experiencia previa del cirujano y los recursos que se encuentren disponibles en la unidad médica donde se realice. Para la correcta localización del ganglio centinela se cuenta con múltiples trazadores que facilitan su visualización e identificación. El uso de colorantes para realizar el mapeo linfático es una técnica demostrada como efectiva y segura. Los colorantes más utilizados son los derivados

del azul, siendo estos el azul de isosulfán al 1%, azul patente al 3% y azul de metileno. La técnica quirúrgica consiste en la inyección directa del colorante en el tejido mamario, de manera periareolar o peritumoral, este viaja a través de los conductos linfáticos y se acumula en el primer ganglio linfático, lo que facilita la identificación visual durante la cirugía, permitiéndolo su identificación y extracción para su posterior estudio histopatológico.

Además del azul de isosulfán, azul patente y azul de metileno, existen otros colorantes utilizados para la realización del mapeo linfático en la biopsia de ganglio centinela, como lo es el verde de indocianina (ICG). El ICG es un colorante de características fluorescentes que tiene una presentación de polvo liofilizado el cual se reconstituye con 10 ml de solución estéril para su administración. Este compuesto, aplicado por vía intravenosa, se une a albúmina y a algunas lipoproteínas y se elimina por la bilis sin sufrir alguna alteración, sin metabolizar y sin entrar a la recirculación enterohepática. La administración intravenosa no es la única forma de aplicación, el ICG puede administrarse por diversas vías, subcutánea, inyección directa sobre tejidos, así como la aplicación a través de sondas digestivas y urinarias. (7,8) Dentro de sus múltiples aplicaciones clínicas, el ICG es de utilidad para el diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio, para realizar la adecuada medición del gasto cardíaco y volumen de eyección. De igual manera se utiliza en el área de gastroenterología para la medición de la función hepática, en oftalmología para medir la perfusión coroidea, en el área quirúrgica es útil para la identificación de las estructuras anatómicas (tracto biliar, uréteres, paratiroides, conducto torácico), valorar la adecuada vascularización de tejidos como en anastomosis de cirugía colorrectal, esofágica, gástrica, bariátrica, así como en plastias, colgajos de pared abdominal y cirugía hepática y biliar, de igual manera ha demostrado utilidad para la localización de neoplasias de hígado y páncreas así como la identificación del ganglio centinela y realización del mapeo linfático en diferentes tipos de neoplasias, principalmente de estómago, mama y colon. (9,10,11)

A pesar de las altas tasas de identificación del ganglio centinela demostradas con la utilización de una sola técnica de mapeo linfático, la recomendación terapéutica actual es el uso de un colorante en conjunto a un radioisótopo.

La linfogramagrafía se basa en la inyección de un radiofármaco, principalmente tecnecio-99m (99mTc) alrededor de la lesión. A partir de los 20 minutos es posible obtener imágenes mediante el uso de una gammacámara para conocer el sitio de drenaje linfático de dicha lesión. Durante la intervención quirúrgica, y gracias a la ayuda de una gamma sonda conectada a un detector de radiación, se emite una señal audiométrica que se hace más intensa cuanto mayor concentración detecta del isótopo radiactivo, que permite extraer el ganglio centinela para su posterior análisis histopatológico. (14,15,16).

Esta técnica mediante el uso de radiofármacos es útil para distintos tipos de neoplasias: melanoma, cáncer de mama, genitourinarios y cabeza-cuello.(12,13)

En el presente estudio se pretende demostrar la efectividad del ICG en comparación con el 99mTc para la detección y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadíos tempranos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mapeo linfático para el cáncer de mama temprano se ha convertido en el estándar de atención actual, sin embargo hasta el momento no existe ningún estudio que demuestre de manera concluyente qué protocolo de identificación del ganglio centinela es mejor para un paciente específico. (18)

