



DETECCIÓ DEL GANGLI SENTINELLA AMB PARTÍCULES PARAMAGNÈTIQUES

Treball de recerca

Pau Olivares Márquez

2n Batxillerat. Institut Sant Elm

Tutora: Ariadna Viñas Jurado

23 d'octubre de 2020

AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull donar les gràcies a la meva tieta V.M.E. per introduir-me en aquest apassionant projecte i per ajudar-me amb els seus coneixements i contactes. També agrair a l'Hospital de Palamós, especialment al laboratori d'Anatomia patològica, per deixar-me fer les pràctiques i fer-me sentir tan bé així com per vetllar per la meva seguretat en tot moment en aquesta època de pandèmia.

Així mateix, també vull agrair a la meva tutora A.V.J. la qual m'ha anat orientant i encaminat al llarg d'aquest TdR àdhuc fora del seu horari laboral.

Finalment, vull donar les gràcies als meus pares pel seu recolzament durant aquests mesos i per donar-me ànims en tot moment.

ABSTRACT

Our knowledge about breast cancer treatment and detection has experienced a constant growth and a fluctuation during the past 10 years. In this research project, we precisely report a comparison between the former method (by radioisotope) and the most innovative one (by use of superparamagnetic particles) to determine the non-inferiority or even superiority of the latter.

In order to accomplish these goals and due to the specificity of the subject, some context had to be given. Cancer is exhaustively explained from the cellular point of view and the most notable advantages and major drawbacks of both methods are described. So as to provide further accuracy to the final statement, several interviews were conducted with patients and healthcare professionals; official scientific articles were collected and analyzed and, finally, the sentinel lymph node removal process was witnessed and studied from firsthand.

A statistical analysis is performed from all the retrieved data, partially based on the responses from questionnaires and the reports of previous medical trials, and the above mentioned methods are evaluated according to their benefits and detriments. The newest system employing superparamagnetic particles is preferred by both patients and doctors, being less harmful to health and easier to avail oneself of.

Key words: breast cancer; cancer detection; radioisotope method; superparamagnetic particles method; sentinel lymph node removal process.

RESUMEN

Nuestro conocimiento sobre el tratamiento y detección del cáncer de mama ha experimentado un constante crecimiento y fluctuación en los últimos 10 años. En este proyecto de investigación, establecemos una precisa comparación entre el método estándar (con radioisótopo) y el más innovador (con el uso de partículas superparamagnéticas) para determinar la no inferioridad o inclusive la superioridad del último.

Para lograr dichos objetivos y debido a la gran especificidad del tema expuesto, fue necesario proporcionar un contexto sólido. El cáncer fue exhaustivamente explicado desde un punto de vista celular y las más notables y flagrantes ventajas e inconvenientes de ambos métodos fueron descritas. Para otorgar más fiabilidad a la conclusión final, varias entrevistas fueron realizadas tanto a pacientes como a profesionales médicos; varios artículos oficiales fueron recolectados y analizados i, finalmente, el proceso de extirpación del ganglio centinela fue apreciado de primera mano.

Un análisis estadístico fue ejecutado a partir de toda la información obtenida, basada parcialmente en las respuestas de los cuestionarios y otros ensayos médicos previos, y los dos métodos en cuestión fueron evaluados de acuerdo a sus beneficios y desventajas. El nuevo sistema que emplea partículas superparamagnéticas es preferido tanto por los pacientes como por los doctores, siendo menos dañino para la salud y más fácil de usar.

Palabras clave: cáncer de mama; detección del cáncer; método con radioisótopo; método con partículas superparamagnéticas; proceso de extirpación del ganglio centinela.

ÍNDIX

1. Introducció	6
1.1. Tria del tema	6
1.2. Mètode de treball i objectiu(s)	6
2. El càncer de mama	8
2.1. Què és el càncer?	8
2.1.1. La carcinogènesi	9
2.1.2. Estadiatge del càncer	14
2.2. Tipus de càncers de mama	15
2.3. Epidemiologia del càncer de mama	18
2.4. Cribratge poblacional	19
2.5. El gangli sentinella	21
3. Els mètodes estàndards de detecció	22
3.1 La radiació	22
3.1.1. Tipus de radiacions	22
3.1.1.1. Tipus de partícules ionitzants i els seus efectes sobre la salut	23
3.1.2. El comptador Geiger	24
3.2. Els mètodes estàndards de detecció	25
4. El mètode SentiMag® i Sienna+®	27
4.1. Sienna+®	28
4.2. SentiMag®	29
4.3. Evidència clínica	30
5. Metodologia	33
5.1. Extracció de massa tumoral i possible gangli sentinella	33
5.2. Preparació de la mostra	38
5.3. Observació	41
5.3.1 El microscopi	41
5.3.2. Observació del gangli limfàtic	42
5.3.3. Estudi macro i microscòpic de la massa tumoral	43
5.4. Enquestes	45
6. Resultats	46
6.1. Resultats al laboratori	46
6.2. Resultats de les enquestes	47

7. Conclusions	49
8. Bibliografia i webgrafia	51
9. Annexos	54
9.1. Annex 1: Funcionament de detecció de la sonda SentiMag®	54
9.2. Annex 2: Gràfica comparativa entre el radiotraçador i la tècnica magnètica	55
9.3. Annex 3: Plexe subareolar de la mama	56
9.4. Annex 4: Procés de desparafinació	57
9.5. Annex 5: Procés de tinció amb hematoxilina-eosina	58
9.6. Annex 6: Significat dels colors en la identificació de marges quirúrgics	60
9.7. Annex 7: Enquesta a professionals de la salut	61
9.8. Annex 8: Enquesta a pacients	66

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Tria del tema

Aquest treball de recerca, sota el títol de: *DETECCIÓ DEL GANGLI SENTINELLA AMB PARTÍCULES PARAMAGNÈTIQUES*, és el projecte que he realitzat, a causa del fet que des d'un principi tenia un gran interès a elaborar un treball relacionat amb un tema actual, d'interès comú, i sobretot de caràcter sanitari.

Al començament, ja abans de triar el tema, pensava a enfocar el meu projecte cap a un vessant mèdica, perquè va encaminat al que vull fer després de cursar Batxillerat. Inicialment, volia realitzar un estudi sobre el creixement humà, però després de parlar-ho amb el meu entorn més proper, altres especialistes i professors, vaig arribar a la conclusió que era un tema molt extens, propi d'una tesi doctoral.

També vaig voler dissertar el tema dels esquínços de turmell, però de nou, veuria que era un treball molt general i ordinari.

Finalment, parlant amb un familiar molt proper, que és doctora especialista en ginecologia i es dedica a la patologia mamària em va comentar que seria interessant fer un treball sobre un mètode alternatiu de la detecció del gangli sentinella mitjançant partícules superparamagnètiques. Després de reflexionar-ho tant amb altres familiars com amb professors vaig acabar de decantar-me per aquest tema, entre altres coses, perquè també se'm va oferir de complementar-ho amb la possibilitat d'una part pràctica, proporcionant-me informació detallada i un lloc per fer-les.

1.2. Mètode de treball i objectiu(s)

L'objectiu principal d'aquest treball és estudiar en què consisteix aquest mètode de detecció ultrasensible, i més concretament, com funcionen aquestes partícules superparamagnètiques i com s'adhereixen al gangli sentinella i determinar la no inferioritat d'aquest envers el sistema tradicional.

Per assolir aquest objectiu, aquest projecte s'ha enfocat en dues hipòtesis de treball:

1) Potser el tractament amb partícules superparamagnètiques és útil i efectiu en alguns casos específics.

Els objectius específics per aquesta hipòtesi de treball són:

- Analitzar el gangli detectat per poder verificar o refutar la presència de cèl·lules tumorals en aquest.

- Realitzar una comparació entre el tractament de detecció convencional i aquest altre, buscant informació sobre els dos, els seus avantatges i desavantatges, el seu percentatge d'eficàcia i en quins casos s'utilitza mitjançant articles patentats.

2) Potser el procediment té efectes secundaris i és dolorós.

- L'objectiu específic per aquesta hipòtesi és investigar sobre possibles efectes secundaris del tractament, quines conseqüències tenen per a la salut de les pacients i com ho viuen amb aquest mètode.

A partir d'aquí, vaig començar a cercar informació i investigar sobre aquest interessant tema i descobrí que no n'hi havia molta informació en quant a explicació del mètode, així que també vaig voler indagar més i explicar-lo tant cel·lularment com atòmicament (funcionament de les partícules), perquè fos així, més entenedor i detallat.

Començaria aquest treball de recerca a partir d'un document que em va ser proporcionat, el qual em va posar en context. Posteriorment, cercant informació per Internet. A partir d'aquí vaig trobar diverses webs oficials i altres articles científics interessants que parlaven i descrivien exactament el mètode de detecció ultrasensible.

Per l'altra part del treball, la part pràctica, vaig visitar el laboratori d'anatomia patològica de l'Hospital de Palamós, on vaig poder veure de primera mà com s'executa el procediment SentiMag®, aquí vaig poder realitzar un petit assaig clínic on establí un anàlisi estadístic sobre la fiabilitat d'aquest mètode. Per ajudar a verificar el resultat, feu un recull d'altres articles clínics oficials, podent obtenir una conclusió més fiable.

Un cop tenia tota la informació agrupada i sintetitzada, vaig procedir a desglossar-la i separar-la en capítols i subapartats en l'ordre que jo creia adient, i, finalment començaria la redacció, el nucli del treball:

Primer, vaig iniciar-me en l'ordenació i redacció dels capítols principals, explicant generalment el tema.

Després continuí, amb el desenvolupament dels subcapítols, els quals profunditzaven i s'endinsaven més en el tema a tractar per, així, explicar-lo i descriure'l més acuradament.

Aquest projecte, conté tots els tipus de treballs de recerca: explicatius, descriptius i de comparació.

És així perquè des d'un bon principi pensava que el meu treball no només havia de ser d'un caire determinat, sinó que també podia contenir-ne diferents tipus, ja que això m'ajudaria a elaborar un projecte més complet, entenedor, detallat i elaborat.

2. EL CÀNCER DE MAMA

Per poder explicar i entendre en què consisteix el càncer de mama, primer haurem de conèixer detalladament què és exactament el càncer, com s'origina, com es dissemina, i els tipus existents.

2.1. Què és el càncer?

El terme “càncer” és el nom que es dona a una sèrie de malalties relacionades. En tots els casos, el càncer és degut quan algunes cèl·lules del cos comencen a dividir-se i multiplicar-se sense cap tipus de control i es disseminen als teixits pròxims.

El càncer pot esdevenir a qualsevol part del cos ja que aquest està format majoritàriament de cèl·lules (en concret, d'entre 5000 milions i 200 bilions¹).

En la naturalesa, les cèl·lules dels nostres cossos creixen, es divideixen i es reproduïxen en la mitosi² i moren (aquest procés de controlar el seu propi creixement eliminant-se a elles mateixes s'anomena apoptosi), i altres cèl·lules noves les reemplacen i exerceixen la funció de l'anterior.

Malauradament, en el càncer, aquest procés es descontrola i es desordena. Les cèl·lules velles que haurien de morir, no realitzen l'apoptosi, i altres de noves es creen quan no era necessari. Aquestes noves cèl·lules, poden dividir-se, de nou, sense interrupció, formant una massa de teixit anomenat tumor.

Els tumors cancerosos són malignes, això vol dir que aquests poden estendre's als teixits propers. A més, al créixer, algunes de les cèl·lules defectuoses es poden desprendre i moure's a altres parts del cos mitjançant el sistema limfàtic i/o circulatori, formant nous tumors a altres parts del cos.

D'altra banda, els tumors benignes no s'expandeixen a altres teixits i no els envaeixen. Per contra, aquests solen ser considerablement grans, és per això que si es troba en una zona com la de l'encèfal, pot posar en perill la vida de l'individu.

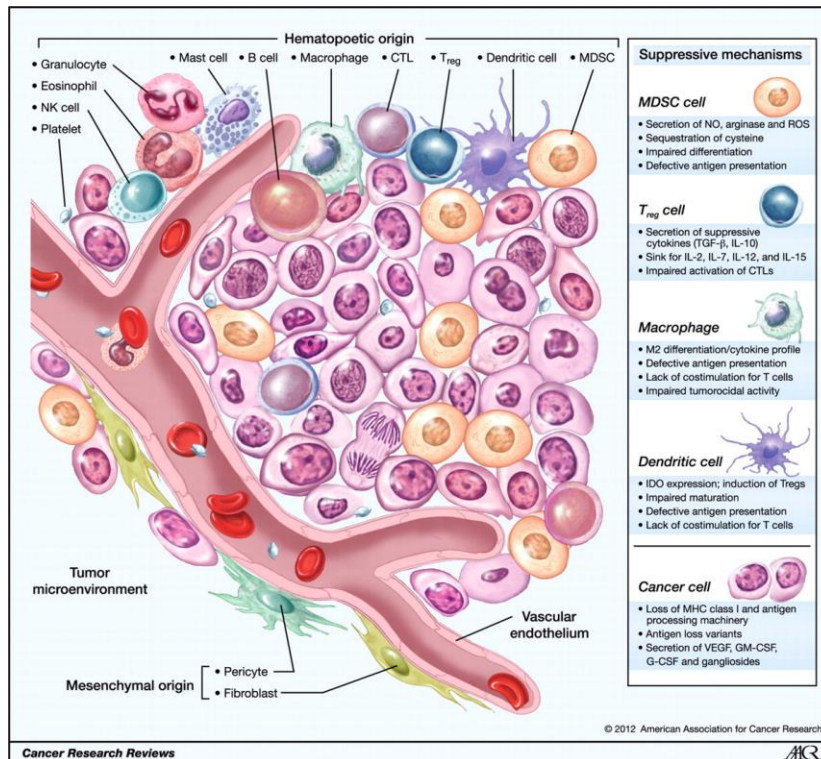
Una curiositat sobre les cèl·lules canceroses és que aquestes solen ser menys especialitzades que les normals. Aquesta és una raó per la qual les cèl·lules defectuoses segueixen dividint-se

¹ Tot això depèn de diversos factors com ara l'altura, el pes, l'edat, etc.

² La mitosi és la divisió nuclear associada a la divisió de cèl·lules somàtiques de cèl·lules de l'organisme eucariòtic que no es convertiran en cèl·lules sexuals. Una cèl·lula mitòtica divideix i forma dues cèl·lules filles idèntiques, cadascuna que conté un conjunt de cromosomes idèntics al de la cèl·lula pare. Les plantes i els animals es componen de quilòmetres de milions de cèl·lules individuals organitzades en teixits i òrgans que tenen funcions específiques.

sense aturar-se; ja que les cèl·lules normals maduren en llocs cel·lulars amb funcions específiques. Per tant, com més indiferenciat sigui un tumor, més maligne sol ser.

A més, les cèl·lules canceroses tenen la capacitat afectar a les altres cèl·lules normals que es troben en teixits, vasos sanguinis i altres molècules que es troben a prop del tumor. Aquesta zona és coneguda com a microambient, com es pot veure a la següent imatge:



Imatge 1: Fotografia d'un microambient. Font: Cancer research.

Una altra característica és que amb freqüència aquestes cèl·lules malignes són capaces de fer-se invisibles davant el sistema immunitari i utilitzar, per exemple, les cèl·lules d'aquest sistema per evitar una resposta immunitària descontrolada; en concret evadeixen els limfòcits T i B.

2.1.1. La carcinogènesi

Però, com s'origina el càncer? Tot i que hi ha productes que consumim i hàbits que tenim alguns de nosaltres que poden provar càncer (com ara el fumar), aquest sol tenir, principalment, un origen genètic, en concret, canvis genètics.

La patogènesi del càncer consta de sis capacitats determinades:

➤ *Alterar les senyals de proliferació:*

Generalment, les cèl·lules dels teixits sans controlen l'emissió de senyals que ordenen la producció de noves cèl·lules mitjançant la divisió cel·lular, mantenint així la homeòstasi normal del teixit i, paral·lelament la correcta estructura d'aquest. Per contra, les cèl·lules canceroses desregulen aquest mecanisme natural, els senyals habilitadors es transmeten, en

gran part, per factors de creixement que uneixen els receptors de superfície cel·lular, que normalment contenen dominis de *tirosina quinasa* intracel·lular. Aquests enzims procedeix a emetre senyals per vies de senyalització intracel·lulars ramificades que regulen la seva progressió el cicle cel·lular i el creixement cel·lular, o dit sinònimament, es comencen a duplicar incontroladament les cèl·lules; sovint aquests senyals influeixen en altres propietats biològiques cel·lulars, com la supervivència cel·lular i el metabolisme energètic.

➤ *Evitar supressors de creixement:*

Com hem mencionat anteriorment, el propi cos posseeix mecanismes de supressió del creixement anormal de les cèl·lules. Però de la mateixa manera, les cèl·lules afectades, han de tenir la capacitat d'influir negativament en la proliferació cel·lular. Els dos supressors de tumors prototípics són els retinoblastomes associats (RB) i les proteïnes TP53, controlant que la divisió cel·lular sigui correcta, i en cas de no ser-ho, activar el procés apoptòtic. La proteïna RB rep senyals de diverses fonts intra i extracel·lulars i, finalment, decideix si una cèl·lula pot continuar el seu cicle de creixement i divisió. Les cèl·lules canceroses amb errors en RB no realitzen aquest control, donant pas a una proliferació descontrolada de cèl·lules. Mentre aquest fenomen succeeix, la TP53 rep inputs d'estrès i anormalitat dels sensors funcionals del sistema intracel·lular de les cèl·lules i, depenent del mal causat, pot manar la detenció d'aquest creixement cel·lular irregular i tornar-lo a activar quan el procés es normalitzi o, fins i tot, si el dany és greu o irreparable, pot accionar el mecanisme d'apoptosi. Tot i que els efectes de la TP53 poden variar segons el tipus de cèl·lula, el nivell d'estrès al que estan sotmeses o el dany genòmic.

➤ *Resistir la mort cel·lular:*

L'activador apoptòtic que transporta senyals entre els reguladors i els efectors (maquinària apoptòtica) està controlat per els membres anti i proapoptòtics. Les proteïnes, per exemple, Bcl-2 (amb els seus semblants Bcl-XL, Bcl-w, etc.) són inhibidors apoptòtics. I actuen unint-se i suprimint, les dues proteïnes desencadenants proapoptòtiques: Bax i Bak, que es localitzen a la membrana externa mitocondrial. Quan els inhibidors les alliberen, aquestes creen proteïnes de senyalització proapoptòtiques (la més important, el citocrom c). Aquest últim, activa una cascada de caspasas que, a través de les seves activitats, indueixen múltiples canvis cel·lulars associats al programa apoptòtic. Paral·lelament, Bax i Bak interactuen amb les proteïnes Bcl-2; aquesta interacció produeix motius BH3, que interfereixen amb les proteïnes Bcl-2 antiapoptòtiques, estimulants dels membres proapoptòtics d'aquesta mateixa família.

De totes maneres, hi pot haver nombroses interferències i sensors anormals que donen lloc a la tumorigènesi. La més notable és el dany genètic dels sensors que funcionen amb el TP53. Aquest indueix l'apoptosi mitjançant regulant l'expressió les proteïnes Noxa i Puma BH3, fent-ho com a resposta a les ruptures d'ADN i altres danys cromosòmics. Alternativament, insuficients factors senyalitzadors de supervivència (per exemple, nivells inadequats d'interleucina-3 en limfòcits) poden provocar apoptosi a través d'una proteïna BH3 anomenada

Bim. Una altra condició que condueix a la mort cel·lular consisteix en la senyalització hiperactiva per part de certes oncoproteïnes, com Myc, que desencadena l'apoptosi. Les cèl·lules tumorals s'abasteixen de diferents estratègies per limitar o eludir l'apoptosi. La més més comuna és la pèrdua de funció supressora de tumors TP53. A més, els tumors poden aconseguir-ho, també, augmentant l'expressió de reguladors antiapoptòtics o de senyals de supervivència, i, contràriament, limitant els factors proapoptòtics. A més, s'ha descobert que les cèl·lules canceroses poden augmentar la seva vida ampliant el límit de la mort cel·lular programada.

