



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

“Dr. Ernesto Ramos Bours”

**“BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA
EN ETAPAS TEMPRANAS (T1-T2, N0), UTILIZANDO AZUL DE
METILENO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

DRA. DIANA ELIZABETH RIVERA GONZÁLEZ

ASESOR

DR. BALDEMAR CORRAL VILLEGAS

Hermosillo, Sonora, Febrero de 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

“Dr. Ernesto Ramos Bours”

**“BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA
EN ETAPAS TEMPRANAS (T1-T2, N0), UTILIZANDO AZUL DE
METILENO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

DRA. DIANA ELIZABETH RIVERA GONZÁLEZ

ASESOR

DR. BALDEMAR CORRAL VILLEGAS

Hermosillo, Sonora, Febrero de 2012



HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL



DR. RENÉ FRANCISCO PESQUEIRA FONTES
DIRECTOR GENERAL DEL HGE

DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR
DIRECTOR MÉDICO DEL HGE

DRA. CARMEN AMALIA ZAMUDIO REYES
JEFA DE LA DIVISIÓN DE CAPACITACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FRANCISCO CÉSAR GRACIA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL

DR. MARCOS JOSÉ SERRATO FÉLIX
JEFE DE DIVISIÓN DE CIRUGÍA GENERAL

DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ GONZÁLEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

DR. BALDEMAR CORRAL VILLEGAS
CIRUJANO ONCÓLOGO
ASESOR DE TESIS

PROF. JOSÉ MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL
ASESOR METODOLÓGICO

DRA. DIANA ELIZABETH RIVERA GONZÁLEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGÍA GENERAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

En primer lugar, agradezco a ti Señor, mi Dios, por darme la oportunidad de existir, de ser quien soy, por tener a los padres que han cuidado de mí a lo largo de todos estos años, por permitirme formar parte de la familia a la cual pertenezco, por ser mi guía espiritual y brindarme paz y confort en los momentos más difíciles de mi vida y ser el rayo de luz que ilumina mi camino en éste sendero oscuro, por darme no solo lo que deseo, si no lo que necesito también, por protegerme y permitir salir victoriosa frente a mis adversarios.

A pesar de no encontrar las palabras adecuadas, agradezco a mis padres, ya que sin su apoyo incondicional, sus enseñanzas, ejemplos, consejos, sus guías, no estaría yo en el lugar en el que me encuentro hoy en día. Son y seguirán siendo un pilar fundamental en mi vida, sin ellos, la torre que han formado en mi persona no sería tan sólida, fuerte ni firme. Gracias, estoy sumamente agradecida con Ustedes.

Agradezco también a todos los Doctores, excelentes maestros, dignos ejemplos a seguir, que sembraron en mí la semilla del conocimiento, alimentaron la virtud de la paciencia y serenidad ante todo, la sed de la prudencia y un juicio crítico, me guiaron a través de los años desde la escuela hasta la práctica médica para descubrir la maravilla de realizar diagnósticos certeros oportunos, de brindar la atención médica a quienes la necesitan y la grandeza de realizar procedimientos quirúrgicos exitosos, todo en base para al bienestar del paciente. Me mostraron que "Los ojos no ven lo que la mente no conoce", ampliaron mis horizontes y extendieron mis alas para emprender el vuelo en el campo de la cirugía.

Y no sólo agradezco todas sus enseñanzas, también agradezco por brindarme algo más importante, su amistad. Gracias a todos Ustedes: Dr. Marcos José Serrato Félix IDCG, Dr. Fernando Herrera Fernández MACG, Dr. Joaquín Sánchez González JSOG, Dr. Francisco César Gracia Gómez Cx Oncólogo, Dr. Baldemar Corral Villegas Cx Oncólogo, Dr. Ernesto Duarte Tagles CG, Dr. Ricardo Domínguez Flores CxCV, Dr. Graciano Castillo Ortega Cx Tórax, Dr. Leoncio Vindiola Córdova CxPyR, etc...