Algunos centros de tratamiento de cáncer de mama no utilizan de forma habitual la linfogramagrafía preoperatoria debido al tiempo y los altos costos adicionales que conlleva ya que la aplicación de radioisótopos debe realizarse por un servicio especializado en medicina nuclear, que no contar con dicho servicio provoca múltiples problemas de logística y movilidad para los pacientes y hospitales. (20) Por otra parte existen hospitales que cuentan que los recursos necesarios para llevar a cabo un mapeo linfático con triple técnica, que consiste en una linfogramagrafía preoperatoria, detección del radioisótopo transoperatoriamente con el uso de una gamma sonda y

aplicación de un colorante, utilizando con mayor frecuencia alguna las variantes de azul. (21)

Para la realización del mapeo linfático se encuentra disponible una gran variedad de colorantes y radiofármacos, sin embargo variables como la existencia de recursos, el volúmen de pacientes, el nivel de competencia del personal y prácticas locales, significan que no existe un protocolo unificado de atención.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la utilidad de ICG en comparación con el Tecnecio-99 como método de identificación en la biopsia de ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las variables sociodemográficas de mujeres con cáncer de mama en nuestro centro.
- Determinar las comorbilidades más frecuentes en mujeres con cáncer de mama en nuestro centro.
- Determinar el tipo, subtipo y grado histológico más frecuente de tumores en mujeres con cáncer de mama en nuestro centro.
- Determinar el tipo inmunohistoquímico más frecuente en mujeres con cáncer de mama en nuestro centro.

HIPÓTESIS

H1: El uso de verde indocianina es igual de útil para la localización del ganglio centinela que el Tecnecio – 99.

H0: El uso de verde indocianina es menos útil para la localización del ganglio centinela en comparación con el Tecnecio – 99.

JUSTIFICACIÓN

Debido al costo del fármaco Tecnecio – 99, contar con otra opción de fármaco para realizar el procedimiento de detección del ganglio centinela que cuente con la misma eficacia que el Tecnecio – 99 es indispensable para que cualquier paciente que requiera el procedimiento se lo pueda realizar de una manera segura y eficaz, superando así problemas logísticos y económicos.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio transversal, prospectivo, analítico y cuasiexperimental en mujeres con cáncer de mama en el Hospital Universitario “Dr, José Eleuterio González” que cumplan con los criterios de inclusión.

POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” programadas en el Servicio de Cirugía General para la realización de cirugía de mama con biopsia selectiva de ganglio centinela.

Se incluirán a todas aquellas mujeres mayores de 18 años, con antecedente de cáncer de mama de cualquier tipo y subtipo molecular, que acudan a realizarse cirugía de mama, ya sea cirugía conservadora o mastectomía simple con biopsia selectiva de ganglio centinela. Se comparará la tasa de detección del ganglio centinela utilizando ICG como método de identificación para posteriormente realizar su corroboración ex vivo usando el Tecnecio – 99 como método control.

PROTOCOLO QUIRÚRGICO

El cirujano realizará la biopsia del ganglio centinela llevando a cabo el protocolo estándar de atención. La paciente acudirá al Departamento de Medicina Nuclear donde se le administrará una solución de tecnecio (^{99m}Tc) el día de la cirugía. La solución se inyectará en dos puntos de la región subareolar de cada paciente. La cantidad inyectada será de 2 inyecciones de 30 MBq. En el quirófano, bajo anestesia general, se realizará la aplicación de verde de indocianina en la región subareolar en dos puntos, independientemente de la ubicación del tumor. Se utilizará dicho colorante a una concentración de 2,5 mg/ml y se inyectará en un volumen de 1 ml, dos veces, obteniendo un volumen total administrado de 2 ml. Se utilizará una cámara de infrarrojo de manera transoperatoria para visualizar los canales linfáticos subcutáneos y localizar el ganglio linfático centinela. Se extirparán todos los ganglios linfáticos fluorescentes y se comprobará ex vivo para detectar radiactividad utilizando una gamma sonda portátil.

La gamma sonda no se utilizará para detectar el ganglio linfático centinela en la axila, pero cada ganglio fluorescente retirado se revisará con la gamma sonda en la mesa de quirófano una vez retirado de la axila.