➤ *Activar la immortalitat replicativa:*

Les cèl·lules del cos poden passar únicament per un nombre limitat de cicles de creixement i divisions. En concret aquestes limitacions s'atribueixen a: la senescència, un procés on la cèl·lula entra en un estat no proliferatiu; i la crisi, que provoca la mort cel·lular. Per tant, quan algunes cèl·lules es comencen a propagar, aquests cicles de divisió condueixen a la senescència, i aquelles cèl·lules que aconsegueixen eludir aquesta barrera, seran conduïdes a una fase de crisi, on la majoria de cèl·lules de la població són mortes. En rares ocasions, les cèl·lules surten d'aquestes "barreres" amb un potencial replicatiu il·limitat; aquesta transició s'anomena immortalització. Estudis recents (Blasco, 2005; Shay i Wright, 2000) indiquen que els telòmers³ estan implicats en la capacitat de proliferació il·limitada. Aquests es van reduint de forma progressiva en cèl·lules no immortalitzades propagades en cultiu, fent que poc a poc vagin perdent la capacitat de protegir els extrems d'ADN cromosòmics.

La longitud de l'ADN telomèric d'una cèl·lula determina quantes generacions de cèl·lules poden passar la seva descendència abans que els telòmers es degradin i hagin perdut les seves funcions de protecció, fet que provoca l'entrada a la crisi. D'altra banda, es troba la telomerasa (ADN polimerasa especialitzada que afegeix segments de repetició del telòmers als extrems de l'ADN telomèric), que està gairebé absent en cèl·lules no immortalitzades, però que sí que s'expressa significativament (~90%) en la gran majoria de cèl·lules immortalitzades. Amb l'ampliació d'ADN telomèric, la telomerasa aconsegueix contrarestar l'erosió dels telòmers. La telomerasa està relacionada amb la resistència a la inducció tant de la senescència com de l'apoptosi (o crisi); d'altra banda, l'absència d'aquesta condueix a la degradació dels telòmers i una activació d'aquestes barreres proliferatives.

Per concloure aquest *Hallmark*, podem dir que la senescència i la crisi estan estretament relacionades com a defenses anticancerígenes crucials que les nostres cèl·lules duen a terme per impedir el desplegament de clons de cèl·lules. L'eventual immortalització de cèl·lules (casos rars) que procedeixen a formar tumors s'ha atribuït a la seva capacitat de mantenir l'ADN telomèric amb longituds suficients perquè aquestes barreres no es desencadenin, aconseguida amb la regulació de l'expressió de la telomerasa. És a dir, l'escurçament dels

³ **Telòmers:** regions d'ADN no codificant, molt repetitives. La seva funció principal és proporcionar estabilitat estructural dels cromosomes en les cèl·lules eucariotes, la divisió cel·lular i el temps de vida de les estirps cel·lulars.

telòmers determina el limitat potencial replicatiu de les cèl·lules normals, i que ha de ser, per tant, superat per les cèl·lules canceroses.

➤ *Inducció de l'angiogènesi:*

Com hem vist amb anterioritat, els tumors creen un microambient, que els proporciona oxigen, nutrients i una capacitat per evacuar residus metabòlics i CO₂; i és explícitament la neovascularització associada al tumor (generada per angiogènesi) que proporciona aquestes habilitats.

En un ésser sa, l'angiogènesi s'activa (transitoriament), per exemple, per a la curació de ferides, el cicle reproductor femení, etc. Però en la progressió d'un tumor, aquest procés angiogènic sempre s'activa, fet que provoca l'activació de la vasculogènesi i crea nous vasos que ajuden a mantenir els creixements neoplàstics en expansió (Hanahan i Folkman, 1996).

Estudis recents (Baeriswyl i Christofori, 2009; Bergers i Benjamin, 2003) indiquen que aquest procés d'activació angiogènic està regit per factors compensatoris que o bé indueixen o bé s'oposen a l'angiogènesi. Alguns d'aquests reguladors són proteïnes de senyalització que s'uneixen a receptors de superfície cel·lulars (estimuladors o inhibidors), mostrats per cèl·lules endotelials⁴ vasculars. Més concretament, els prototips inductors i inhibidors angiogènics són el factor de creixement endotelial vascular-A (VEGF-A) i la trombospondina-1 (TSP-1) respectivament. El gen VEGF-A és el que codifica lligands⁵ que participen en el nou creixement dels vasos sanguinis durant el desenvolupament embrionari i postnatal, i també, en la supervivència homeostàtica de les cèl·lules endotelials, així com en casos fisiològics i/o patològics.

A més, hi ha altres senyals proangiogènics, com ara els factors de creixement dels fibroblasts (FGF), han estat relacionats (Baeriswyl i Christofori, 2009) amb el suport de l'angiogènesi del tumor quan la seva expressió està activada crònicament. D'altra banda, trobem el TSP-1, que s'uneix els receptors transmembrana mostrats per les cèl·lules endotelials, activant senyals supressors que poden contrarestar els estímuls proangiogènics. Aquests nous vasos sanguinis creats dins dels tumors mitjançant l'angiogènesi i una mescla desequilibrada de senyals proangiogènics generen neovascularitzacions, tumorals marcades per brots capil·lars precoços, ramificacions de vasos convulsionades i excessives, vasos engrandits i distorsionats, flux de sang erràtic, microhemorràgies, fugues i nivells anormals de proliferació i apoptosi de cèl·lules endotelials (Nagy et al., 2010; Baluk et al., 2005).

A diferència del que es creia fa anys, l'angiogènesi s'indueix en fases inicials del desenvolupament d'etapes de càncer invasor.

➤ *Activar invasió i metàstasi*

Cap al 2000, els mecanismes d'invasió i metàstasi eren un gran enigma. Tot i això, va quedar verificat que a mesura que els carcinomes derivats de teixits epitelials avancen fins a graus

⁴ **Cèl·lules endotelials:** tipus de cèl·lules que formen l'endoteli vascular, que és un epiteli d'una sola capa de cèl·lules que recobreix la capa interna dels vasos sanguinis i el cor.

⁵ **Lligands:** en un complex, grup d'ions o de molècules no-metàl·liques que envolten un ió metàl·lic central.

patològics més alts de malignitat (invasió local i metàstasi a distància), les cèl·lules canceroses associades desenvolupen, per norma general, alteracions en la seva forma, en la seva unió amb altres cèl·lules i a la matriu extracel·lular. L'alteració més caracteritzada és la pèrdua d'E-cadherina a les cèl·lules del carcinoma, aquesta és una molècula d'adhesió clau entre cèl·lula i cèl·lula. Al formar unions adherents amb cèl·lules epitelials, l'E-cadherina ajuda a tant a agrupar cèl·lules epitelials com a mantenir l'estabilitat d'aquestes. A més, es va establir (Berx i van Roy, 2009; Cavallaro i Christofori, 2004) que una major expressió d'E-cadherina és antagonista de la invasió i metàstasi, i que una menor expressió, per tant, potenciaria aquestes dues malignes característiques.

Addicionalment, l'expressió de certs gens que codifiquen altres molècules d'adhesió entre cèl·lula i cèl·lula, i cèl·lula i matriu extracel·lular es troba, per regla general, alterada en alguns carcinomes agressius, afavorint la citostasi⁶.

Per contra, molt sovint es regulen les molècules d'adhesió associades a les migracions cel·lulars produïdes durant l'embriogènesi i la inflamació. Per exemple, la N-cadherina, que normalment s'expressa en les neurones migratòries i cèl·lules mesenquimals⁷ durant l'organogènesi, es sol regular en moltes cèl·lules del carcinoma invasor.

Per tant, aquest guany i pèrdua d'aquestes proteïnes d'unió cèl·lula-cèl·lula/matriu extracel·lular, provoca a la cèl·lula afectada una manca de validació funcional.

El procés d'invasió i metàstasi s'ha classificat i esquematitzat en diversos estudis (Talmadge i Fidler, 2010; Fidler, 2003) com una seqüència de passos discrets. Aquesta representació/esquema preveu una successió de canvis biològics cel·lulars, començant per la invasió local, després la intravasació de cèl·lules canceroses a la sang i vasos limfàtics propers a la zona, el trànsit de cèl·lules canceroses pels sistemes limfàtics i hematògens, invasió de teixits llunyans, formació de petits nòduls de cèl·lules canceroses (micrometàstasi) i, finalment, el creixement de lesions micrometàstiques en tumors macroscòpics; aquest últim pas s'anomena "colonització".

És a dir, tal com hem vist, la investigació sobre aquest *Hallmark* s'ha accelerat i ha progressat dràsticament durant els últims anys, degut a les noves eines de recerca i models experimentals, i també, a mesura que es van identificar els gens reguladors crítics.

❖ *Possibles nous Hallmarks:*

Nous estudis publicats per *Cell*⁸ centrats en el càncer indiquen que aquesta malaltia podria tenir altres característiques, o *Hallmarks*. Aquestes noves investigacions creixents suggereixen que

⁶ **Citostasi:** estat calmat de creixement cel·lular, bloqueig de la mitosi i, fins i tot, de cèl·lules sanguínies.

⁷ **Cèl·lula mesenquimal:** les cèl·lules mare mesenquimals (CMM) són cèl·lules mare multipotents que es troben a la medul·la òssia i són importants per a fabricar i reparar teixit esquelètic, com el cartílag, l'os i el greix de la medul·la òssia.

⁸ *Cell* 144, March 4, 2011 a 2011 Elsevier Inc.

dues característiques distintives del càncer estan implicades en la patogènesi d'alguns (i potser tots) els càncers. La primera es tracta de la capacitat de modificar o reprogramar el metabolisme de la cèl·lula per tal que sigui més eficient en la proliferació neoplàstica. La segona, que permet que les cèl·lules canceroses puguin escapar de la destrucció immunològica (en concret dels limfòcits T i B, macròfags i cèl·lules assassines naturals). Com que aquestes dues noves capacitats no estan generalitzades ni completament valorades ni estudiades, s'identifiquen com a distintius emergents.

A més, dues característiques conseqüents de la neoplàsia faciliten l'adquisició de segments distintius i emergents. La inestabilitat genòmica (la mutabilitat) proporcionen a la cèl·lula alteracions genètiques que impulsen la progressió del tumor. La inflamació de cèl·lules immunes dissenyades per combatre infeccions i curar ferides poden, en canvi, donar lloc a un suport inadequat de múltiples capacitats distintives, manifestant les conseqüències de respostes inflamatòries que són molt útils pels tumors.

2.1.2. Estadiatge del càncer

Hi ha moltes maneres de classificar el càncer per tal de trobar la seva malignitat, estudiar el seu progrés i poder valorar el tractament més adient. Com hem dit, hi ha molts sistemes d'estadificació. Alguns són únicament per a càncers específics. Però la gran majoria de sistemes d'estadificació inclouen informació sobre la ubicació del tumor al cos, el tipus de cèl·lules d'aquest, la seva mida, si el càncer s'ha disseminat als ganglis limfàtics propers i/o si s'ha propagat a una part diferent del cos i el grau del tumor (aspecte anormal de les cèl·lules i la probabilitat que el tumor creixi i es dissemini).

Amb això, trobem el sistema TMN, el més utilitzat per a realitzar informes sobre el càncer en pacients. Aquest es basa en tres lletres, acompanyades per lletres i números que proporcionen més informació detallada sobre la malaltia:

- La “T” es refereix a la mida i extensió del tumor (principal).
 - TX: No es pot mesurar el tumor primari.
 - T0: No es pot trobar el tumor primari.
 - T1, T2, T3, T4: Fa referència a la mida i/o extensió del tumor. Com més gran sigui, major és el número que acompanya la T. Aquest apartat es pot dividir encara més per donar més detall (T3a, T2b, etc.).
- La “N” es refereix a l'extensió de càncer que s'ha disseminat als ganglis limfàtics propers.
 - NX: No es pot mesurar el càncer en els ganglis limfàtics propers.
 - N0: No hi ha càncer en els ganglis limfàtics propers.
 - N1, N2, N3: Es refereix al número i ubicació dels ganglis afectats. Mentre més gran sigui el número després de la N, més ganglis limfàtics estaran afectats.

- La “M” fa referència a si el càncer ha metastitzat.
 - MX: No es pot mesurar la metàstasi.
 - M0: El càncer no s’ha disseminat a altres parts del cos.
 - M1: El càncer s’ha disseminat a altres parts del cos.

El sistema TNM ajuda a descriure, com hem vist, el càncer d’una manera més precisa. Però per a la majoria de càncers, les combinacions del TNM s’agrupen i es classifiquen en cinc estadis més generals:

Estadi	Descripció
Estadi 0	Hi ha cèl·lules anormals presents, però aquestes no s’han disseminat a altres teixits. S’anomena també carcinoma in situ.
Estadi I, II i III	Hi ha càncer present. Com més gran és el nombre, major és el tumor i més s’ha estès.
Estadi IV	El càncer s’ha disseminat a altres parts del cos.

Taula 1: Estadiatge del càncer. Font: pròpia

Com és obvi, mentre més avançat sigui l’estadiatge més perillós és l’estat del càncer, i per tant, els tractaments variaran en funció de l’estat d’aquest, sent, generalment més agressius⁹ en estadis avançats i més “lleus” en estadis primaris. És per aquesta mateixa raó que és essencial una detecció precoç (precisament del que parlarem més endavant) per a un millor pronòstic.

2.2. Tipus de càncers de mama

Quan parlem de càncer de mama, és important deixar clar que els tumors poden aparèixer en qualsevol part de la mama, per tant, hi ha diferents tipus:

- *CDIS (Carcinoma ductal in situ)*: El carcinoma ductal in situ (CDIS) és el tipus més habitual de càncer de mama no invasiu. *Ductal* significa que aquest s’origina dins dels conductes de la llet. Amb *In situ* es refereix a que aquest no es mou del lloc original. El CDIS és no invasiu degut a que aquest no es propaga fora dels conductes làctics a altres teixits mamaris circumdants. El carcinoma ductal in situ no suposa un perill per a la salut, però el sí que pot augmentar el risc de desenvolupar un càncer de mama invasiu en un futur.

⁹ Òbviament, cada tractament difereix segons el tipus de càncer que pateix el pacient, l’estadiatge, l’edat, altres malalties presents, etc.

Quan ja s'ha patit un CDIS, hi ha major possibilitat de desenvolupar-ne un altre. La majoria de casos de recurrència es produeixen als 5 o 10 anys posteriors al diagnòstic inicial, tot i que el risc és menor del 30%.

- *CDI (Carcinoma ductal invasiu)*: A vegades anomenat també infiltrant, és un altre tipus de carcinoma originat als conductes làctics que implica que el càncer s'ha estès als teixits mamaris pròxims. Amb el pas del temps, el carcinoma ductal invasiu no tractat es pot estendre als ganglis limfàtics i possiblement a altres zones del cos. Aquest és el tipus més comú, al voltant del 80% dels casos de càncer de mama són carcinomes ductals invasius.
- *CLIS (Carcinoma lobular in situ)*: També s'anomena "neoplàsia lobular" (acumulació anormal de cèl·lules). Lobular significa que les cèl·lules anormals comencen a créixer als lòbuls, unes glàndules productores de llet. Generalment, les persones diagnosticades de CLIS solen tenir més d'un lòbul afectat. De nou, aquest no és invasiu, però un cop patit, suposa un augment de possibilitats de patir un càncer de mama de caire invasiu. Sol diagnosticar-se abans de la menopausa, la majoria de vegades entre els 40 i els 50 anys. Una curiositat és que el CLIS no provoca símptomes i no sol ser visible en una mamografia; per tant, sol passar in advertit.
- *CLI (Carcinoma lobular invasiu)*: Lobular significa que el càncer s'inicia en els lòbuls productors de llet. En conjunt, el "carcinoma lobular invasor" es refereix al càncer que ha travessat la paret del lòbul i que ha començat a envair els teixits de la mama. Amb el pas del temps, si no es tracta, un carcinoma lobular invasiu es pot estendre als ganglis i així com a altres zones del cos. Aquest és el segon tipus de càncer de mama més comú, després del CDI, tot i que sol presentar-se en dones majors de 55 anys.
- *Carcinoma tubular de la mama*: El carcinoma tubular de la mama és un subtipus atípic de CDI, representa al voltant d'un 1-2% de tots els casos de càncer de mama. En aquest, el tumor és normalment d'una mida reduïda i està format per cèl·lules de baix grau¹⁰ que constitueixen una forma de tub. És poc probable que el carcinoma tubular de la mama s'estengui fora del pit com fan altres tipus de càncer. Aquest fet vol dir que també és més fàcil de tractar. Segons els estudis, aquest sol presentar-se en dones (majoritàriament) d'entre 45 i 65-70 anys.
- *Carcinoma medul·lar de la mama*: El carcinoma medul·lar de la mama és un subtipus de carcinoma ductal invasiu poc freqüent que suposa aproximadament del 3 al 5% de

¹⁰ El "grau baix" es refereix a com semblen similars a les cèl·lules sanes normals i que tendeixen a créixer lentament.

tots els casos de càncer de mama. S'anomena carcinoma *medul·lar* perquè el tumor en si és una massa pulposa, tova i llisa que sembla una part del cervell coneguda com a bulb raquidi o medul·la. El carcinoma medul·lar pot aparèixer a qualsevol edat, però afecta generalment a dones de 45 a 55 anys i que, principalment, presenten una mutació del gen BRCA1.

- *Carcinoma mucinos de la mama*: Anomenat sovint *carcinoma col·loide*, és, de nou, un rar subtipus de CDI. El carcinoma mucós de la mama representa al voltant del 2-3% de tots els casos de càncer de mama. En aquest, el tumor es forma a partir de cèl·lules anormals que es troben en la superfície de les acumulacions de mucina. En el carcinoma mucinos, la mucositat envolta el tumor, convertint-se en una part rellevant per aquest. D'altra banda, és menys probable que el carcinoma mucós s'estengui a altres teixits, fet que indica que és més fàcil de tractar.
- *Carcinoma papil·lar de la mama*: Aquest tipus de càncer és atípic, representant menys de l'1% dels afectats de càncer de mama invasiu. En la majoria de diagnòstics d'aquest tipus de malaltia sol estar-hi present, de nou, el CDI. El carcinoma papil·lar invasiu sol presentar-se com un tumor amb les vores ben definides i amb un seguit de prolongacions en forma de dits. En la majoria dels casos, aquest tipus de tumors es diagnostiquen en dones grans després de la menopausa.
- *Carcinoma cribiforme de la mama*: En el carcinoma cribiforme invasiu, les cèl·lules canceroses s'expandeixen als teixits connectius mamaris, formant formacions entre els conductes i els lòbuls. L'adjectiu *cribiforme* li va ésser atribuït a causa de que a l'interior del tumor hi ha certs distintius entre les cèl·lules cancerígenes, donant-li una forma similar a un niu. El carcinoma invasiu de cribiforme és generalment de baix grau. En aproximadament un 5-6% dels casos de càncer de mama invasius, una part del tumor es pot considerar cribiforme. Aquesta afecció està, en alguns casos, acompanyada d'un CDIS cribiforme.
- *CME (Càncer de mama inflamatori)*: Aquest tipus de càncer és rar, però té un grau d'agressivitat alt. A diferència de la majoria d'altres tipus de càncer, aquest no s'inicia amb un embalum distintiu, sinó que la mama es comença a enrogir i a inflamar-se. El CME es multiplica i propaga en poc temps, i els símptomes poden agreujar-se en dies, o, fins i tot, hores. Aquest sol ser diagnosticat, normalment, al voltant dels 57 anys per a dones blanques i als 52 per a les dones afroamericanes (als EEUU).
- *Malaltia de Paget al mugró*: De nou, aquest tipus és una forma rara de càncer de mama en què les cèl·lules canceroses s'acumulen dins o al voltant del mugró. El càncer sol afectar

primer els conductes del mugró, i després es propaga a la superfície del mugró i l'areola. La malaltia de Paget del mugró representa menys del 5% de tots els casos de càncer de mama als Estats Units. El reconeixement dels símptomes és important, ja que més del 97% de les persones amb malaltia de Paget també tenen un altre tipus de càncer. Aquesta afectació s'origina, per norma general, a partir dels 50 anys.