Finalmente, después de la extirpación de todos los ganglios fluorescentes, se revisará el campo operatorio en busca de radioactividad para confirmar si quedan ganglios linfáticos radiactivos adicionales. Se extirparán todos los ganglios linfáticos radiactivos restantes en el campo operatorio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, mayores de 18 años de nacionalidad mexicana.
- Mujeres que por etapa clínica cuenten con indicación de realización de biopsia de ganglio centinela.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años, embarazadas y/o periodo de lactancia, mujeres con enfermedad axilar avanzada demostrada o que no cuenten con criterios de realización de biopsia de ganglio centinela, mujeres con contraindicación del uso de ICG, mujeres que no cuenten con el expediente clínico completo y/o estudios perioperatorios de nuestra institución.

CRITERIOS ELIMINACIÓN

- Mujeres sin diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.
- Mujeres que no deseen participar en el estudio.

CÁLCULO DE MUESTRA

Se utilizó una fórmula de comparación de dos proporciones, con el objetivo primario de:

Determinar si existe mayor eficacia del uso de verde indocianina en la detección de ganglios centinela que con el Tecnecio-99 en mujeres con cáncer de mama.

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$				
valor P1	0.96	0.0384		n = 98.456
valor Q1	0.04		0.01	
valor P2	0.86	0.1204		
valor Q2	0.14			
valor K	6.2			

Esperando una proporción de ganglios detectados por el verde indocianina de 96% y una proporción de ganglios detectados por el Tecnecio – 99 de 86%, con una

significancia bilateral de 0.1 y un poder del 80%, se necesitan por lo mínimo 98 sujetos de estudio.

Los parámetros fueron establecidos con base en esta referencia:

Bargon, C. A., Huibers, A., Young-Afat, D. A., Jansen, B. A. M., Borel-Rinkes, I. H. M., Lavalaye, J., van Slooten, H.-J., Verkooijen, H. M., van Swol, C. F. P., & Doeksen, A. (2022). Sentinel lymph node mapping in breast cancer patients through fluorescent imaging using indocyanine green: The INFLUENCE trial. *Annals of Surgery*, 276(5), 913–920. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005633>

VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	EJEMPLO
Edad	Cuantitativa continua	Edad cumplida en años	25 años
Lugar de nacimiento	Cualitativa nominal politómica	Lugar de origen verificado por documento oficial	Monterrey, NL
Diabetes	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico medico oficial y/o consumo de medicamentos	Sí , No
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico medico oficial y/o consumo de medicamentos	Sí , No
Obesidad	Cualitativa ordinal	Sobrepeso 25-29.9 Obesidad GI 30-34.9 Obesidad GII 35-39.9 Obesidad GIII 40-	IMC 30

		44.9	
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica	Calculado por índice tabáquico, no. De cigarrillos al día multiplicado por no. De años fumando/ 20	Sí , No
Alcoholismo	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo desmedido, constante y dañino de dicha sustancia	Sí , No
Uso de sustancias	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo de sustancias ilegales como marihuana, cocaína, etc	Sí , No
Lactancia materna	Cualitativa nominal dicotómica	Antecedente de lactancia materna en puerperio	Sí , No
Antecedentes familiares de cáncer	Cualitativa nominal dicotómica	Antecedentes de cáncer de cualquier tipo en familiares de primer grado	Sí , No
Paridad	Cualitativa nominal dicotómica	Antecedente de paridad	Sí , No
Nódulos	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de ganglios linfáticos	Sí , No
Tamaño nodular	Cuantitativa continua	Tamaño tumoral	Tamaño en mm
Lateralidad	Cualitativa nominal politómica	Ubicación tumoral	Izquierda, derecha, bilateral
Sitio tumoral	Cualitativa nominal	Ubicación tumoral	

	politómica	dividido en cuadrantes	Cuadrante superior izquierdo
Grado histológico	Cualitativa ordinal	Características microscópicas que definen grado tumoral	Bajo grado, alto grado
Tipo histológico	Cualitativa nominal politómica	Disposición y morfología tisular vista al microscopio	Mucinoso, comedónico, papilar
Inmunohistoquímica	Cualitativa nominal politómica	Positividad de moléculas y receptores de estrógeno	Luminal A, Luminal B
Focalidad	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de tumoración en un solo cuadrante o múltiples cuadrantes	Unifocal, multifocal
Invasión vascular	Cualitativa nominal dicotómica	Visualización al microscopio de células neoplásicas en vasos sanguíneos	Presente, no presente
Ganglios linfáticos fluorescentes	Cuantitativa continua	Ganglios linfáticos centinela identificados con ICG	2
Ganglios linfáticos radiactivos restantes	Cuantitativa continua	Ganglios linfáticos centinela identificados con gamma sonda	2

Tiempo quirúrgico de la biopsia de ganglio centinela	Cuantitativa continua	Tiempo comprendido desde el inicio del procedimiento hasta la identificación de todos los ganglios centinela	Tiempo en minutos
--	-----------------------	--	-------------------

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida será incluida en Microsoft Excel 2016, para el procesamiento posterior se utilizará el programa SPSS en su versión 22.

En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil).

En la estadística inferencial se evaluará la distribución de los datos por medio de la prueba de Shapiro o Kolmogórov-Smirnov, y se decidirá usar pruebas paramétricas o su equivalente de no paramétricas de acuerdo a los resultados obtenidos.

Se realizará la comparación de variables categóricas por medio de la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

En caso de ser necesario, para la identificación del grado de asociación entre variables continuas se utilizarán los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman para identificar el grado de asociación entre variables contínuas.

Un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% se considerarán como estadísticamente significativo para motivos de este análisis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación debe contar con base en un conocimiento cuidadoso del campo científico por lo que de acuerdo con lo establecido en los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial la cual fue tomada por la 52° Asamblea General, en Edimburgo, Escocia al año 2000 en su artículo 11, 13, 15 y las últimas enmiendas de la declaración; se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía para redactar el marco teórico y la metodología del presente proyecto de investigación.

Esta investigación se encuentra en concordancia con el “Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Investigación para la Salud” en su Título 2do, Capítulo 1ro, Artículo 17, Fracción I, considerándose como investigación con riesgo mayor al mínimo debido a que es una investigación de tipo prospectiva con implicación de la administración de un fármaco.

Todos los procedimientos realizados en este protocolo de investigación seguirán las pautas establecidas en la NOM-012-SSA3-2012 y la declaración de Helsinki.

Se obtendrá el consentimiento informado de todas los participantes del estudio, siempre junto a 2 testigos, explicándoles detalladamente en lo que consiste su participación, proporcionando tiempo para resolver dudas o preguntas, aplicando el principio de autonomía, asegurando que la no aceptación a la participación del estudio no tiene influencia en su procedimiento quirúrgico y toma de biopsia de ganglio centinela ya programados como parte de su manejo.

MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD

La información de los pacientes será utilizada y revelada sólo para las operaciones y actividades relacionadas con el protocolo de investigación, así como también en circunstancias limitadas, y específicas, como cuando sea mandado por la ley. La revelación de información y datos de los pacientes del estudio se limitará al estándar del "mínimo necesario" y será utilizada únicamente por los investigadores involucrados en el protocolo. No se incluirán datos de índole personal del paciente en la base de datos y se utilizará un número único para la identificación de cada paciente.

RESULTADOS

De Octubre de 2023 a Febrero de 2024, se inscribieron 7 pacientes consecutivas programadas para cirugía de mama y biopsia selectiva de ganglio centinela elegibles para este estudio.

Ninguna paciente fue excluida y no se perdió ningún paciente durante el seguimiento.