- *Tumor fil·loides a la mama:* També anomenats *Citosarcoma fitiloquista*, són una afectació extremadament atípica de la mama, representant menys de l'1% de càncers de mama. *Fil·loide* fa referència al fet que les cèl·lules d'aquests tumors es multipliquen en un patró en forma de fulla. Aquest tipus de càncer sol créixer ràpidament, però no acostuma a propagar-se a teixits propers. Els tumors fil·loides poden aparèixer a qualsevol edat de la dona, però solen formar-se després dels 40 anys.
- *Càncer de mama recurrent i metastàsic:* El càncer de mama recurrent és el càncer de mama que es torna després del tractament inicial. Tot i que l'objectiu del tractament inicial és matar totes les cèl·lules canceroses, algunes poden “escapar-se” del tractament i sobreviure. Aquestes cèl·lules canceroses no detectades es multipliquen i es converteixen en càncer de mama recurrent. El càncer de mama recurrent pot aparèixer mesos o anys després del tractament inicial. El càncer pot tornar al mateix lloc que el càncer inicial (recurrencia local), o bé es pot estendre a altres parts del cos (recurrencia distant).

2.3. Epidemiologia del càncer de mama

El càncer de mama és un dels càncers més incidents en la nostra societat, trobant-se entre els 5 tipus més comuns en ambdós sexes, amb 1.671.149 afectats el 2012 (veure *Imatge 2*); 2.088.849 (11,6%) el 2018 a nivell mundial; i 26.370 afectats (dones) el 2017 a Espanya.



Imatge 2: Incidència estimada dels càncers més comuns al 2012. Font: GLOBOCAN (2012)

Com podem veure, hi ha hagut un augment en el nombre de pacients diagnosticats amb càncer, en concret des del 2007 al 2016, la incidència del càncer de mama invasiu va augmentar un 0,3% per any.

Als EEUU es preveu que per al 2020, hi haurà aproximadament 276,480 nous casos de càncer de mama invasius en dones; 2620 casos en homes; i també hi haurà 48530 casos estimats de CDIS. De la mà amb això es preveu que hi haurà aproximadament 42690 morts (42170 dones i 520 homes).

L'edat avançada i ser dona són els majors i principals factors de risc de càncer de mama. Altres factors associats a l'augment de risc de patir la malaltia inclouen l'augment de pes després dels 18 anys o l'obesitat; teràpies menopàusiques (amb estrògens i progestina); consum d'alcohol; i inactivitat física.

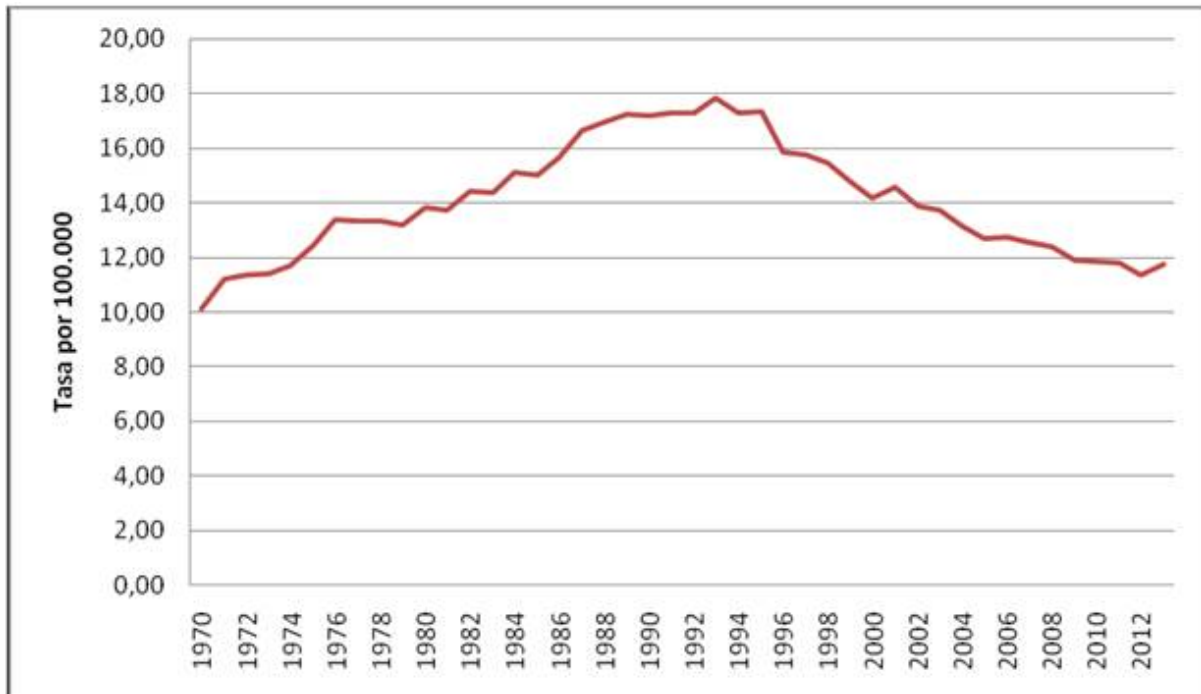
Altres factors immodificables que incrementen el risc és una història prèvia de càncer (tant en l'individu com a la família) de mama o d'ovaris; variacions genètiques en els gens supressors tumorals (BRCA1, BRCA2); certes condicions de pit; densitat elevada de teixit; una alta dosi de radiació al pit a curta edat; no tenir o tenir fills després dels 30 anys; i nivells alts d'hormones.

2.4. Cribratge poblacional

Com hem vist en l'apartat anterior, el càncer de mama és un dels més comuns a nivell mundial i el més freqüent entre les dones. A més, hem observat que sí que hi ha factors "activadors" que provoquen aquests càncers, com són el fumar i el beure alcohol, però n'hi ha d'altres que o bé no es poden controlar (com ara l'edat o modificacions genètiques) o que no es coneixen completament.

És per això que a partir dels anys 90 es va començar a instaurar un nou protocol sanitari anomenat cribratge poblacional o detecció precoç del càncer de mama¹¹. Perquè quan abans es diagnostiqui càncer de mama, millor, ja que com vàrem explicar a l'apartat 2.1.2. (Estadiatge del càncer), si aquesta malaltia és detecta en les seves fases inicials, és més fàcil trobar un tractament més terapèutic i menys agressiu. Degut a aquest cribratge, es calcula que en els últims anys l'índex de mortalitat per aquest tipus de càncer ha disminuït entre un 25% a un 35%, situant la supervivència al cap de cinc anys de la detecció en estats inicials al voltant del 85%.

¹¹ Aquest programa s'utilitza, també, per detectar altres tipus de càncers, com el de pròstata, per exemple; però en aquest apartat ens centrarem en el càncer de mama.



Imatge 3: Evolució de la mortalitat per càncer de mama al llarg dels anys. Font: GLOBOCAN (2018).

Com podem veure, les dades coincideixen amb l'apartat 2.2. (Epidemiologia del càncer de mama), on s'afirma que hi ha més casos (degut a les deteccions en estadis primaris del càncer) però molta menys mortalitat.

A Espanya, el procés funciona de la següent manera: a les dones d'entre 50 i 65 anys els hi són donades unes invitacions per participar en el Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama, on se'ls explica el procés i es detallen l'hora i el lloc reservats per a realitzar la prova. Aquesta prova es basa en la mamografia, que és bàsicament una radiografia de les mames però amb una dosi de radiació mínima. La mama es col·loca enmig de dues plaques que permeten una millor qualitat d'imatge (veure *Imatge 4*). Generalment es realitzen dues mamografies de cada pit.

Un cop realitzades, aquestes radiografies seran analitzades acuradament per un (o fins i tot, dos) radiòlegs, que acabaran verificant o refutant la presència de càncer.



Imatge 4: Il·lustració d'una mamografia, juntament amb una imatge real d'una mama afectada. Font: Terese Winslow LLC (2013).

2.5. El gangli sentinella

Un cop explicat més detalladament què és el càncer i com s'origina, ara haurem d'entendre un altre concepte molt important, i en el que es basa aquest treball: el gangli centinel·la.

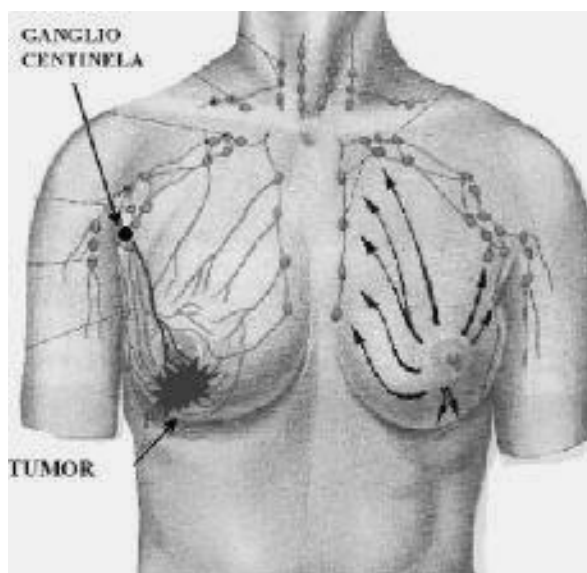
Com s'ha explicat anteriorment, un tumor cancerós busca expandir-se (fer metàstasi), i, generalment, aquest ho fa a través del sistema limfàtic. Les cèl·lules canceroses viatgen a través dels vasos limfàtics per arribar a altres parts del cos, per poder, així, reproduir-se.

Aquí és on entra en joc el terme del gangli sentinella. Es denomina com a gangli sentinella el primer gangli limfàtic que troben les cèl·lules tumorals a l'intentar disseminar-se a través del limfa.

Quan el gangli sentinella no presenta cèl·lules tumorals, poden dir que la resta de ganglis (de la zona) no presentaran afectació.

A la següent fotografia, la *Imatge 5*, es pot veure una representació de com el tumor intenta propagar-se a través del limfa arribant al gangli centinel·la:

En el cas del càncer de mama, el gangli sentinella es troba, per norma general, als ganglis limfàtics axil·lars degut a que aquests són els més propers al tumor.



Imatge 5: Il·lustració del gangli sentinella axil·lar en el càncer de mama. Font: Virginia Ruiz (2013).

3. ELS MÈTODES ESTÀNDARDS DE DETECCIÓ

3.1. La radiació

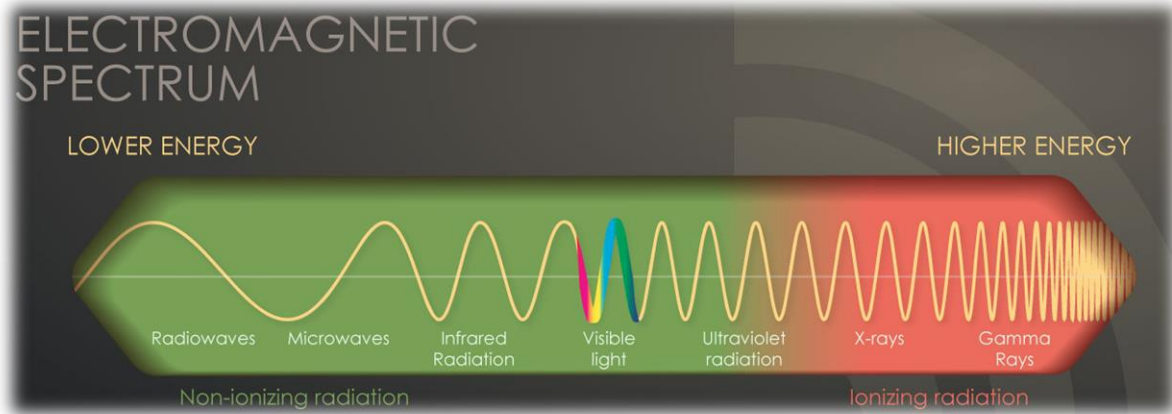
Per poder entendre el mètode estàndard de detecció del gangli centinel.la que emprà radiació, primer haurem de conèixer detalladament què és aquesta.

La radiació no és més que l'emissió d'energia que prové d'una font i que viatja a través de l'espai i més medís a través d'ones electromagnètiques, com ara raigs UV, raigs gamma, raigs X... (radiació electromagnètica) o partícules subatòmiques (radiació corpuscular). Aquesta energia prové d'àtoms inestables sotmesos a la desintegració radioactiva o pot ser, també, produïda per màquines i diversos aparells (com les radiografies).

3.1.1. Tipus de radiacions

Hi ha molts tipus de radiacions però aquestes es poden dividir en dos grans grups en l'espectre electromagnètic: les radiacions no ionitzants i les radiacions ionitzants.

A la *Imatge 6*, podem veure gràficament l'espectre electromagnètic, on es veuen clarament els dos tipus de radiacions amb llurs longitud d'ona.



Imatge 6: Representació de l'espectre electromagnètic. Font: Centers for Disease (Control and Prevention).

Les radiacions no ionitzants són aquelles ones o partícules que no tenen la capacitat de treure electrons d'altres àtoms que travessen, és a dir, no tenen prou freqüència/energia. Tot i això, poden encara provocar certs efectes negatius sobre la salut, especialment sobre la pell i els ulls ja que sí que tenen suficient energia per moure àtoms i/o fer-los vibrar.

Aquest tipus tenen una conseqüència tèrmica. És per això que el microones escalfa el menjar, per exemple.

Les radiacions ionitzants, d'altra banda, posseeixen una alta freqüència, això vol dir que tenen la suficient energia per extreure els electrons dels àtoms, ionitzen la matèria, per tant, són les més perilloses per a la salut dels humans i altres animals. Tot i ser més danyines, són les més utilitzades en la medicina, per exemple, els raigs X per realitzar radiografies i, també, relacionat amb aquest treball, per trobar ganglis centinela per detectar el càncer de mama.

3.1.1.1. Tipus de partícules ionitzants i els seus efectes sobre la salut

- *Partícules α (alfa)*: són nuclis completament ionitzats amb càrrega positiva, ja que no tenen una capa d'electrons al voltant seu. Aquests nuclis són tan inestables que sovint es desintegren, deixant anar parells de protons i neutrons. Aquesta partícula emesa té una gran energia, però en canvi, són tan pesades que interaccionen amb altres partícules del medi on es troben, esgotant aquesta energia en distàncies curtes, reduint, de la mateixa manera, la seva capacitat de penetració en altres materials, teixits, etc.

Els efectes sobre la salut humana, depenen, òbviament, a la durada de la exposició a aquest tipus de partícules. De totes maneres, com ja s'ha mencionat aquestes gasten energia quasi instantàniament, per tant, és difícil que penetrin, fins i tot, la capa més externa de la pell. D'altra banda, si ingerim o inhem les partícules alfa i entren a l'interior del nostre cos, sí que poden ser molt perilloses ja que al ser tan pesades, grans i energètiques els primers instants, poden alliberar tota la seva energia sobre una(es)

cèl·lula(es), el que condueix a la possibilitat de que hi hagi una afectació al DNA, trencant-lo o produint una mutació.

- *Partícules β (beta)*: són partícules més petites i ràpides que les alfa, amb una càrrega elèctrica negativa, són electrons i positrons que són emesos des del nucli d'un àtom durant la desintegració radioactiva beta.

Les partícules beta són més penetrants que les alfa. Tot i això, són menys danyines i perilloses per als teixits vius i DNA ja que les ionitzacions que realitzen són més espaiades. Al ser més petites i ràpides, viatgen molt més temps en l'aire que les alfa. Algunes partícules beta són capaces de penetrar en teixits com la pell i causar cremades de pell.

- *Raigs γ (gamma)*: són paquets d'energia anomenats fotons sense massa, són únicament energia. Són similars als raigs de llum visible, però amb molta més potència. Aquests solen ser emesos al mateix temps amb partícules alfa i beta durant la desintegració radioactiva.

Aquests raigs poden penetrar fàcilment en quasi qualsevol material, farien falta varis centímetres d'un material com el plom per parar-los. Per tant, aquests rajos poden travessar completament el cos humà, podent provocant ionitzacions que danyen els teixits i l'ADN al passar.

- *Raigs X*: són similars als raigs γ tot i que amb menys energia. Tenen les mateixes propietats bàsiques, però el que els diferencia és el seu origen, són creats a diferents parts d'un àtom, els gamma es produeixen al nucli, mentre que els X, a les capes externes d'aquest.

A diari els raigs X són utilitzats en la medicina per obtenir fotografies detallades dels ossos i teixits tous del cos. Les radiografies són la font més extensa d'exposició a la radiació produïda per l'home.

3.1.2. El comptador Geiger

Un comptador Geiger o, també anomenat dosímetre, és un aparell que permet mesurar les radiacions ionitzants (partícules α i β i rajos γ i X) d'un material o un lloc.

Depenent del tipus de radiacions ionitzants en forma de *partícules* que es vulguin mesurar, hi ha diferents estils de tubs a utilitzar:

- Tub de paret prima per a la detecció de radiacions de baixa energia. Anomenat Geiger-Müller (en honor als seus creadors).
- Tub de paret gruixuda per a radiacions d'alta energia.

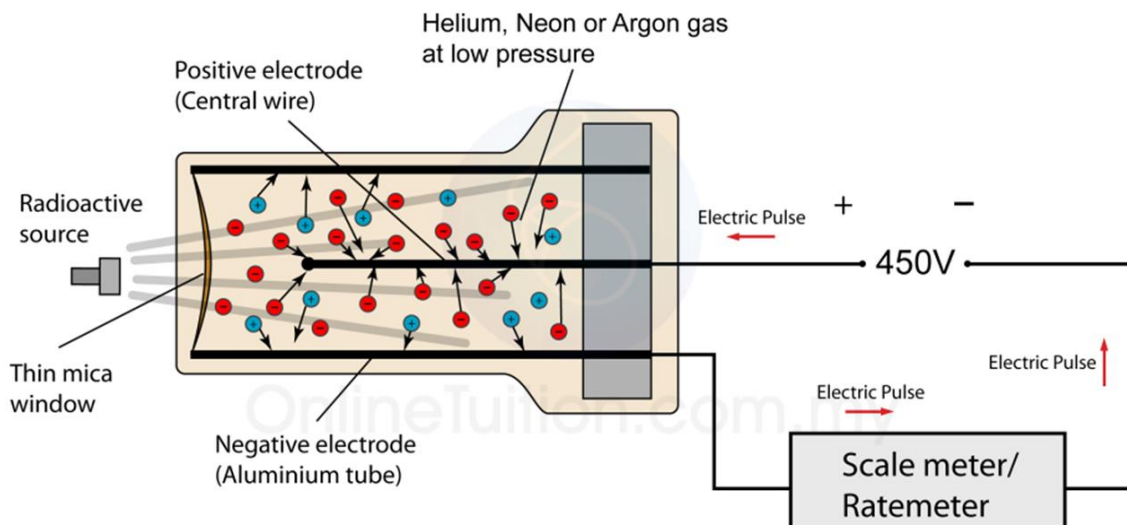
- Tubs revestits de bor (per l'interior) per detectar neutrons.