La edad media fue de 55 años. Más de la mitad de las pacientes (n=4, 57.1%) presentaban obesidad, la mayoría (n=5, 71.4%) eran postmenopáusicas, multíparas (n=6, 85.8%), sin antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama (n=5, 71.4%) y contaban con antecedente de dar lactancia materna (n=5, 71.4%). (Tabla 1, 2)

TABLA 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	
	n= 7 RIQ / DE / %
Edad	55.0 (45-68)
Comorbilidades	
DM2	1 (14.3)
HAS	2 (28.6)
Obesidad	4 (57.1)

DM2 indica diabetes mellitus tipo 2.
HAS indica hipertensión arterial sistémica.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO	
	n= 7 RIQ / DE / %
Lactancia	5 (71.4)
AHF Cáncer de Mama	2 (28.6)
Paridad	
G0	1 (14.3)
G2	2 (28.6)
G3	2 (28.6)
G4	2 (28.6)
Menopausia	5 (71.4)

AHF indica antecedentes heredofamiliares.
G indica el número total de gestas.

En cuanto a las características clínico-tumorales de nuestra población, la mayoría (n=4, 57.1%) se encontraban en una etapa clínica IIA, con presencia de un nódulo palpable (n=5, 71.4%), de lateralidad izquierda (n=4, 57.1%) principalmente en el cuadrante superior interno (n=3, 42.9%), con una medida promedio de 2.5 x 1.8 x 1.75 centímetros. (Tabla 3)

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-TUMORALES	
	n= 7 RIQ / DE / %
Etapa clínica inicial	
IA	3(42.9)
IIA	4(57.1)
Nódulo palpable	5(71.4)
Lateralidad	
Izquierda	4(57.1)
Derecha	3(42.9)
Sitio tumoral*	
Superior interno	3(42.9)
Superior externo	2(28.6)
Inferior interno	1(14.3)
Inferior externo	1(14.3)
Focalidad	Unifocal (100)
Tamaño tumoral	
Ancho	2.5±0.97*
Largo	1.8±0.79*
Profundidad	1.75±0.54*

*Expresado en centímetros.
+ Expresado en cuadrantes.

De acuerdo a las características histopatológicas el tipo histológico más frecuente (n=4, 57.1%) fue el carcinoma ductal infiltrante con subtipo No Special Type (n=5, 71.4%) moderadamente diferenciado (n=4, 57.1%).

En cuanto a la inmunohistoquímica la media de expresión de receptores de estrógenos en nuestra población fue de un 72.5%, receptores de progesterona en un 49.7% y un Ki67 con una media de expresión de 20.5, ninguna de las pacientes presentando positividad a HER2. (Tabla 4)

Lo anterior siendo concluyente con un subtipo molecular Luminal A como el más prevalente en nuestra población.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS	
	n= 7 RIQ / DE / %
Tipo Histológico	
Ductal infiltrante	4(57.1)
Ductal infiltrante asociado a carcinoma in situ	3(42.9)
Subtipo Histológico	
Mucinoso	1(14.3)
Escamoso	1(14.3)
No Special Type	5(71.4)
Grado Histológico	
Bien diferenciado	1(14.3)
Moderadamente diferenciado	4(57.1)
Poco diferenciado	2(28.6)
Receptores	
Estrógenos	72.5*
Progesterona	49.7*
Ki67	20.5*

*Media de la población.

Dentro de los procedimientos quirúrgicos realizados la cirugía conservadora de mama con biopsia selectiva de ganglio centinela fue la prevalente (n=3, 42.9%), seguida de la mastectomía simple con biopsia selectiva de ganglio centinela (n=2, 28.6%). (Tabla 5)

TABLA 5. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS REALIZADOS	
	n= 7 RIQ / DE / %
Tipo de Cirugía	
Cirugía Conservadora + BSGC	3(42.9)
Mastectomía Radical Modificada	1(14.3)
Mastectomía Simple + BSGC	2(28.6)
Mastectomía Dimple + Disección Axilar Selectiva	1(14.3)

BSGC indica biopsia selectiva de ganglio centinela.

Ninguna paciente presentó alguna complicación durante el transoperatorio o durante el seguimiento postoperatorio.