El més utilitzat és el Geiger-Müller, aquest funciona de la següent manera:

Cada vegada que un ió, un electró/positró (que pot provenir tant d'un àtom en desintegració com un material ionitzat) entra per la finestreta i ionitza el gas estable dins del cilindre, el fort camp elèctric creat pels elèctrodes del tub accelera els ions i els electrons guarden prou energia per ionitzar molècules de gas addicionals i creen una allau de ionitzacions, l'anomenat efecte Townsend.

Com que el cable que travessa el tub té càrrega positiva, atrau tots els electrons creats, que són de càrrega negativa, el contacte entre aquests crea pulsacions elèctriques, que passen al comptador, que controla aquestes pulsacions i calcula el nombre de partícules que han incidit en el tub.

A la següent il.lustració, la *Imatge 7*, es pot veure gràficament el funcionament del tub Geiger-Müller:



Imatge 7: Representació gràfica del funcionament del tub Geiger-Müller. Font: Symphysiscs.

D'altra banda, si el que es desitja mesurar són les radiacions gamma i X, els tubs no tenen finestres, ja que aquestes radiacions són fotons (no tenen massa), per tant, no tenen la mateixa interacció amb partícules del medi que els altres tipus de radiacions i la interacció de ionització depèn d'un tipus material del tub i de gas específics.

3.2. Els mètodes estàndards de detecció

En el cas que s'hagi detectat un tumor o bé mitjançant una mamografia o per palpació, el pacient s'haurà de sotmetre a unes noves proves per verificar o refutar la metastasi del tumor a

altres teixits. Això es fa, per norma general, observant els ganglis propers (axil·lars) amb una ecografia, on s'observarà la seva mida, la seva forma i la seva densitat.

En els casos en què aquesta prova ecogràfica resulti en un resultat de metastasi negativa, el pacient s'haurà de sotmetre a una última prova, ja que en certs casos les ecografies no proporcionen un diagnòstic completament exacte.

El mètode de detecció del gangli sentinella més utilitzat implica l'ús de radioisòtops, en concret, l'isòmer nuclear del Tecneci, el Tecneci-99 o ^{99m}Tc . Aquest metall de transició de massa atòmica 43, més concretament el seu isòmer, és de molt curta vida i emet radiació gamma. El ^{99}Tc s'utilitza en molts camps, especialment en el de la medicina per a realitzar proves diagnòstiques, i s'estima que el 80% dels camps de la medicina nuclear l'empren.

S'adapta molt bé al seu ús degut a que emet rajos gamma, com hem dit, que poden ser fàcilment detectables amb una energia de 140 keV, amb un període de semidesintegració de ~6 hores.

El mode d'ús d'aquesta tècnica és el següent: un especialista, en concret un radiòleg, injecta el radiotraçador on es troba localitzat el tumor. El tecneci-99 s'incorpora eventualment a un anticòs monoclonal¹², una proteïna del sistema immunitari que és capaç d'unir-se a cèl·lules canceroses. A continuació, el traçador seguirà la via de drenatge del tumor cap als ganglis limfàtics més propers. Poques hores després de la injecció, s'estudiaran les possibles concentracions altes d'aquesta substància, mitjançant un comptador Geiger, fet que indicaria que el tumor s'ha estès a un(s) gangli(s) sentinell(es) propers.

Aquest procés de marcatge radioactiu és el més comú ja que té a favor seu una llarga experiència i una alta taxa de detecció però té diversos inconvenients que cal conèixer:

- *Raons de seguretat:* com hem vist amb anterioritat, aquest mètode empra radiacions, fet que ocasiona problemes de seguretat com ara l'exposició a radiació per part dels pacients, clínics i entorn. A més, produeix un major cost i esforç en seguretat i gestió dels residus.
- Un altre inconvenient és la curta vida mitja del traçador. Degut a això s'ha de planificar detalladament el moment d'administració i la quantitat de radiotraçador injectat al pacient. A més, davant qualsevol imprevist, és necessari reprogramar la injecció del ^{99m}Tc .
- *Problemes logístics:* és necessari un gran esforç organitzatiu amb el Servei de Medicina Nuclear, ja que requereix que els pacients s'hagin de desplaçar a un hospital amb SMM per l'administració d'un radiotraçador, degut a que aquest procediment és duu a terme per un especialista. Un altre problema és la dificultat de cirurgies els dilluns o després de festius.

¹² **Anticòs monoclonal:** és un tipus d'anticòs produït per un sol clon de limfòcits B.

Un altre procediment utilitzat és el de detecció del gangli sentinella mitjançant blau de metilè (clorur de metiltionina), un colorant orgànic. Igual que la tècnica anterior, la substància colorant s'administra a la zona del tumor, i, en el cas que el tumor s'hagi estès al o als ganglis limfàtics propers, aquesta substància causarà una tinció que es podrà apreciar, en la majoria dels casos, a simple vista.

Aquest procediment, en canvi, presenta menys inconvenients tant per raons de seguretat, ja que no s'utilitzen materials que puguin posar en risc ni al pacient, al sanitari ni a l'entorn; com logístiques, ja que és relativament més fàcil de planificar i organitzar el procediment.

4. EL MÈTODE SENTIMAG® I SIENNA+®

Per norma general, el tractament del càncer de mama en fases primàries impliquen l'extirpació i posterior anàlisi (biòpsia selectiva) del gangli sentinella. Aquest mètode serveix per localitzar i identificar aquells ganglis limfàtics afectats amb major precisió, facilitant al sanitari determinar l'estadi del tumor per poder, així, prendre decisions per al tractament postquirúrgic.

A l'apartat anterior hem vist que el mètode utilitzat habitualment en la detecció del gangli sentinella utilitza radioisòtops. D'altra banda, el sistema SentiMag® i Sienna+® s'abasteix de camps magnètics segurs, fet que suprimeix els inconvenients relacionats amb la vida mitja i disponibilitat del radioisòtop, problemes de seguretat i qualitat de vida del pacient.

Aquest sistema innovador està format per dues parts principals: la sonda SentiMag® i el traçador Sienna+®. El traçador s'administrarà al teixit intersticial on es localitza el tumor per poder obtenir una senyal prou forta com per a poder ser rastrejada. A continuació, l'especialista utilitzarà la sonda SentiMag® per a localitzar el gangli sentinella i determinar si el tumor s'ha estès o no.

Aquest mètode és una tecnologia de punta que posseeix molts punts a favor i pocs desavantatges:

- No hi ha problemes relacionats amb la radioactivitat
- El facultatiu té control total sobre el procediment
- Els índexs de detecció i localització són molt elevats, és per això que és diu que és "ultrasensible"
- Els materials són fàcilment transportables, i en el cas del traçador, té una vida mitja llarga
- Permet la realització d'aquest procediment a qualsevol hospital per part de personal qualificat
- El sistema SentiMag® i Sienna+® està certificat i validat per la CE

4.1. Sienna+®

El traçador Sienna+® és una substància marronosa de partícules d'òxid de ferro superparamagnètic (nanopartícules) amb recobriment orgànic, amb una mida de ~60nm (similar a un radiotraçador). Aquest traçador magnètic és completament segur, fàcil d'utilitzar i emmagatzemar i posseeix una llarga vida útil. A més, degut a la seva coloració fosca, el traçador es pot detectar tant magnètica com visualment.

El motiu perquè s'utilitzen aquestes nanopartícules magnètiques resideix en la seva mida, ja que tenen una dimensió comparable a una entitat biològica, atorgant-li la capacitat d'interactuar i aproximar-se a altres entitats com són una cèl·lula, un virus, una proteïna, etc. Les nanopartícules estan generalment compostes per un nucli d'òxid de ferro (veure *Imatge 8*), però degut a la seva superfície, aquestes es solen recobrir amb certs materials (in)orgànics per tal de millorar la biocompatibilitat del producte i que funcioni correctament amb diversos materials com ara enzims, anticossos o medicaments perquè realitzin la seva funció específica. És a dir, el nucli d'òxid de ferro presenta un comportament superparamagnètic mentre que el recobriment té grups funcionals específics.



Imatge 8: Representació gràfica d'una nanopartícula. Font: pròpia.

Sienna+® posseeix diferents avantatges que converteixen aquest sistema en l'ideal:

- És un mètode relativament fàcil d'utilitzar, controlar i emmagatzemar. A més, resulta més còmode per als especialistes ja que no s'empren traçadors radioactius
- La localització i del gangli sentinella és més ràpida que amb els mètodes alternatius, degut a que en aproximadament uns 20 minuts després de la injecció¹³ ja es pot començar a rastrejar
- La mida de la partícula és òptim per a la seva filtració i retenció al gangli sentinella

¹³ El temps pot variar en funció de l'edat del pacient, la mida de la mama i/o el pes.

- Seguretat del pacient provada. Ja que és una substància aquosa no tòxica que és metabolitzada pel propi organisme de forma natural
- Certificat CE com a dispositiu mèdic de classe IIa (Directiva Producte Sanitari 93/42/EEC)¹⁴



Imatge 9: Fotografia de la suspensió Sienna+. Font: Sysmex.

4.2. SentiMag®

La detecció del gangli sentinella mitjançant SentiMag® és basada en proximitat, i per tant, és ultrasensible i fàcil d'utilitzar un cop es té pràctica. A més, la sensibilitat de l'aparell es pot ajustar en tres nivells des del panell de control frontal.

Aquest instrument es regeix pel principi de susceptometria magnètica, una constant de proporcionalitat que indica el grau de sensibilitat a la magnetització¹⁵ d'un material influenciat per un camp magnètic. Per tant, SentiMag® crea un camp magnètic altern que magnetitza transitòriament les partícules d'òxid de ferro del traçador. Aquest camp magnètic és absorbit per les partícules magnetitzades de Sienna+®, que llavors emeten un camp magnètic sincrònic detectat, posteriorment per la sonda de SentiMag®. És a dir, detecta bàsicament, les firmes magnètiques (alteracions del camp magnètic) que generen les partícules Sienna+®, que permet, posteriorment, identificar la concentració de partícules en un gangli i quantificar el nivell de senyal. Veure **Annex 1** per a una representació gràfica del funcionament de detecció.

¹⁴ **Certificat CE:** És un informe que aprova i verifica la presència dels requisits i essencials mínims d'un producte per tal de ser comercialitzat a la Unió Europea. Més informació pot ser trobada a <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:es:PDF>

¹⁵ **Magnetització:** la imantació o magnetització és la comunicació entre les propietats d'un imà a un metall o a una altra substància.



Imatge 10: La sonda SentiMag®. Font: Sysmex.

Així, les característiques principals de SentiMag® són:

- Detecció per proximitat per a una localització precisa dels ganglis per a la seva escissió (100µg de ferro a 3 cm de distància)
- Pot ésser utilitzat tant abans com després de la incisió
- Mode d'ús similar als sistemes estàndards
- Gran pantalla digital de fàcil lectura
- Fàcil d'utilitzar després d'un breu període de pràctica
- Recent aprovació per part de la FDA

4.3. Evidència clínica

L'objectiu dels següents estudis era establir la no-inferioritat estadística entre el sistema SentiMag-Sienna+ y la combinació ^{99m}Tc/Tinció Blava per a la detecció del gangli sentinella.

- *Estudi UK/NL - Douek et al. (2014); 7 centres, 160 pacients:*

Un total de 160 dones amb càncer de mama amb cita per a la biòpsia del gangli sentinella, amb resultats (tant clínics com radiològics) de gangli negatiu, foren reclutades per 7 centres diferents a Gran Bretanya i els Països Baixos per provar l'efectivitat i realitzar una comparació entre els dos mètodes.

Es realitzaren un total de 170 biòpsies de gangli sentinella a 161 pacients, però 1 pacient fou exclòs, deixant 160 pacients per analitzar. L'índex d'identificació fou d'un 95.0% (152 de 160) amb la tècnica estàndard i 94.4% (151 de 160) amb la tècnica magnètica (0.6% de diferència).

Del 22% (35 de 160) de pacients amb implicacions de ganglis, 16% (25 de 160) tenia, al menys, 1 macrometàstasi, i 6% (10 de 160) tenia al menys una micrometàstasi. Un altre 2.5% (4 de 160) tenia cèl·lules tumorals aïllades. De 404 ganglis limfàtics extrets, 297 (74%) eren vertaders ganglis sentinella. La taxa de recuperació de ganglis limfàtics era de 2.5 ganglis per pacient de mitjana, 1.9 ganglis per pacient amb el mètode estàndard, i 2.0 ganglis per pacient amb la tècnica magnètica.

- *Estudi Central-European - Thill et al. (2014); 4 centres, 150 pacients:*

En aquest estudi es detectaren 291 ganglis sentinella en 150 pacients de sexe femení utilitzant ^{99m}Tc i SentiMag®. L'índex d'identificació fou de 97.3% (146 de 150) per al mètode amb radioisòtops i 98.0% (147 de 150) per la tècnica magnètica. La mitja d'extracció de ganglis fou de 1.8 ganglis (rang: 1-9 ganglis) amb ^{99m}Tc i 1.9 (rang: 1-9 ganglis) amb SentiMag®, per tant, la taxa de detecció nodal fou de 91.8% (267 de 291) pel radioisòtop i de 97.3% (283 de 291) pel sistema magnètic.

A 34 pacients els hi foren confirmats la malignitat (45 ganglis provats malignes), per tant, l'índex de detecció de malignitat per pacient fou del 91.2% (31 de 34) amb el tecneci i 97.1% (33 de 34) amb la tècnica magnètica i de 91.1% (41 de 45 amb ^{99m}Tc) i 95.6% (43 de 45 amb SentiMag®) per nòdul limfàtic.

- *Estudi Vall d'Hebrón - Rubio et al. (2014); 1 centre, 120 pacients¹⁶:*

La taxa de detecció del Tc 99 fou del 95.7% (113 de 118) i 98.3% (116 de 118) amb SentiMag®. La concordança per pacient entre les dues tècniques fou d'un 98.2%. El gangli sentinella fou positiu al 30% (36) dels pacients; i d'aquests, 32 foren detectats per ambdós tècniques. Així, el nombre de ganglis pel tecneci fou d'1.9 i 2.21 per la tècnica magnètica.

- *Estudi IMAGINE - Piñero et al. (2015); 9 centres, 181 pacients:*

En aquest estudi dut a terme des de Novembre del 2013 fins a Juny del 2014, 181 pacients foren reclutades per a realitzar aquesta recerca i 321 ganglis foren extrets i analitzats. A nivell de pacient, la taxa de detecció ex-vivo fou de 97.8% (177 de 181) pel SentiMag® i 98.3% (178 de 181) pel mètode radioactiu, per tant, els dos mètodes tingueren una concordança de 99.4%. Els percentatges transcutanis i intraoperatoris foren 95.5% (172 de 181) contra 97.2% (175 de 181), i 97.2% (175 de 181) contra 97.8% (177 de 181) per la tècnica magnètica i el radioisòtop respectivament. A nivell ganglionar, l'intraoperatori i l'ex-vivo la taxa de detecció fou de 92.5% (297 de 321) vs 89.3% (286 de 321) i 91.0% (292 de 321) vs 86.3% (277 de 321) pel SentiMag® i el Tc 99 respectivament.

En tots aquests casos, la no inferioritat de Sienna+® fou analitzada amb un marge d'error definit de 5%.

¹⁶ En aquest estudi, dos dels 120 pacients no varen drenar els traçadors amb cap de les dues tècniques, per tant, les dades es basen en 118 pacients.

- *Estudi ITA - Ghilli et al. (2014); 8 centres, 193 pacients:*

Aquest estudi consistí de 193 dones afectades per carcinoma de pit amb punció ganglionar inicial negativa. La concordança per pacients entre la tècnica amb radioisòtops i amb SentiMag® fou de 97.9%. La taxa de detecció per pacient fou de 99.0% (191 de 193) pel ^{99m}Tc i de 97.9% pel SentiMag®.

- *Estudi FRA - Houpeau et al. (2013); 4 centres, 108 pacients:*

Els resultats estan basats en 108 pacients. La taxa d'identificació per Sienna+ fou de 97.2% (92.1-99.4) i 95.4% (89.5-98.5) per a la tècnica estàndard. Això vol dir que una mitja de 2.1 ganglis sentinella per pacients foren extrets. La concordança fou de 99% (94.7-100) i de 97.4% (94.1-99.2) a nivell ganglionar. Quaranta-sis pacients (43.4%) tingueren implicacions nodals. D'aquests ganglis sentinella implicats, la taxa de concordança fou de 97.7% (88.0-99.9) per pacient i de 98.1% (90.1-100.0) per gangli.

- *Metaanàlisi USA - Teshome et al. (2015); 5 estudis, 804 pacients:*

Es van realitzar 5 estudis diferents per realitzar una comparació entre el mètode tradicional amb la tècnica magnètica per determinar l'igual eficiència dels dos procediments. Es van reclutar 804 pacients i s'extirparen 1683 ganglis sentinella. De nou la no inferioritat es va calcular amb un marge de 5%.

- *Estudi nòrdic - Karakatsanis et al. (2016); 7 centres, 206 pacients:*

En aquest estudi, un total de 206 pacients amb càncer en estadis primaris foren reclutats. A més, es realitzà un seguiment i documentació de la coloració de la mama després del procediment amb SentiMag®. Els índexs de detecció foren similars: 97.1% per a la tècnica amb radiotraçador i 97.6% amb el mètode magnètic. A nivell nodal, de 91.3% pel tecneci i 93.3% amb SPIO. La concordança entre els mètodes fou consistentment alta (98% per pacient i 95.9%) per gangli. La decoloració de la mama fou present en el 35.5% dels pacients postoperativament. Aquesta tinció desapareix lentament i és encara detectable en el 8.6% dels pacients després de 15 mesos.

A partir de les dades anteriors, obtenim la següent taula (veure **Annex 2** per una gràfica comparativa més visual):

Autors	Pacients	Taxa de detecció radioisòtop	Taxa de detecció Sienna+®	Concor-dança	Concordança de malignitat	Promig ganglis sentinella detectats amb radioisòtop	Promig ganglis sentinella detectats amb Sienna+®
Douek et al.	160	95,0%	94,4%	96,1%	97,1%	2,0	2,1

Thill et al.	150	97,3%	98,0%	99,3%	100%	1,8	1,9
Rubio et al.	120	94,2%	96,7%	98,2%	97,0%	2,0	2,3
Piñero et al.	181	98,3%	97,8%	99,4%	98,1%	1,6	1,6
Ghilli et al.	193	99,0%	97,9%	97,9%	94,7%	1,9	1,9
Houpeau et al.	108	95,4%	97,2%	99,0%	97,7%	1,9	2,0
Teshome et al.	804	97,0%	97,0%	96,9%	---	---	---
Karakatsanis et al.	206	97,1%	97,6%	98,0%	98,1%	1,8	1,9

Taula 2: Comparativa entre la detecció amb tecneci i òxid de ferro. Font: pròpia

Tal i com podem veure a la taula, els estudis mostren que la tècnica SentiMag® no és inferior a la tècnica estàndard i la taxa de detecció del gangli sentinella és igual (i en alguns casos superior) a la obtinguda mitjançant l'ús de radiotracadors.

5. METODOLOGIA

5.1. Extracció de massa tumoral i possible gangli sentinella

Quan es detecta un tumor en la mama d'un/a pacient, una cita és immediatament programada per a la posterior l'extracció i anàlisi d'aquest, així com per determinar si hi ha metàstasi ganglionar o no.

Una de les proves investigatòries primàries que es realitzen abans de l'extirpació del càncer per determinar una possible metàstasi ganglionar, és una punció al gangli limfàtic més proper anomenada cilindre: una agulla buida que permet extreure el teixit tal i com es troba disposat naturalment.

Aquesta mostra, com que s'ha d'analitzar ràpidament, es passa per una empremta, una solució de formol per eliminar els greixos i fixar els teixits, i finalment es tinta lleugerament. A continuació es disposa en una plaqueta i s'observa a nivell cel·lular sota un microscopi. Aquí, l'anatomopatòleg buscarà indicis de presència de cèl·lules canceroses observant l'estructura

del teixit. Com s'ha explicat anteriorment en el treball, el càncer es caracteritza per un creixement anormal i desorganitzat de cèl·lules al cos; per tant, l'especialista analitza el pleomorfisme cel·lular¹⁷ per trobar neoplàsies malignes.

En el cas que hi hagi presència de cèl·lules afectades per càncer¹⁸ en el cilindre, immediatament es notificarà al cirurgià, que procedirà amb una limfadenectomia¹⁹ i tots els ganglis propers seran remoguts; en aquest cas, els axil·lars, juntament amb el tumor pel seu posterior anàlisi.

Si en aquesta primera prova histològica s'obté un resultat negatiu per a metastasi ganglionar, una nova cita serà programada per a realitzar el mètode SentiMag®.

El mètode magnètic té un mode d'ús molt semblant al radioisòtop:

- Un cop el pacient hagi estat portat a quiròfan i la posterior cirurgia estigui preparada, l'especialista mesurarà aproximadament 2 ml de dissolució Sienna+® i s'injectarà al pacient (~20 minuts abans d'utilitzar el detector de camps magnètics) a la zona on es troba el tumor de manera subcutània en el teixit intersticial subareolar²⁰.



Imatge 11: Marcador Sienna+® (injecció d'aproximadament 2 ml dissolts). Font: Servei de Patologia Mamària de l'Hospital de Palamós.

- A continuació es realitzarà la preparació del pacient: se li subministrarà anestèsia²¹; se'l posarà en una posició còmoda per a l'especialista en patologia mamària i se li realitzarà un massatge durant aproximadament cinc minuts perquè el traçador segueixi la via de drenatge cap al(s) gangli(s) sentinella(es) més proper(s) amb major rapidesa.

¹⁷ **Pleomorfisme:** és un terme utilitzat en histologia i citopatologia per descriure la variabilitat en la mida, la forma i la tinció de les cèl·lules i / o els seus nuclis. Diversos determinants clau de la mida de les cèl·lules i del nucli, s'alteren habitualment en els tumors.

¹⁸ És important deixar clar que si en aquesta primera prova ja hi ha presència de cèl·lules canceroses, el terme de "gangli sentinella" ja no és utilitzat.

¹⁹ **Linfadenectomia:** procés quirúrgic pel qual s'extreuen tots els ganglis limfàtics d'una zona determinada.

²⁰ **Teixit intersticial subareolar:** aquest és un tipus de teixit adipós (format per greixos) que es troba a la part lateral i superior del mugró mamari. Veure **Annex 3** per a una recreació de limfografia de la mama.

²¹ L'anestèsia pot ésser administrada o bé abans o després de la injecció. A més, aquesta pot ser local o general, depenent de les preferències del pacient/professional.



Imatge 12: Professional realitzant un massatge per ajudar al traçador a seguir les vies limfàtiques fins al gangli sentinella.
Font: Servei de Patologia Mamària de l'Hospital de Palamós.

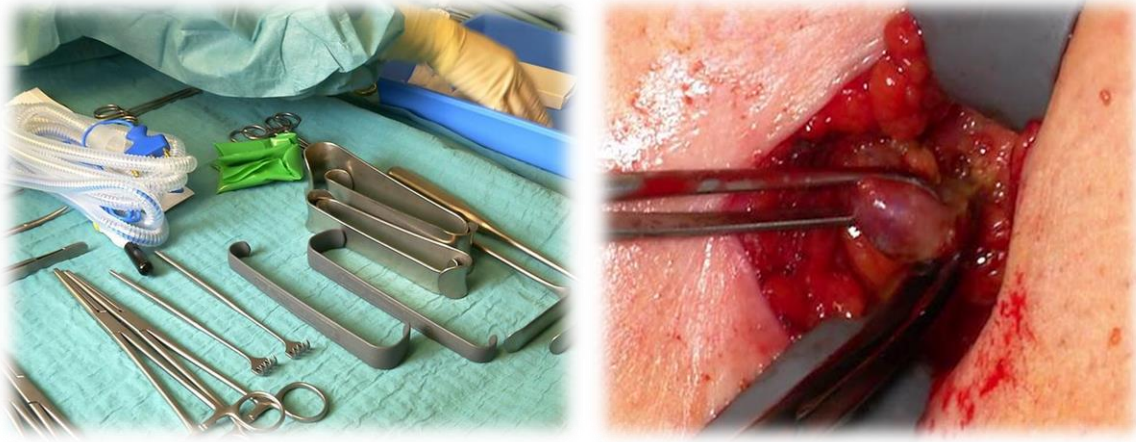
- Passats els cinc minuts de massatge al pacient, es procedirà a detectar les alteracions del camp magnètic generat per les partícules d'òxid de ferro superparamagnètiques (que conté Sienna+®) mitjançant la sonda SentiMag®. El que fan els ganglis limfàtics és actuar de filtre, atrapant físicament i concentrant les partícules de Sienna+®. Per tant, el que es fa és, tal i com es va explicar en profunditat a l'apartat 4.2, cercar i detectar altes concentracions d'alteracions magnètiques produïdes pel traçador per poder trobar el punt on es troba el gangli sentinella.



Imatge 13: Professional cercant les alteracions/firmes magnètiques ajudant-se de la pantalla digital de la sonda, que quantifica els valors. Font: Servei de Patologia Mamària de l'Hospital de Palamós.

- Un cop el gangli sentinella (o ganglis sentinelles) han estat localitzats, el cirurgià especialista realitzarà una incisió (veure *Imatge 15*) utilitzant material quirúrgic

específic de plàstic²² (ja que el metall pot interferir en el correcte funcionament de l'equip SentiMag®) i procedirà a localitzar la glàndula limfàtica marcada.



Imatges 14 i 15: La primera imatge ens mostra el material quirúrgic utilitzat en el procediment. La segona exposa la incisió realitzada amb el gangli sentinella essent extirpat. Font: Servei de Patologia Mamària de l'Hospital de Palamós.

- Un cop el gangli sentinella ha estat localitzat, aquest serà remogut per escissió²³ i enviat directament al laboratori, on s'analitzarà al moment i es donarà un diagnòstic provisional.



Imatge 16: Gangli sentinella extirpat amb coloració marronosa degut a les partícules d'òxid de ferro. Font: Servei de Patologia Mamària de l'Hospital de Palamós.

Igual que amb el cilindre, el gangli passarà pel primer dels dos processos de preparació de la mostra (ja que s'ha de donar un diagnòstic ràpidament perquè aquest anàlisi es realitza immediatament després de la cirurgia): serà tallat per la meitat, dividint-lo en dues parts. A més, serà passat per una premsa amb formol (per fixar el teixit i eliminar lípids). Després

²² Tot el material quirúrgic necessari (en aquest cas: bisturís, pinces i separadors de Deaver), juntament amb la sonda SentiMag® i el traçador Sienna+® són proporcionats pel seu fabricant i distribuïdor: Sysmex.

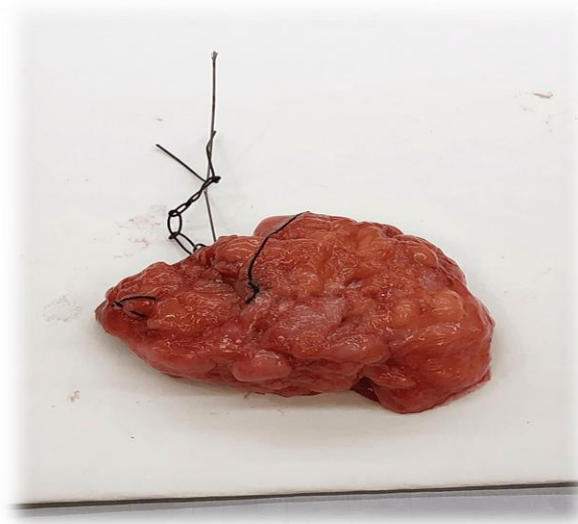
²³ **Escissió:** separació de les dues peces del teixit. En aquest cas, del gangli limfàtic amb els seus respectius vasos limfàtics.

s'afegiran unes gotes de tint provisional (Hematoxilina-eosina) i finalment es plasmarà el teixit a la plaqueta de vidre per poder ésser observat correctament sota el microscopi.

De nou, l'anatomopatòleg buscarà indicis de metàstasi ganglionar basant-se en l'estructura dels teixits. Si es troba una metàstasi superior a 2 mm de grandària, es notificarà al cirurgià perquè procedeixi amb una limfadenectomia. Si la metàstasi es menor a la mida anterior, o no es troben cèl·lules canceroses al(s) gangli(s) sentinella(es), no es realitzarà buidatge ganglionar.

El gangli o ganglis sentinelles extrets passaran per un segon procediment de preparació (veure apartat 5.3) per a un anàlisi més exhaustiu per a un diagnòstic fiable. Però de nou, si es detecta una metàstasi superior a 2 mm en el segon anàlisi, el/la pacient haurà de sotmetre's a una limfadenectomia per disminuir el risc d'expansió del càncer.

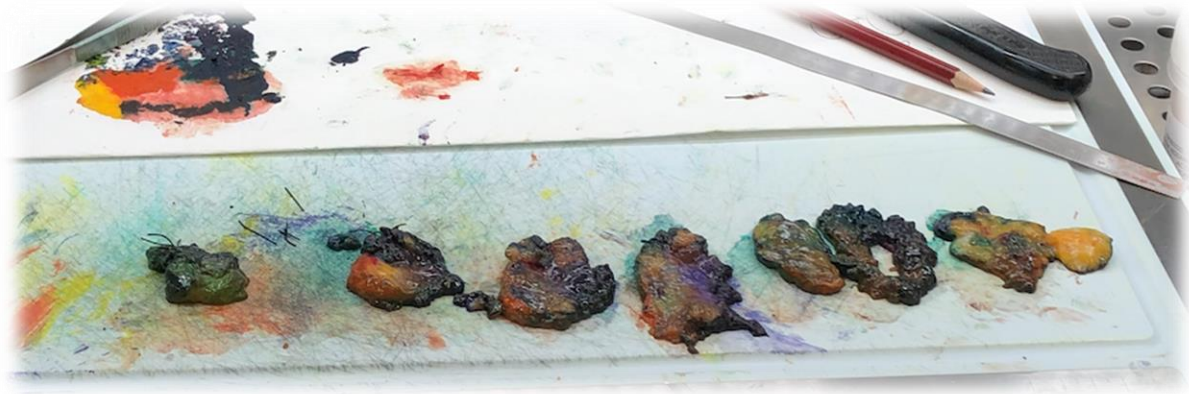
En aquesta mateixa intervenció, el cirurgià localitzarà el càncer i el marcarà amb un "arpó" perquè sigui, així, més fàcil de trobar al laboratori, fent el procés molt més eficient. De la mateixa manera, el professional extirparà el càncer juntament amb teixit que es troba adjunt a aquest per tal d'assegurar-se que no hi ha hagut filtració a estructures properes.



Imatge 17: Massa tumoral marcada per un arpó per localitzar el càncer. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

A continuació, aquesta massa tumoral serà pintada externament amb un pinzell, on cada color representarà la posició (com veurem més endavant en l'apartat 5.3) i, tallat verticalment en llesques mitjançant un bisturí. Posteriorment, l'especialista localitzarà el teixit cancerós per palpació seguint uns criteris que veurem més endavant.

Aquest anatomopatòleg, amb l'ajuda d'un segon especialista, determinarà si el càncer es troba molt proper al marge (apropant-se a la capa exterior de la massa retirada). Si és així, es demanarà al cirurgià que amplii els marges extraient més teixit de la mama per assegurar-se, així, que no hi ha hagut cap filtració de cèl·lules tumorals.



Imatge 18: Massa que incorpora el tumor pintada i tallada verticalment. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

5.2. Preparació de la mostra

A l'apartat anterior hem explicat que les mostres de teixit (tant dels ganglis com la de la massa tumoral) passen per uns processos per poder ser analitzats en detall sota el microscopi posteriorment. Ara ens endinsarem en el procés de preparació de les mostres.

Quan una mostra arriba al laboratori, aquesta ha de ser disseccionada²⁴ (per poder accedir al teixit intern) de manera regular. A continuació, s'ha de fixar el teixit i eliminar substàncies innecessàries que podrien afectar en el diagnòstic.

L'objectiu de la fixació és preservar les cèl·lules i components interns, evitant la degradació del teixit. El fixador del qual ja hem parlat amb anterioritat és el formaldehid (CH₂O), un aldehid gasós que es dissol en aigua a una concentració d'entre el 37 i el 40%, conegut generalment com a Formol. Aquesta dissolució de formol indueix canvis físics, creant ponts intra²⁵ i intermoleculars²⁶. D'aquesta manera queden fixades les estructures cel·lulars, evitant la seva degradació. La immersió ha de ser com a màxim 30 minuts després de l'extracció.

- *El gangli sentinella:*

En el cas del cilindre i el gangli sentinella, quan arriben per primer cop al laboratori, es mantenen aproximadament 5 minuts a la dissolució de formol (en el cas del gangli, aquest ha d'haver estat disseccionat abans per no malbaratar tota la mostra; veure *Imatge 19*). Quan es treuen, es tinten amb Hematoxilina-eosina, es col·loquen a les plaquetes de vidre i s'observen directament sota el microscopi. Aquest procés és molt menys exhaustiu degut a que s'ha d'obtenir un diagnòstic provisional en poc temps²⁷.

²⁴ Segons el tipus de teixit pot ser una dissecció vertical, horitzontal o ambdós alhora.

²⁵ **Pont intramolecular:** unions covalents que mantenen junts els àtoms dins d'una molècula.

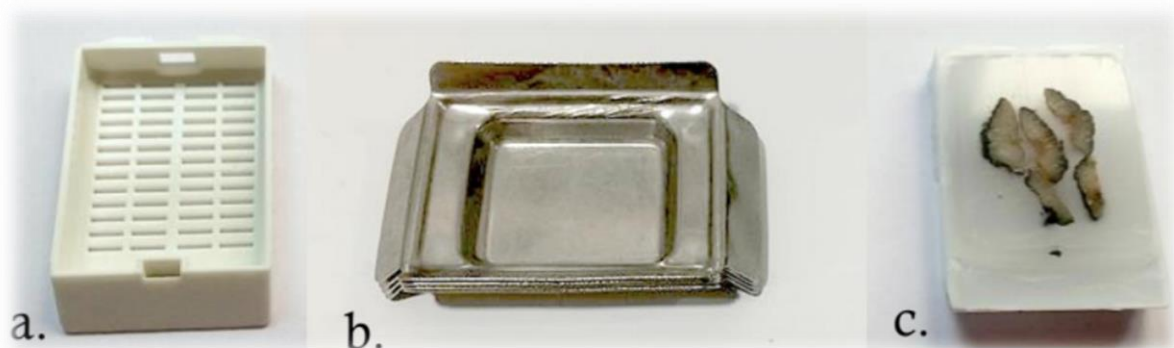
²⁶ **Pont intermolecular:** unions covalents que mantenen l'estructura entre molècules.

²⁷ Recordem que el pacient està encara a quiròfan mentre es realitza aquest primer diagnòstic.



Imatge 19: Gangli sentinella disseccionat. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

Un cop aquests primers diagnòstics han estat realitzats, les mostres de gangli sentinella restants sí que passaran per un procés més elaborat de preparació: es dipositen en unes càpsules i es submergeixen al voltant de 40 minuts en dissolucions de formol per acabar de fixar l'estructura. A continuació, les mostres de teixit seran tractades amb un mètode anomenat *inclusió*. La inclusió és un procés que serveix per endurir el teixit mitjançant altres substàncies, fent que aquests es solidifiquin, en aquest cas, per refredament. Aquestes substàncies no afecten a les estructures ni característiques del teixit. La substància utilitzada en aquest cas és la parafina²⁸. Com que la parafina no és miscible en H₂O i els teixits de la mostra contenen aigua, s'ha de reemplaçar l'aigua per un solvent orgànic. Per fer-ho es deshidrata el teixit en alcohols de diferent grau (fins a grau 100). Per tant, abans d'ajuntar la mostra amb la parafina, aquesta s'ha de barrejar amb el xilè. Finalment, el teixit es passa a la parafina líquida i es deixa solidificar dins un bloc o càpsula.



Imatge 20: Càpsula on es disposa la mostra (a), bloc on es posarà la mostra de teixit juntament amb la parafina (b), parafina solidificada amb la mostra adherida (c). Font: Ariadna Viñas Jurado (2015).

²⁸ **Parafina:** substància líquida quan es troba entre 40 i 70 graus celsius. Té un aspecte cerós i està formada per un conjunt d'hidrocarburs saturats.

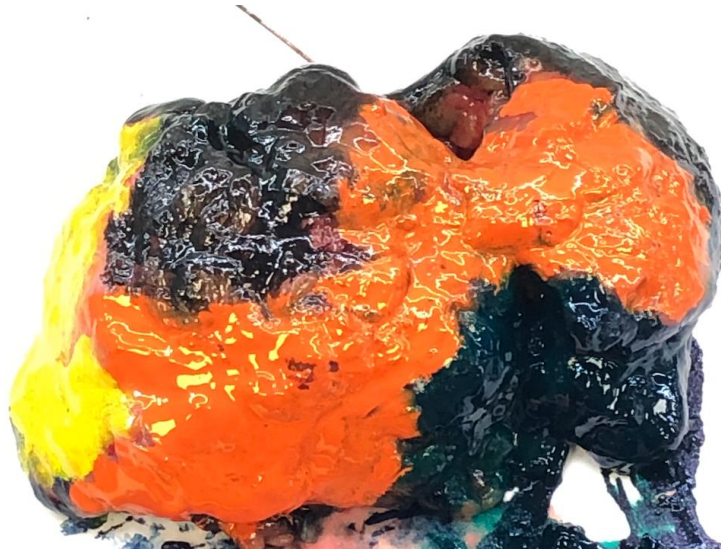
Un cop la inclusió ha estat realitzada, s'utilitza una màquina anomenada micròtom que serveix per tallar les mostres en talls molt prims (cada 4 mm) i regulars; per poder, així, estudiar el gangli totalment i arribar a un diagnòstic exacte.

Tot seguit, els talls es col·loquen sobre el portaobjectes seguint un ordre. Seguidament, la mostra es desparafina (veure **Annex 4**) per poder ser tenyida amb hematoxilina-eosina (veure **Annex 5**), es munta el portaobjectes i s'analitza, finalment, sota el microscopi.

- *La massa tumoral:*

El procés de preparació de la massa tumoral és exactament el mateix amb el que es procedeix amb els ganglis amb una única diferència: es realitza una identificació dels marges quirúrgics. Identificar els marges d'una peça quirúrgica ajuda a la seva posterior valoració i aporta una informació molt valuosa en processos neoplàstics. A més, facilita la comunicació entre el cirurgià i l'anatomopatòleg per identificar la orientació d'aquests marges.