Un total de 10 ganglios centinela fueron enviados para examen histopatológico. Con un tiempo promedio de disección de 20 minutos. Se observó una combinación de fluorescencia de ICG y captación de 99mTc en 9 ganglios obtenidos. En 1 ganglio centinela se mostró captación de 99mTc como único trazador. Ninguno de ellos fue solo fluorescente con ICG, de igual manera no se encontró algún ganglio sospechoso clínicamente que no contuviera alguno de los trazadores. Obteniendo de esta forma un 90% de concordancia al comparar ambos trazadores empleados y una p de 0.014 resultando estadísticamente significativa. (Tabla 6)

TABLA 6. TIEMPO Y TASA DE DETECCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS		
	n= 7 RIQ / DE / %	p
Tiempo Promedio de Disección	20±7.9*	
Ganglios Centinela con Fluorescencia de ICG + Captación de 99mTc	9(90)	0.014
Ganglios Centinela Radioactivos Restantes	1(10)	

*Expresado en minutos.
ICG indica verde de indocianina.
99mTc indica tecnecio radioactivo.

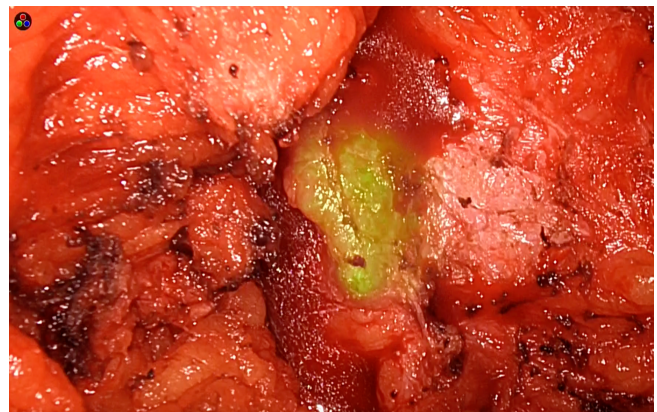
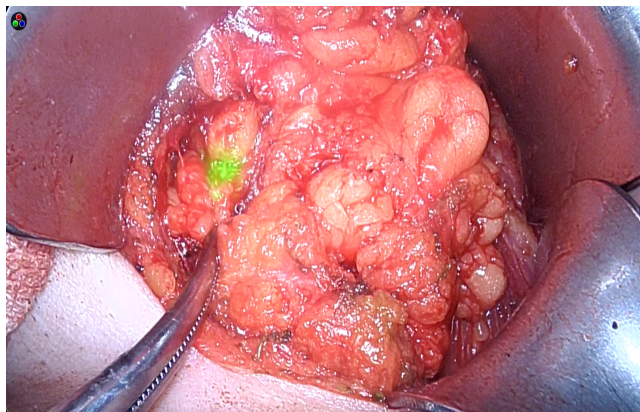


Figura 1 y 2. Imágenes de la región axilar obtenidas transoperatoriamente donde se observa la fluorescencia del ganglio linfático centinela.