A l'Hospital de Palamós, s'empra la famosa "tinta xinesa", ja que és molt visible tant a nivell microscòpic com macroscòpic i l'especialista pot saber en tot moment quin marge està afectat o lliure de neoplàsia. A més, la tinta xinesa és insoluble en H₂O resisteix els processos als quals es sotmeten els teixits.



Imatge 21: Massa tumoral amb els marges marcats amb tinta xinesa. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

Veure **Annex 6** pels significats específics de cada color.

5.3. Observació

Un cop la mostra es troba sota el microscopi, l'anatomopatòleg haurà de determinar si hi ha cap patologia present en el teixit. Com s'ha mencionat anteriorment, el primer que es fa és observar l'arquitectura de la mostra, i valorar si presenta cap anomalia.

5.3.1. El microscopi

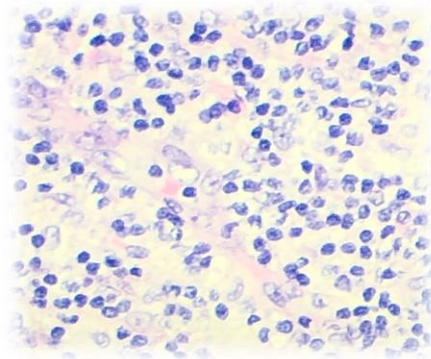
En el cas del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós, el microscopi utilitzat és l'anomenat Olympus model BX43 amb graduació manual. Aquest aparell posseeix diferents lents que van des dels 10 augments fins als 60, permetent observar detalladament tot tipus de mostres a nivell cel·lular. A més, té una lluminositat equivalent a la d'una làmpada halògena de 30 W; aquest LED proporciona una temperatura del color uniforme a qualsevol nivell de brillantor amb una vida útil estimada de 20000 hores.



Imatges 22 i 23: El microscopi Olympus BX43 (fotografia superior), juntament amb una fotografia del mecanisme de graduació manual (inferior). Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

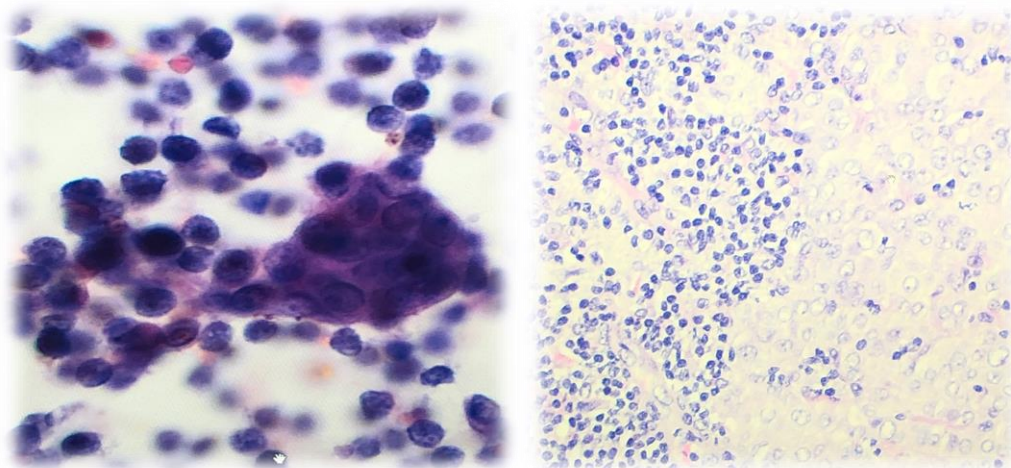
5.3.2. Observació del gangli limfàtic

Enfocant-nos en els teixits ganglionars, trobem bàsicament limfòcits i macròfags. Una mostra de gangli limfàtic sana presenta una estructura regular, on totes les cèl·lules presenten la mateixa forma, es mostra un nucli regular i una membrana plasmàtica ben delimitada (més petita en el cas dels limfòcits), veure *Imatge 24*.



Imatge 24: Teixit ganglionar sa. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

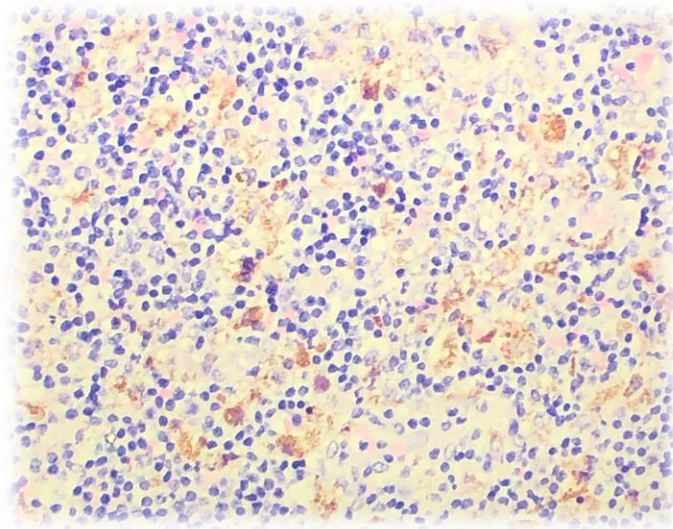
Però en canvi, les cèl·lules canceroses són tot el contrari: perden les estructures normals pròpies de les cèl·lules, presentant canvis en la forma, mostrant-se molt més irregulars; tenen un nucli molt gran en comparació amb el citoplasma i, a més, poden detectar-se masses cel·lulars desorganitzades degut a la descontrolada proliferació d'aquestes (hiperplàsia) i un augment de cèl·lules immadures que reemplacen les madures (displàsia).



Imatges 25 i 26: la primera imatge mostra una agrupació de cèl·lules tumorals. La segona mostra la comparativa entre teixit sa (esquerra) i teixit afectat pel càncer (dreta). Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

Un aspecte a tenir en compte és que els macròfags són molt semblants a les cèl·lules canceroses. Però una de les grans diferències és que aquests no s'agrupen exageradament tal i com fan les cèl·lules afectades. A més, una gran quantitat dels macròfags es mostren amb una

coloració marronosa degut a les partícules d'òxid de ferro del traçador Sienna+®. Veure *Imatge 27*.

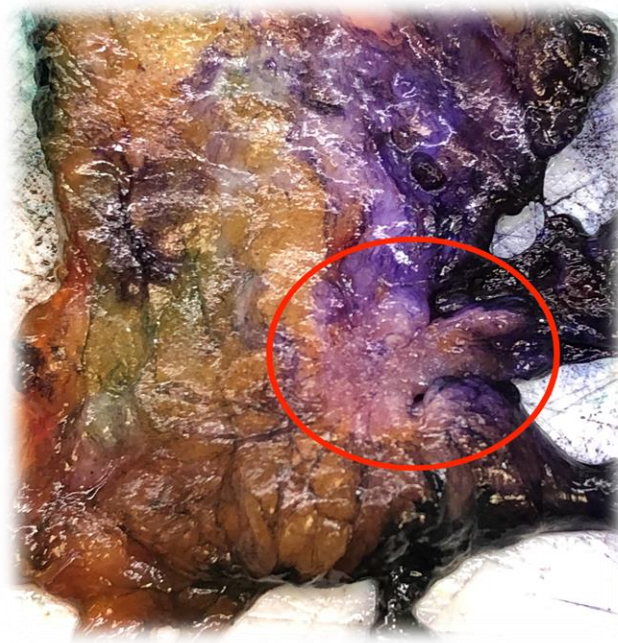


Imatge 27: Les cèl·lules amb coloració marró són els macròfags que han absorbit les partícules de Sienna+® al ser detectades com a patògens. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

5.3.3. Estudi macro i microscòpic de la massa tumoral

Com hem vist en l'apartat 5.1, un cop el tumor ha estat tintat, aquest serà tallat de manera vertical en peces regulars. A continuació, l'especialista intentarà localitzar l'origen del càncer mitjançant la palpació i l'observació macroscòpica del teixit.

El càncer és la reproducció descontrolada de cèl·lules. Com a conseqüència, aquestes solen formar masses o agrupacions de cèl·lules, augmentant la densitat (duresa) del teixit. Per tant, l'anatomopatòleg haurà de cercar les zones amb una duresa diferent a la de la resta del teixit. A més, aquesta zona afectada pot presentar una coloració lleugerament diferent que la resta de la peça. Veure *Imatge 28*.

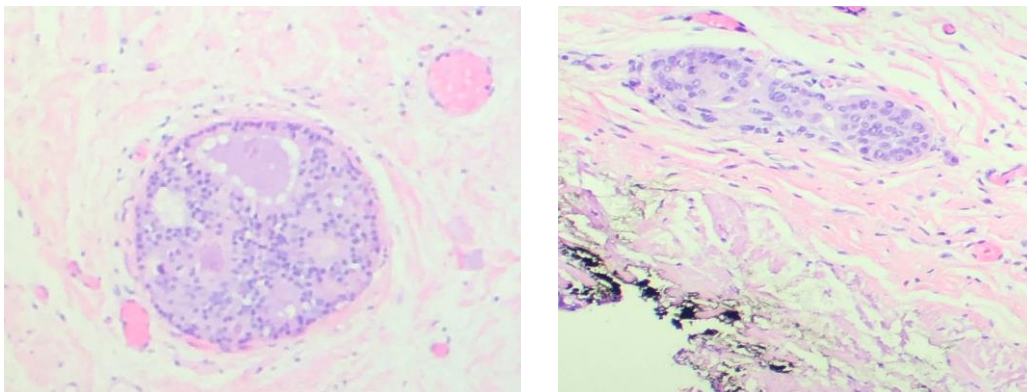


Imatge 28: Càncer primari encerclat en vermell. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

La *Imatge 28* pertany a la massa tumoral que vàrem identificar. En aquest cas, el càncer tenia unes dimensions de 13x14x10 mm, situat molt a prop del marge postero-superior. Fet pel qual l'anatomopatòleg notificà al cirurgià que una ampliació de buidatge de teixit era necessària.

A nivell microscòpic, un cop s'ha determinat si hi ha metàstasi ganglionar, es procedirà amb l'anàlisi del teixit cancerós. L'especialista haurà de determinar el tipus de càncer observant el teixit en conjunt i valorar la posició en la que es troba per acabar decidint si és infiltrant o *in situ* (a més de conèixer quin dels tipus de càncer de mama exposats a l'apartat 2.2 es tracta).

A les següents imatges es poden observar dos tipus de carcinomes lobulars *in situ*:



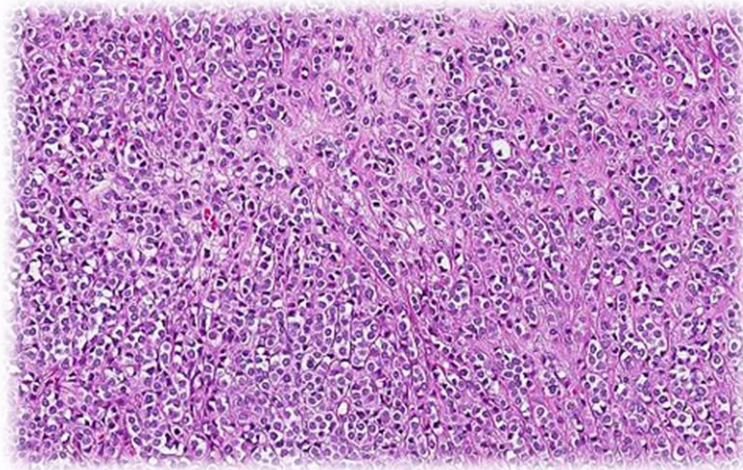
Imatges 29 i 30: Carcinomes lobulars *in situ*. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

En les dues imatges anteriors podem veure el teixit que confecciona la massa tumoral extreta. En els dos casos que vam poder observar a laboratori es tractava d'un carcinoma lobular *in situ*,

ja que com es pot apreciar, el càncer encara no s'ha filtrat ni estès cap a teixits propers, ja que simplement es troba dins del lòbul mamari.

A la segona imatge, la *Imatge 30*, podem apreciar com un dels lòbuls afectats es troba molt proper a un marge quirúrgic.

Per determinar si es tracta d'un carcinoma infiltrant, el professional s'haurà de fixar, principalment en l'estructura completament desorganitzada del teixit. Generalment, quan es tracta d'un cas infiltrant, es pot observar com el càncer forma unes "branques" (tal i com es pot veure en la *Imatge 31*) que s'expandeixen més enllà del lloc d'origen, envaint altres teixits circumdants.



Imatge 31: Carcinoma lobular infiltrant. Font: DrDoubleB (2010).

En el cas que l'anatomopatòleg no pugui determinar el tipus de càncer que s'està analitzant, haurà d'emprar una tècnica alternativa per poder assolir un diagnòstic: la immunohistoquímica²⁹.

5.4. Enquestes

Per poder arribar a un veredict final més fiable, es van realitzar dos tipus d'enquestes: una dirigida a professionals de la salut i l'altra a pacients de càncer de mama.

A l'enquesta dirigida cap als professionals (veure **Annex 7** per l'enquesta completa), se'ls preguntava si havien utilitzat un dels dos mètodes de detecció primaris, i per tant, si es

²⁹ **Immunohistoquímica:** és un conjunt de tècniques que permeten detectar cers components cel·lulars i extracel·lulars (antígens) a partir d'anticossos marcats i altres sistemes de detecció enzimàtics. Aquests anticossos s'uneixen a uns antigens determinats, i com es troben marcats, poden generar una reacció visible. Tant en el servei d'anatomia patològica de la Clínica Girona com el de l'Hospital de Palamós, s'utilitza la tècnica d'immunoperoxidasa. La peroxidasa és un enzim catalitzador que realitza reaccions redox, utilitzant el peròxid com a oxidant, i una substància reductora oxidada pel peròxid. Font: Ariadna Viñas Jurado (2015).

dedicaven a la patologia mamària. Una petita valoració personal els hi fou demanada per obtenir una nota del 0 al 10 de cada sistema emprat. A més, per poder endinsar-nos més en la comparativa, se'ls preguntà sobre els avantatges i inconvenient de cada tècnica en concret, on se'ls hi donaren diferents opcions i n'havien de marcar dues. Posteriorment, els professionals van haver de decidir el mètode que utilitzarien si tinguessin la possibilitat d'escollir-ne un. Finalment, per poder determinar un possible impacte negatiu del SARS-CoV-2 en el procés de detecció, se'ls preguntà si les noves i sobtades mesures de seguretat envers el COVID-19 han influït en la realització del procediment.

L'enquesta cap als pacients (veure **Annex 8** per a l'enquesta completa) fou orientada per poder valorar el grau de comoditat del pacient abans i després de l'operació. Se'ls hi va demanar determinar el procediment el qual els hi fou aplicat. Si el pacient va respondre que se li aplicà el mètode magnètic, es procedí amb unes preguntes de caire subjectiu, com ara si va patir una tinció mamària postoperatòria.

Si es procedí amb el sistema amb 99mTc, es preguntà als pacients si el trasllat a Girona per realitzar l'administració del radiotraçador fou un inconvenient, i també si haguessin preferit no haver-se hagut de desplaçar.

Independement del mètode utilitzat, se'ls demanà si la injecció pre-operatòria fou dolorosa; juntament amb una valoració general (del 0 al 10) del mètode el qual els hi fou practicat.

6. RESULTATS

6.1. Resultats al laboratori

El dia 20 d'agost de 2020, a l'Hospital de Palamós, hi havien tres operacions programades per a la detecció del gangli sentinella mitjançant partícules superparamagnètiques.

En tots tres procediments es van detectar tres ganglis sentinella (un per a cada pacient). Per tant, la taxa de detecció del gangli sentinella mitjançant la tècnica magnètica fou d'un 100% (3 de 3).

Però en canvi, d'aquests tres nòduls, únicament 1 fou positiu en malignitat, és a dir, en metàstasi (en aquest cas menor a 2 mm): la taxa de malignitat d'aquests ganglis sentinella fou del 33.33% (1 de 3), amb una detecció d'aquesta del 100% (1 de 1).

Si ens hi fixem, aquestes dades (taxa de detecció del gangli sentinella i taxa de detecció de malignitat) concorden precisament amb les de la taula comparativa de l'apartat 4.3.

6.2. Resultats de les enquestes

La primera enquesta (de nou, veure **Annex 7**) fou presentada a 12 professionals³⁰. D'aquests 12, el 91.7% (11 de 12) es dediquen específicament a patologia mamària.

El 91.7% d'aquests professionals (11 de 12) han utilitzat el mètode de detecció del gangli sentinella amb radioisòtop. Però en canvi, únicament el 33.3% (4 de 12) han fet ús del mètode amb partícules paramagnètiques d'òxid de ferro.

El 100% (4 de 4) dels especialistes en SentiMag® marcaren com un dels dos avantatges més remarcables l'administració del traçador pel mateix professional que intervindrà al pacient. El 75% (3 de 4), marcaren com a segon punt positiu més rellevant, la tinció marronosa dels ganglis i vies limfàtiques per les quals drenen les partícules d'òxid de ferro. El 25% restant (1 de 4) respongué que és el total maneig per part del cirurgià de mama de la sonda magnètica un dels aspectes a favor més notables.

En quant als inconvenients del mètode, el 100% (4 de 4) afirmà que l'inconvenient més important d'aquest mètode és la dificultat de maneig de la sonda (ja que té un diàmetre més gran que la gammasonda). El 75% (3 de 4) marcà la tinció visual de la mama (postoperatòria) com a dificultat. Finalment, un 25% (1 de 4) cregué que no disposar d'una limfografia prèvia a la intervenció per poder localitzar els ganglis limfàtics és un inconvenient remarcable.

Pel que fa a les virtuts del sistema radioactiu, el 63.6% (7 de 11) marcà la disposició d'una limfografia preoperatòria com a punt favorable. Un 54.5% (6 de 11) respongué que l'eficàcia i validesa a l'hora de detectar els ganglis sentinella és un avantatge remarcable. Un altre 54.6% (6 de 11) cregué que són els anys d'experiència, i com d'estesa es troba aquesta tècnica. Finalment, un 36.4% (4 de 11) afirmà que un dels punts positius d'aquesta tècnica és el fàcil maneig de la gammasonda (posseint un diàmetre inferior a la sonda SentiMag®).

Sobre els inconvenients, un 63.6% (7 de 11) afirmà que són els problemes logístics i administratius uns dels majors inconvenients d'aquesta tècnica. A continuació, un 45.5% (5 de 11) cregué que un dels desavantatges principals és, també, la dependència de l'equip de medicina nuclear. Un 36.45% (4 de 11) marcà com a punt negatiu la radioactivitat del mètode. Per acabar, un 27.3% (3 de 11) defensà que un inconvenient important és la curta vida del traçador.

Als professionals que havien operat prèviament amb el sistema que empra ^{99m}Tc se'ls preguntà sobre què canviarien d'aquest mètode. De 8 respostes totals, un significatiu 50% creia que seria preferible poder realitzar la injecció del traçador al mateix centre de l'operació, i que l'especialista tingui control sobre la gammasonda.

³⁰ Nombre prou elevat tenint en compte que no a tots els hospitals es realitzen deteccions de ganglis sentinella; i l'equip que realitza el procediment està format d'entre 2 a 4 persones.

A més, es preguntà als especialistes si el COVID ha tingut un impacte negatiu en l'execució d'ambdós tècniques. El 41.67% (5 de 12) afirmà que les noves restriccions de seguretat envers el SARS-CoV-2 no han afectat al procediment del sistema magnètic. Un 25% (3 de 12) explicà que, a la tècnica radioactiva, sí que ha afectat degut a una disminució de personal (tant de cirurgians, metges de medicina nuclear) i de limfografies. Finalment, un 8.33% (1 de 12) afirmà que el sistema radioactiu no s'ha vist afectat.