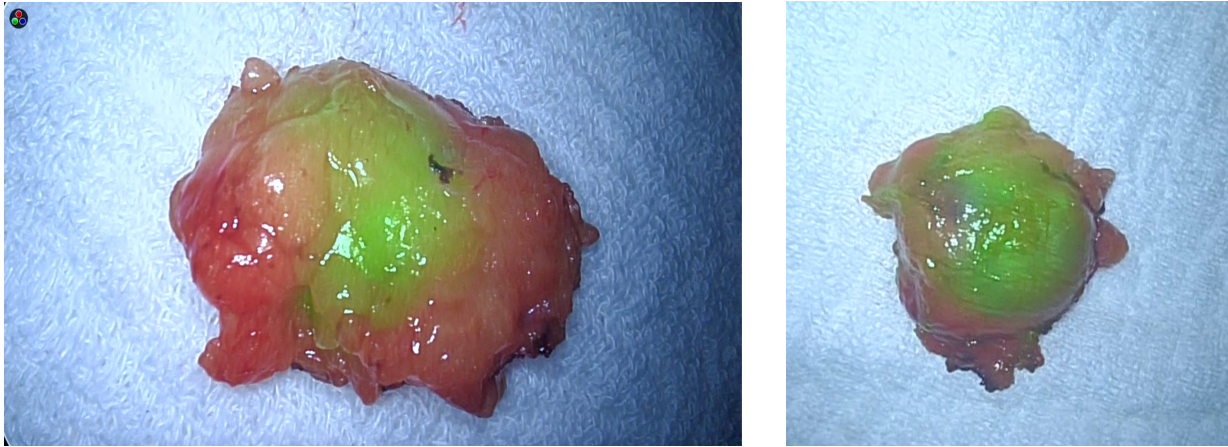


Figura 3 y 4. Imágenes de ganglios linfáticos centinela obtenidos mediante el mapeo linfático con ICG.

DISCUSIÓN

El mapeo linfático con ICG es capaz de ofrecer ventajas importantes sobre los métodos utilizados actualmente. Dentro de ellas se encuentra que no se necesitan visitas hospitalarias preoperatorias adicionales para su administración, así como tampoco imágenes adicionales, superando así los desafíos logísticos y de movilidad para el paciente y costos hospitalarios. El precio de emplear ICG para el mapeo linfático es menor al compararlo con la aplicación de 99mTc , siendo también una técnica de fácil aplicación, amigable para el paciente y para el cirujano.

Como consideración, el tiempo quirúrgico no aumenta significativamente, siendo equiparable al de los trazadores convencionales, con una media de 20 minutos en nuestro protocolo.

Dentro de la literatura existen múltiples artículos que respaldan la utilización del ICG en el contexto el mapeo linfático en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Bargon et al. en los resultados de su ensayo de no inferioridad denominado The INFLUENCE Trial del 2022 realizado en Los Países Bajos, respaldan el uso de fluorescencia con ICG como marcador único durante la biopsia selectiva de ganglio centinela como alternativa al 99mTc en pacientes con ganglios clínicamente negativos y cáncer de mama en etapas temprano. (9)

De igual manera Ngô et al. en un estudio multicéntrico realizado en París, Francia denominado The FLUROBREAST Trial en 2020, concluyen que existe una alta tasa de localización de ganglios linfáticos centinela utilizando como método de detección el ICG, obteniendo una “tasa justa de concordancia”, con una alta sensibilidad para los ganglios macrometastásicos y obteniendo una baja toxicidad. Tomando en cuenta la evidencia acumulada, sugieren la aprobación de su uso sistemático para la biopsia del ganglio linfático centinela. (14)

Dentro de las limitantes de nuestro protocolo de investigación se encuentra una muestra limitada debido a reclutamiento de pacientes y trámites administrativos, limitación en la visibilidad percutánea, teniendo que realizar las incisiones en la piel sin base en la señal fluorescente percutánea del ICG, además de que únicamente se incluyeron pacientes en estadios tempranos con ganglios clínicamente negativos, por lo que la eficacia del ICG en el contexto de pacientes con ganglios clínicamente positivos posterior a quimioterapia neoadyuvante aún no está bien definida.

CONCLUSIONES

El mapeo linfático con verde de indocianina para la biopsia guiada en tiempo real del ganglio centinela en el cáncer de mama temprano es factible, reproducible, seguro y preciso. Conlleva un tiempo operatorio corto y una cantidad estándar de ganglios linfáticos centinela extirpados.

El verde de indocianina podría convertirse en una alternativa a los radiofármacos para proporcionar una estadificación adecuada y precisa de la axila, sin embargo se debe aprobar su uso rutinario y la disponibilidad del colorante y equipo para su uso en los centros hospitalarios.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. [Citado 26 de octubre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. A propósito del Día Mundial contra el Cáncer [Internet]. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021. [Citado 26 de octubre de 2023]. Recuperado a partir de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHA_CANCER2021.pdf
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. A propósito del Día Mundial contra el Cáncer de Mama [Internet]. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2020. [Citado 26 de octubre de 2023]. Recuperado a partir de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama_20.pdf
4. Secretaría de Salud. Información Estadística Cáncer de Mama [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2020. [Citado 26 de octubre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cáncer de mama [Internet]. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2020. [Citado 26 de octubre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-mama>
6. Zhang Y, Li J, Wang X, et al. Meta-analysis of the application value of indocyanine green fluorescence imaging in guiding sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Transl Med* [Internet]. 2023; 11 (2): 27-36. <https://doi.org/10.21037/atm-23-1189>
7. Sugie T, Kassim KA, Takeuchi M, et al. Meta-analysis of the application value of indocyanine green fluorescence imaging in guiding sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancers* [Internet]. 2010; 2 (2): 713-720. 5
8. Morales-Conde S, Licardie E, Alarcón I, Ballesteros A. Guía de uso e indicaciones de la fluorescencia con verde de indocianina (ICG) en cirugía general: recomendaciones basadas en la revisión descriptiva de la literatura y el análisis de experiencia. *Cirugía Española (English Edition)*. 2022;100(9):534-554. doi:10.1016/j.cireng.2022.06.023
9. Bargon CA, Huibers A, Young-Afat DA, Jansen BAM, Borel-Rinkes IHM, Lavalaye J, van Slooten HJ, Verkooijen HM, van Swol CFP, Doeksen A. Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients Through Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green: The INFLUENCE Trial. *Annals of Surgery*. 2022;276(3):e244-e245. doi:10.1097/SLA.0000000000005114

10. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Cancer Med.* 2021;10(13):4322-4343. doi:10.1002/cam4.4069
11. Leiloglou M, Kedrzycki MS, Chalau V, Chiarini N, Thiruchelvam PTR, Hadjiminis DJ, Hogben KR, Rashid F, Ramakrishnan R, Darzi AW, Lef DR, Elson DS. Indocyanine green fluorescence image processing techniques for breast cancer macroscopic demarcation. *Sci Rep.* 2022;12(1):10518. doi:10.1038/s41598-022-12504-x
12. Berberoglu K, Erdemir A, Rasa K, Baloglu H, Cakmakci M. Role of gamma probe-assisted intraoperative sentinel lymph node evaluation in predicting axillary breast cancer metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Nuclear Medicine Communications.* 2020;41(2):120-125. doi:10.1097/MNM.0000000000001111
13. Hokimoto N, Sugimoto T, Namikawa T, Funakoshi T, Oki T, Ogawa M, Fukuhara H, Inoue K, Sato T, Hanazaki K. A Novel Color Fluorescence Navigation System for Intraoperative Transcutaneous Lymphatic Mapping and Resection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Comparison with the Combination of Gamma Probe Scanning and Visible Dye Methods. *Oncology.* 2018;94(2):99-106.
14. Ngô C, Sharifzadehgan S, Lecurieux-Lafayette C, Belhouari H, Rousseau D, Bonsang-Kitzis H, Crouillebois L, Oudard S, Lécuru F, Elaidi R-T. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity—The FLUOBREAST trial. *International Journal of Gynecologic Cancer [Internet].* 2023; 29 (Suppl 4): A185.3. 5
15. Guo J, Yang H, Wang S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study. *World J Surg Oncol [Internet].* 2017; 15: 196. 5
16. Hua B, Li Y, Yang X, Ren X, Lu X. Short-term and long-term outcomes of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology [Internet].* 2022; 20: 253. 5
17. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer.* 1993;71:2141–50.
18. Collins CD. The sentinel node in breast cancer. *Cancer Imaging.* 2008 Oct 4;8 Spec No A(Spec Iss A):S10-8. doi: 10.1102/1470-7330.2008.9003. PMID: 18852076; PMCID: PMC2582497.
19. Edreira MM, Colombo LL, Perez JH, Sajaroff EO, de Castiglia SG. In vivo evaluation of three different ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals for sentinel lymph node identification. *Nucl Med Commun.* 2001;22:499–504.
20. Jakub JW, Cox CE, Pippas AW, Gardner M, Pendas S, Reintgen DS. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol.* 2004;31:324–32.

21. Torrenaga H, Meijer S, Fabry H, van der Sijp J. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol.* 2004;**11**:S231–5.