A continuació, se'ls donà la possibilitat d'escollir entre els dos mètodes: un 58.3% (7 de 12) trià el mètode amb 99mTc i el 41.7% restant (5 de 12) va preferir el SentiMag®.

Per acabar, dels 4 professionals que han utilitzat la tècnica magnètica, 3 d'ells van valorar aquest sistema amb un 9 sobre 10, mentre que el restant li atorgà un 10 sobre 10.

En canvi, a la tècnica amb 99mTc, un 54.5% (6 de 11) la valorà amb un 9 (sobre 10); un 27.3% (3 de 11) amb un 10; i finalment, un set i un vuit respectivament.

D'aquí obtenim una mitja de 9.25 sobre 10 per a SentiMag® envers un 9 sobre 10 per al radioisòtop.

La segona enquesta, dirigida als pacients, obtingué únicament 4 respostes (de nou, veure **Annex 8**). Al 75% (3 de 4) d'aquests pacients se'ls va realitzar la detecció del gangli sentinella i en 2 dels 4 es procedí amb el mètode SentiMag®, envers un altre 25% (1 de 4), que es procedí amb radioisòtop.

D'aquests dos pacients que van rebre el mètode SentiMag®, tots dos afirmen que la injecció preoperatòria fou dolorosa; i només un d'ells presentà tinció mamària postoperatòria, fet que, segons respon a la següent qüestió, no fou un inconvenient.

El pacient en el qual es va procedir amb 99mTc, propugna que el trasllat cap a Girona no fou una dificultat, tot i que hagués preferit no haver-se hagut de desplaçar. A més, afirma que la injecció preoperatòria no fou dolorosa.

Independentment del mètode utilitzat, una valoració personal del mètode que els hi va ésser practicat els hi fou demanada. Per al mètode magnètic, obtinguérem unes puntuacions de 8 i 10 (sobre 10) i un 9 per al sistema amb radioisòtop. Per tant, tenim una mitja de 9 per ambdós mètodes.

7. CONCLUSIONS

A partir dels resultats obtinguts gràcies a les enquestes, les anàlisis estadístiques i la comparativa entre ambdós mètodes, hem pogut obtenir les següents conclusions:

Centrant-nos en la hipòtesi principal, el mètode ultrasensible de detecció del gangli sentinella mitjançant partícules superparamagnètiques ha demostrat una flagrant no inferioritat estadística comprovada tant per assajos clínics previs, com es reflexa a la part pràctica del meu treball. És més, en alguns casos, el mètode magnètic ha obtingut millors resultats que la tècnica amb radioisòtop, amb una taxa de detecció de quasi el 100%.

El mètode SentiMag® presenta molts menys problemes logístics i administratius pel fet de no haver de dependre del Servei de Medicina Nuclear; per tant, poder realitzar el procediment en un mateix hospital (en el cas dels hospitals comarcals, ja que els de tercer nivell ja incorporen l'especialitat de Medicina Nuclear) i pel mateix cirurgià de mama accelera el procés, podent dur a terme fins a 20 deteccions en un dia. És per això que, tal i com hem vist en les enquestes, la tècnica magnètica és preferida per una gran part dels professionals, tot i ser un mètode poc estès. Una curiositat és que als professionals especialistes en la tècnica radioactiva, se'ls donà la possibilitat de poder explicar què afegirien, o què corregirien del mètode que utilitza ^{99m}Tc, però el que van fer, possiblement sense adonar-se, fou “demanar” característiques per al mètode amb tecneci que el propi sistema SentiMag® ja incorpora.

Una altra conclusió a la qual s'ha pogut arribar sobre el mètode magnètic (relacionat amb la independència amb el Servei de Medicina Nuclear) és que, degut a la menor necessitat de personal sanitari per dur a terme el procediment, les restriccions envers el COVID-19 no han afectat a l'execució d'aquest, però en canvi, el mètode radioactiu sí que s'ha vist compromès.

A partir de les característiques del sistema magnètic i basant-nos en les enquestes a pacients, podem concloure que aquesta tècnica no comporta, en principi, efectes secundaris adversos importants (a part d'una possible tinció mamària), ja que un dels principals inconvenients del mètode estàndard, la radiació, és eliminat i reemplaçat mitjançant l'ús de camps magnètics. De totes maneres, degut al reduït nombre de respostes de pacients, aquesta premisa no pot ésser resposta amb total certesa, ja que es necessitaria una mostra major per poder realitzar un estudi amb una evidència científica valorable per poder obtenir una conclusió estadísticament significativa.

Després d'estudiar en el mètode i realitzar unes pràctiques a l'Hospital de Palamós, vaig poder refutar una de les hipòtesis secundàries d'aquest treball: “potser el mètode amb partícules superparamagnètiques és utilitzat únicament en certs pacients i/o casos específics”.

La conclusió a aquesta premissa és que el mètode executat no varia depenent de cada pacient o casos específics, sinó que és cada hospital/entitat que, amb la maquinària que disposin, procedirà amb un sistema o un altre.

Per tant, a partir d'aquestes conclusions anteriors, podem arribar a una de més global: aquesta àmplia base científica, juntament amb les diferents opinions de varis professionals, ens permeten concloure que la detecció del gangli sentinella utilitzant la tècnica SentiMag® pot ésser executada d'una manera fàcil, segura i equivalent en comparació amb el mètode estàndard radioactiu. A més, el SentiMag® pot ésser ràpidament incorporat a la rutina diària i , gràcies al seu fàcil maneig, la preparació preoperatòria pot ser reduïda al mínim. Si en un futur nous estudis apareixen i es proporcionen més resultats que verifiquin una eficàcia sòlida, aquesta tècnica té el potencial de convertir-se en el mètode estàndard.

Una altra conclusió que he pogut assolir després de realitzar aquest treball de recerca és que els casos de càncer han augmentat en els últims anys degut als estils de vida sedentaris i les activitats de risc que molts realitzen, però majoritàriament perquè hi ha hagut moltíssimes més deteccions precoces. Això és, en part, positiu degut a que quan abans es detecti un càncer (o un possible cas que evolucioni en càncer), hi ha més possibilitats de trobar-lo en estadis inicials i, per tant, serà molt més fàcil obtenir un diagnòstic menys agressiu i amb un pronòstic favorable, disminuint considerablement l'índex de mortalitat d'aquesta malaltia.

8. BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*. Accessible a <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>

- Breastcancer.org. *Tipos de cáncer de mama*. Accessible a <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos>

- Cancer research. *Cellular Constituents of Immune Escape within the Tumor Microenvironment*. Accessible a <https://cancerres.aacrjournals.org/content/72/13/3125.figures-only>

- Cell. *Hallmarks of cancer*. Accessible a <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2811%2900127-9>

- Centers for Disease. Control and Prevention. *Ionizing radiation*. Accessible a https://www.cdc.gov/nceh/radiation/ionizing_radiation.html

- Enciclopedia.cat. *Lligand*. Accessible a <https://www.enciclopedia.cat/ec-gdlc-e00083216.xml>

- EuroStemCell. *Células madre mesenquimales: las «otras» células madre de la médula ósea*. Accessible a <https://www.eurostemcell.org/es/celulas-madre-mesenquimales-las-otras-celulas-madre-de-la-medula-osea>

- FDA. *Magtrace and Sentimag Magnetic Localization System - P160053*. Accessible a https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160053a.pdf

- Geiger, H., Müller, W. *Elektronenzählrohr zur Messung schwächster Aktivitäten. Naturwissenschaften* 16, 617–618 (1928). <https://doi.org/10.1007/BF01494093>

- Monografias.com. *Mitosis y Meiosis*. Accessible a <https://www.monografias.com/trabajos94/mitosis-y-meiosis/mitosis-y-meiosis.shtml>

- National Human Genome Research Institute. *Telomere*. Accessible a <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Telomere>

- Radioncologia. *¿Qué es una Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela?*. Accessible a <https://www.radioncologia.com/2013/12/que-es-una-biopsia-selectiva-del-ganglio-centinela/>

- SEOM. *Las cifras del cáncer en España*. Accessible a [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las Cifras del cancer en Espana 2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf)

- Spmphysics. *Geiger-Muller Tube*. Accessible a <https://spmphysics.onlinetuition.com.my/2013/08/geiger-muller-tube.html>

- UNE-EN ISO 10993-1:2010. *Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo. (ISO 10993-1:2009)*. Accessible a <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma?c=N0045143>

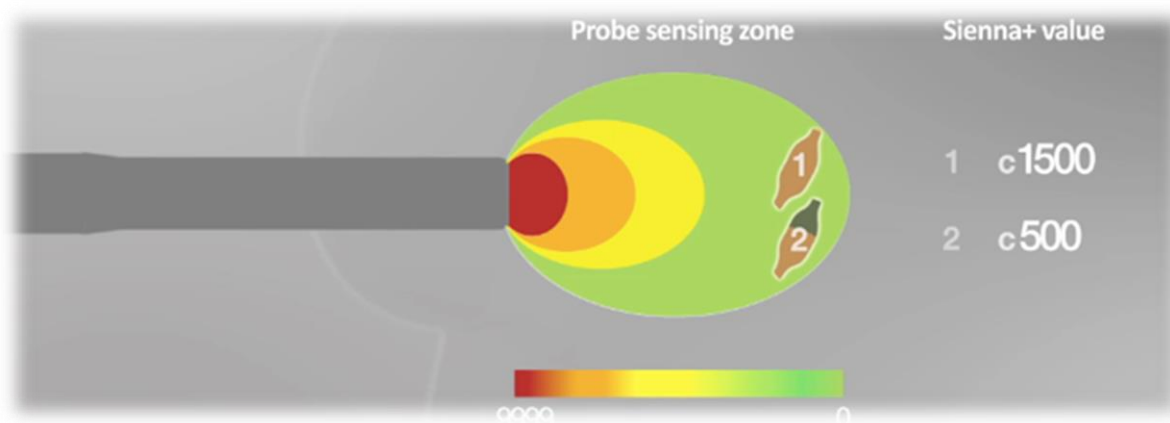
- Viñas, Ariadna. (2015). *Anatomia patològica. Pràctiques d'histologia i citologia en l'àmbit sanitari*. Clínica Girona.

→ Wikipedia. *Carcinoma*. Accessible a <https://ca.wikipedia.org/wiki/Carcinoma>

9. ANNEXOS

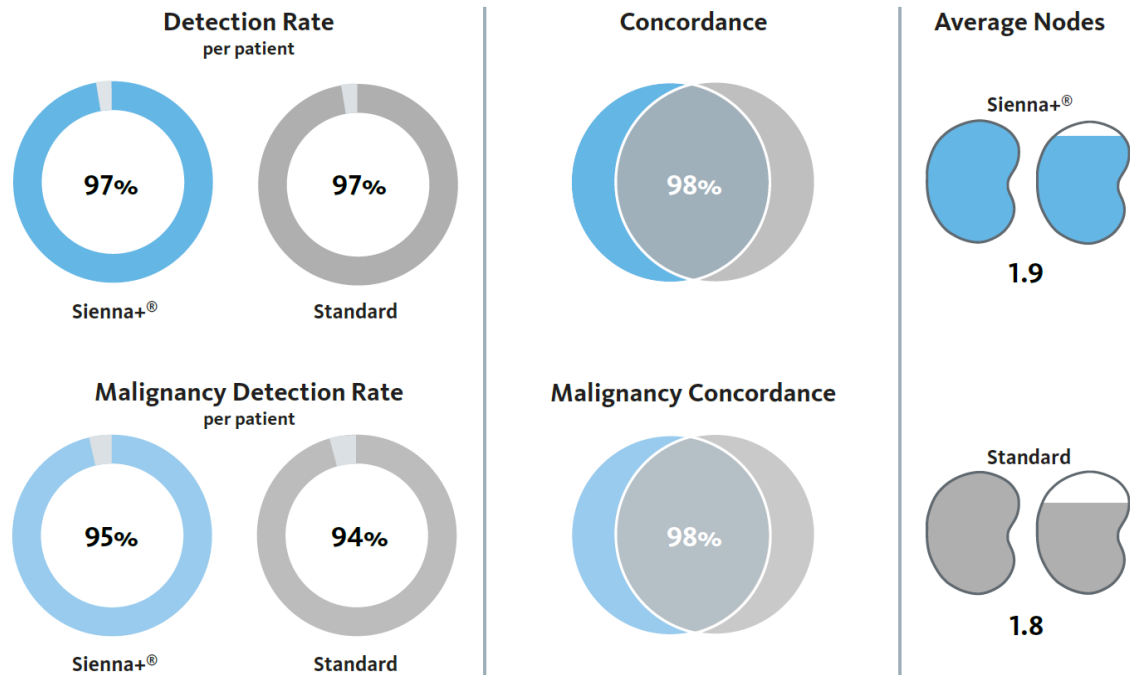
9.1. Annex 1: Funcionament de detecció de la sonda SentiMag®

Com s'ha explicat amb anterioritat, el que fa la sonda és detectar les alteracions del camp magnètic (firmes magnètiques) per després quantificar-les i mostrar un valor a la pantalla de l'aparell. Tal i com es pot veure en la *Imatge 32*, a més valor de “c”, més concentració de partícules de Sienna+. Per tant, en aquest cas, el gangli sentinella principal seria la figura 1.



Imatge 32: Representació funcionament sonda SentiMag®. Font: Sysmex

9.2. Annex 2: Gràfica comparativa entre el radiotraçador i la tècnica magnètica



Imatge 33: Gràfica comparativa entre el mètode estàndard de detecció (radioisòtop) i la tècnica magnètica. Font: endomag+ (Systemex).

9.3. Annex 3: Plexe subareolar de la mama

En la següent figura podem veure una representació dels vasos limfàtics que envolten la mama. En el cas del mètode amb detecció del gangli sentinella amb partícules superparamagnètiques, el traçador és injectat a la zona subareolar de la mama ja que, per norma general, aquests vasos solen drenar cap als ganglis limfàtics axil·lars.



Imatge 34: Representació de limfografia de la mama. Font: Cirugías de la Mama. *Anatomia de la mama*. Accessible a <https://www.cirugiasdelamama.com/anatomia-de-la-mama>

9.4. Annex 4: Procés de desparafinació

Igual que per a realitzar una tinció, per a desparafinar s'ha de passar per una sèrie de reaccions (taula 3). Tot i que abans d'introduir la mostra a la màquina perquè comenci el procés, els teixits s'han de deixar en una estufa que està a 75-77 graus Celsius durant 25-28 minuts.

Reacció	Duració
Xilè	00:05:00
Xilè	00:05:00
Etanol 96%	00:05:00
Etanol 96%	00:05:00
Etanol 100%	00:05:00
Xilè	00:01:00

Taula 3: Protocols establerts a la màquina de desparafinació del Servei d'Anatomia Patològica de la Clínica Girona. Font: Ariadna Viñas Jurado (2015).

9.5. Annex 5: Procés de tinció amb hematoxilina-eosina

Per poder observar i identificar correctament les estructures d'un teixit a nivell microscòpic, aquest ha de ser tintat. Generalment s'utilitza l'hematoxilina-eosina. Però aquest tint no pot ésser aplicat directament, sinó que la mostra ha de passar per una sèrie de reaccions (realitzades automàticament per una màquina) per tal que el teixit no es degradi. A la següent taula trobem els processos ordenats:

Reactiu	Duració
Xilè	00:06:00
Xilè	00:06:00
Etanol 96%	00:05:00
Etanol 96%	00:05:00
Etanol 100%	00:05:00
Aigua	00:01:00
Hematoxilina Harris	00:06:00
Aigua	00:02:00
Sulfit d'aigua	00:00:20
Aigua	00:04:00
Etanol 96%	00:01:00
Etanol 96%	00:01:00
Eosina 1%	00:02:00
Etanol 96%	00:01:00
Etanol 70%	00:02:00
Etanol 100%	00:02:00
Sortida	

Taula 4: Protocols establerts a la màquina de tincions del Servei d'Anatomia Patològica de la Clínica Girona. Font: Ariadna Viñas Jurado (2015).

Després de realitzar els processos, obtindrem una mostra tintada amb els següents colors:

- Nucli cel·lular: blau-lilós fosc (tenyit per l'hematoxilina)

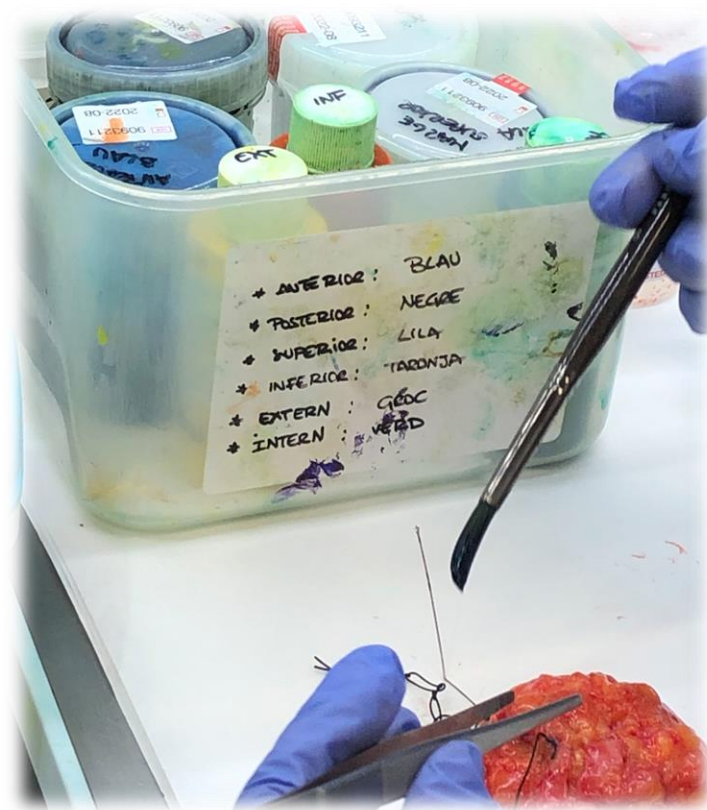
- Citoplasma: rosa (tenyit per l'eosina)
- Musculatura: vermell/rosa
- Fibrina: Rosa

9.6. Annex 6: Significat dels colors en la identificació de marges quirúrgics

Quan una massa tumoral arriba a laboratori, aquesta és pintada amb tinta xinesa per identificar els marges quirúrgics i conèixer tant microscòpicament com macroscòpicament les localitzacions i posicions amb precisió.

Com hem dit, cada color té un significat transcendent, indicant l'orientació:

- Blau → anterior
- Negre → posterior
- Lila → superior
- Taronja → inferior
- Groc → extern
- Verd → intern



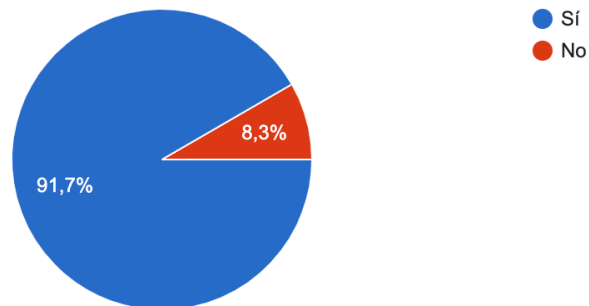
Imatge 35: Anatomopatòloga identificant els marges quirúrgics d'una massa tumoral. Font: Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Palamós.

9.7. Annex 7: Enquesta a professionals de la salut

En aquest annex podrem veure les enquestes que es van entregar als professionals, juntament amb els resultats.

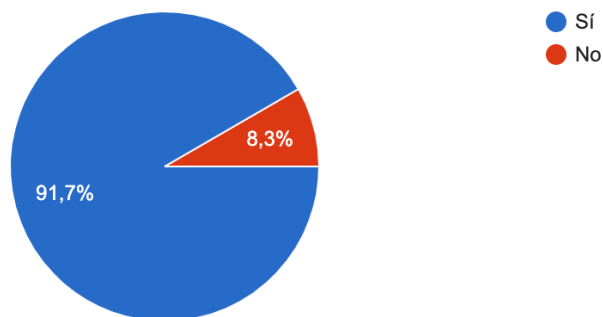
1. Es dedica o s'ha dedicat a la patologia mamària, específicament al tractament i seguiment del càncer de mama?

12 respuestas



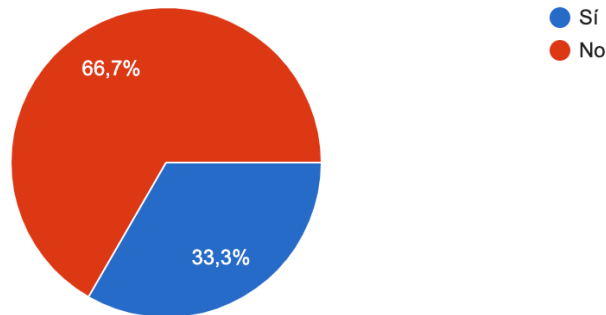
2. Ha utilitzat el mètode de detecció del gangli sentinella amb radioisòtop (Tecneci 99)?

12 respuestas



3. Ha utilitzat el mètode de detecció del gangli sentinella amb partícules paramagnètiques d'òxid de ferro (Sentimag®)?

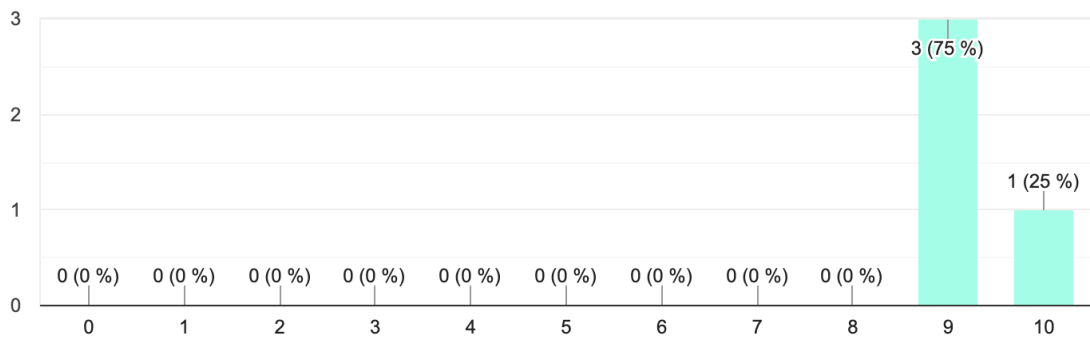
12 respuestas



Si ha respost afirmativament a les preguntes 2 i 3: Parlant sobre la tècnica magnètica (Sentimag®), quina valoració del 0 al 10 li atorgaria?



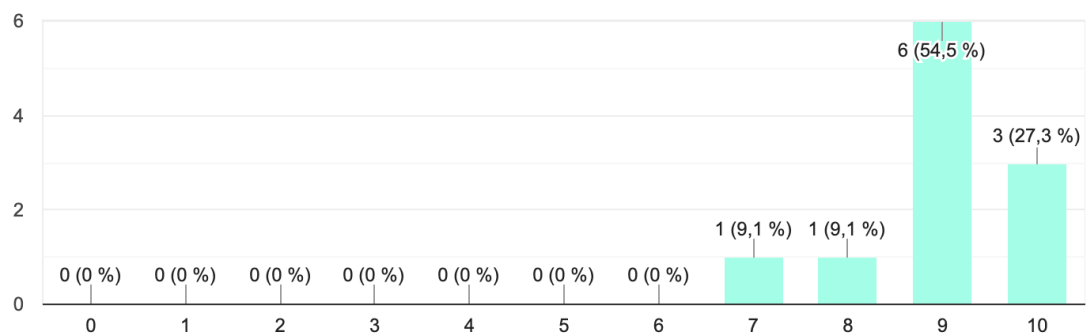
4 respuestas



I a la tècnica amb ^{99m}Tc ?



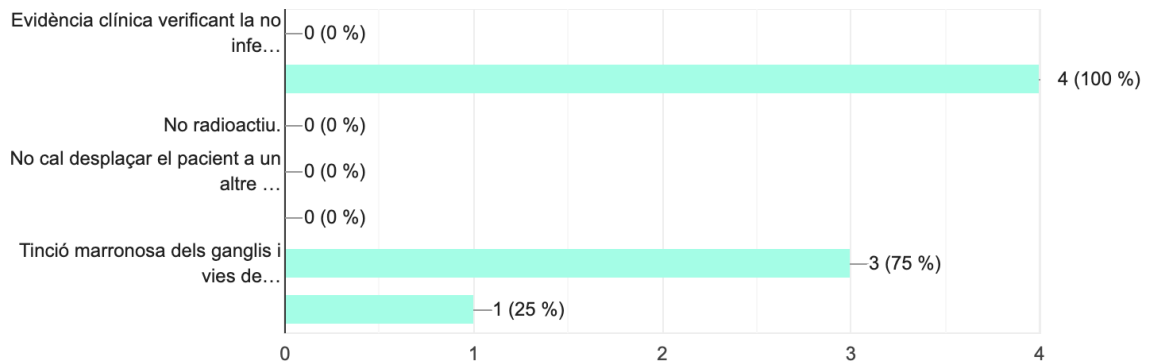
11 respuestas



Si l'ha utilitzat, quins avantatges li semblen més remarcables amb aquest mètode (Sentimag®)? Marqui les 2 opcions que consideri més prioritàries.



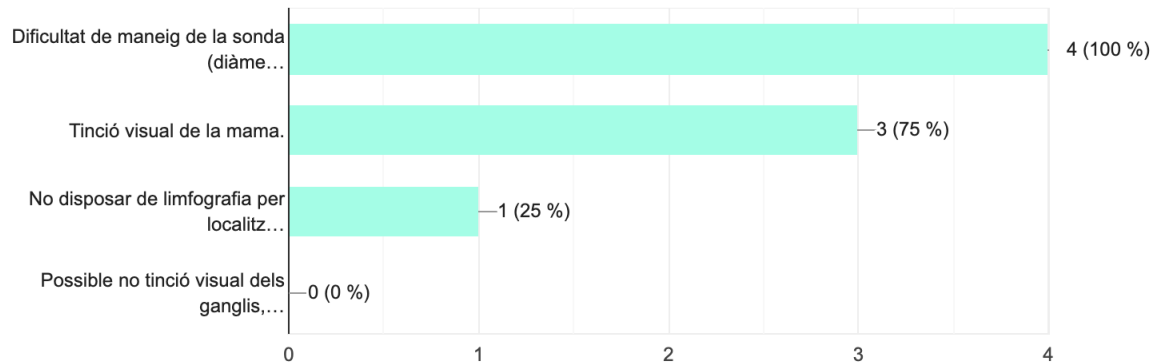
4 respuestas



De nou, si l'ha utilitzat, quins inconvenients li semblen més importants del mètode Sentimag®? Marqui les 2 opcions que consideri més prioritàries.



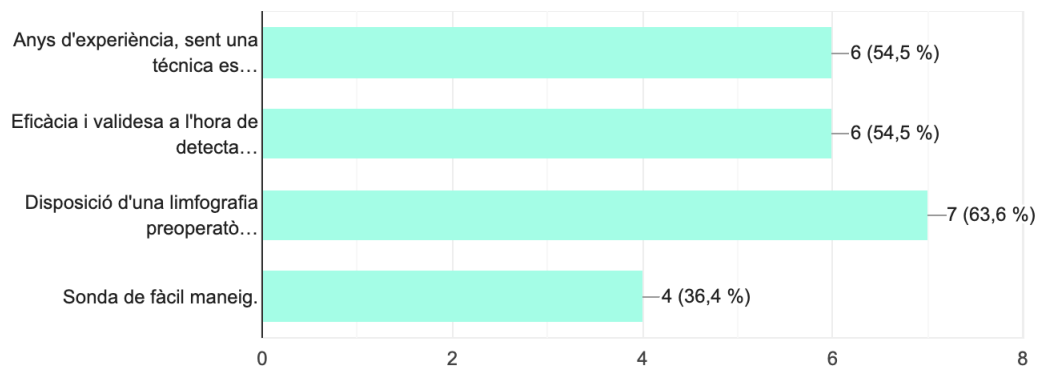
4 respuestas



Si ha utilitzat el mètode radioactiu, quins avantatges li semblen més remarcables? Marqui les 2 opcions que consideri més prioritàries



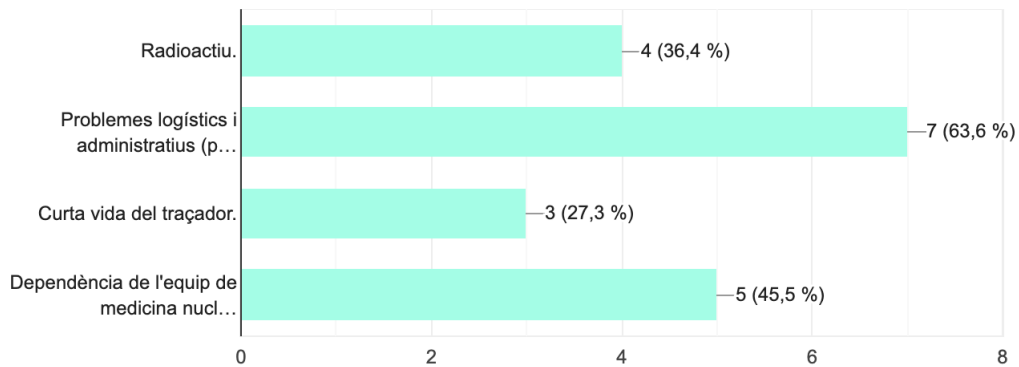
11 respuestas



De nou, si ha utilitzat la tècnica amb tecneci, quins inconvenients li sembla que son els més importants? Marqui les 2 opcions més prioritàries.



11 respuestas



Si disposés de la possibilitat de canviar alguna cosa del mètode radioactiu, què seria? Li agradaria tenir control total sobre la gammasonda, per exemple?

8 respuestas

La injecció al mateix centre de la operació i maneig per part del cirurgià de la gamma sonda

Estaria bé poder controlar la sonda durant la cirurgia i que la injecció es realitzés al mateix centre on s'opera a la pacient

No

Millorar la sensibilitat de la sonda i poder filtrar millor la senyal magnètica

Si es pogué realitzar amb algun radiotraçador injectable per part del ginecòleg, facilitaria la logística. M'agradaria tenir el conytol sobre la gammasonda.

Afegir el mètode radioactiu a un colorant, per poder veure el gangli

Utilitzar llavors radioactives que ja s'utilitzen a altres hospitals

Si

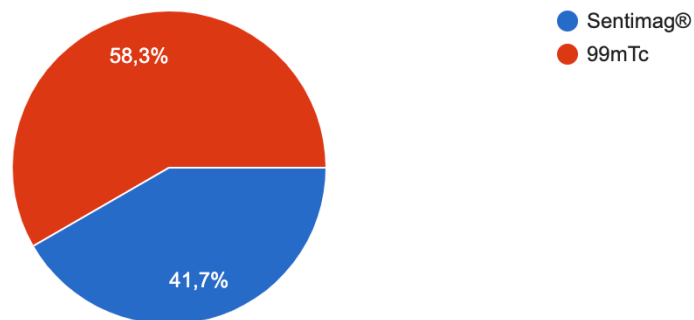
Ha afectat d'alguna manera aquesta situació del COVID a l'execució de la tècnica magnètica? I a la radioactiva? Per exemple, un impacte negatiu seria la reducció de personal, o una disminució de ganglis sentinella localitzats.

12 respuestas

No
Mètode radioactiu no conec, tècnica magnètica sense problemes
Sentimag ha funcionat igual, radioactiu no ho sé
no, no l ha afectat
No ha afectat un cop es va reprendre l'activitat quirúrgica
Amb la radioactiva al haver menos personal no es va poder assistir a la cirurgia de l'Hospital de Viladecans perquè depen de l'Hospital de Bellvitge
sí, no hem disposat de metges de MN ni de linfogammagrafies
Si, reducció de personal
A la radioactiva no ha afectado especialmente

Per acabar, si disposés de la possibilitat de poder escollir una de les dues tècniques, quina seria? La tradicional o Sentimag®?

12 respuestas

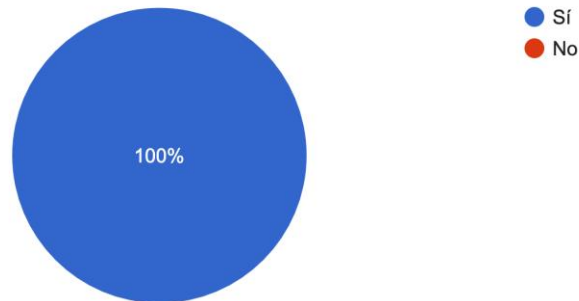


9.8. Annex 8: Enquesta a pacients

En aquest annex podrem veure les enquestes que van ser enviades als pacients, juntament amb les respostes obtingudes.

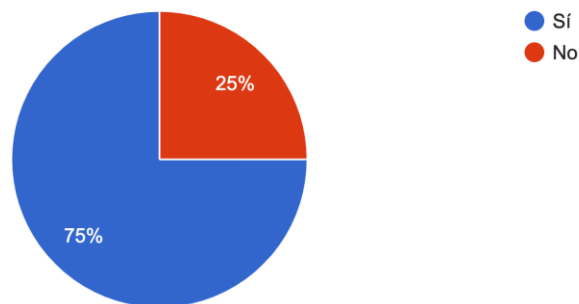
Ha estat vostè operat(da) de càncer de mama?

4 respuestas



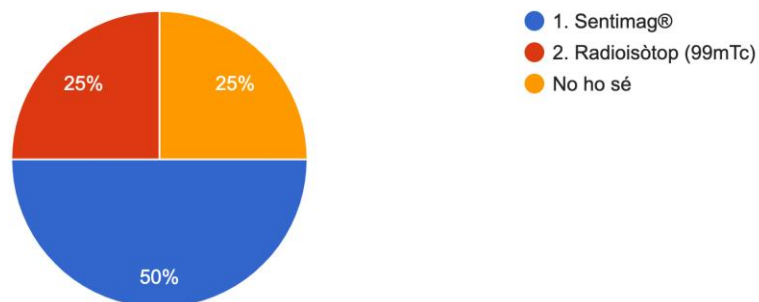
Li van fer detecció de gangli sentinella?

4 respuestas



Sap quin mètode li van realitzar?

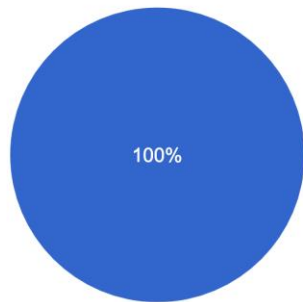
4 respuestas



Si a la segona qüestió ha marcat la resposta 1:

Va ser dolorosa la injecció prèvia a l'operació?

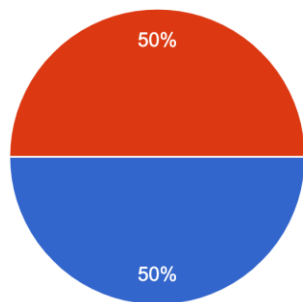
2 respuestas



● Si
● No

Ha tingut tinció (coloració) de la mama posteriorment?

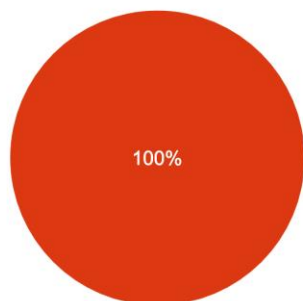
2 respuestas



● Si
● No

Si n'ha tingut, això li suposa un inconvenient?

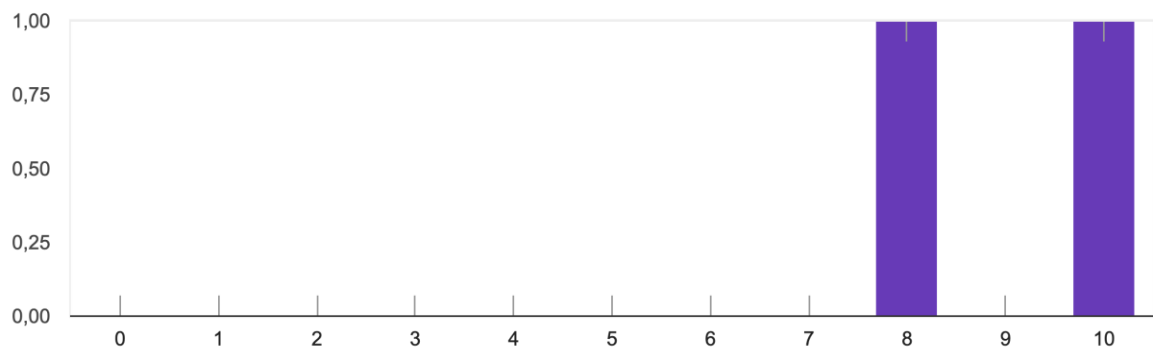
2 respuestas



● Si
● No

Valoració general de la tècnica

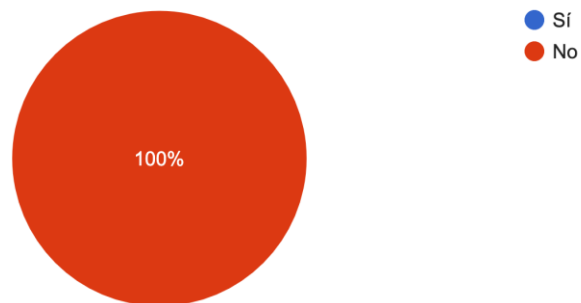
2 respuestas



Si a la segona qüestió ha marcat la resposta 2:

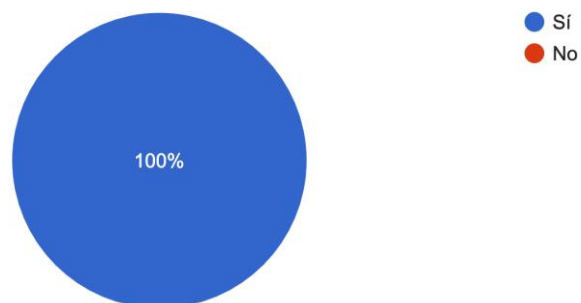
El trasllat a Girona li suposà una incomoditat?

1 respuesta



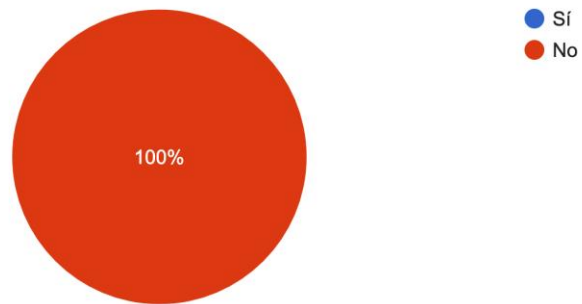
Hagués preferit no desplaçar-se?

1 respuesta



Va ser dolorosa la injecció prèvia a l'operació?

1 respuesta



Valoració en termes generals de la tècnica

1 respuesta