Por último, y no menos importante, te agradezco a ti, por ser parte de mi vida, a pesar de ser de forma fugaz, por compartir juntos parte de nuestros caminos, hiciste que me reencontrara conmigo misma, me acompañaste en esos momentos inesperados e imprevistos que solo con tu alegría, carisma, paciencia y comprensión logre superar, me envolviste con el calor de tu ternura y alegraste cada instante del tiempo que compartimos juntos, eres la persona con quien adoro conversar, hacer planes y compartir parte del día. Eres otro pilar importante en mi vida, el sendero para llegar a ser tan optimista y bondadosa como tú. Gracias mi amor por permitirme el conocerte.

INTRODUCCIÓN

La disección ganglionar de la axila (DA) es un componente integral de la estadificación, pronóstico y tratamiento en el cáncer de mama invasor. En base a los estudios efectuados por el anatomopatólogo Rudolph Virchow y por el cirujano William S. Halsted a finales de 1890 y los primeros años del siglo XIX acuñaron el concepto de “*diseminación por permeación*” en donde se establecía que el cáncer de mama se disemina de una manera ordenada desde el tumor primario a los ganglios linfáticos. Debido a estos conceptos que estableció W. S. Halsted, durante muchos años fue considerado el estándar para el tratamiento del cáncer de mama, es decir, el concepto de *resección en bloque* establecía que: a) el tumor debe ser resecado en conjunto con el órgano correspondiente, b) se debe incluir el tejido adyacente dentro del cual el cáncer puede diseminarse y c) el sitio de drenaje primario debe ser resecado en bloque con el órgano.¹

El manejo quirúrgico de la axila ha sido objeto de estudio desde hace muchos años y en la actualidad existe un cambio en el paradigma desde 1991 con la introducción del *mapeo linfático* en el cáncer de mama. La evolución de la DA a la Biopsia selectiva de Ganglio Centinela (BGC) ha sido argumentada por una gran cantidad de estudios de investigación que han cuestionado la utilización de la DA en todos los casos de cáncer de mama invasor.¹

El abordaje actual para detectar enfermedad en la axila clínicamente negativa en pacientes con cáncer de mama temprano es la BGC, el cual es un procedimiento de mínima invasión y altamente efectivo¹. Ésta nueva técnica operatoria ha motivado a muchos investigadores a reexaminar el papel de la DA en el cáncer de mama.

Es importante señalar que en la actualidad se cuenta con marcadores tumorales que han mejorado grandemente el entendimiento del curso clínico del cáncer de mama y éstos se han convertido en un instrumento indispensable para la toma de decisiones. Sin embargo, el estado de los ganglios axilares sigue siendo el factor pronóstico más importante para la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.²

La identificación de metástasis a ganglios linfáticos axilares en cáncer de mama mediante diversas técnicas y procedimientos no invasivos ha sido un tópico de gran interés en la comunidad científica internacional. Se han probado técnicas tales como RMN, US, PET, pero ninguno de estos métodos ha resultado ser más efectivo que la evaluación histológica.²⁻⁴

En general, los tumores sólidos se diseminan, al menos en su fase inicial, de una manera ordenada a uno a pocos ganglios linfáticos (Ganglios Centinelas: GC) que se encuentran en la ruta del drenaje linfático. La biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de mama tiene como objetivo la localización, mediante diferentes técnicas que incluyen colorantes y/o radioisótopos, y la extracción del GC para su estudio. El GC es estudiado por el patólogo para determinar si se encuentra afectado por células cancerosas.

La utilización de esta técnica fue propuesta en la década de los 70's por Cabañas, como parte del tratamiento de los pacientes con cáncer de pene⁵. Años después, Wong y colaboradores establecieron que existe un Ganglio Centinela que es algo así como "*el portero de una región ganglionar delimitada*".⁶ El concepto de Ganglio Centinela tiene como postulado que existe un canal linfático aferente que drena del tumor primario y viaja a un GC específico que puede ser identificado mediante el uso de colorantes o de radioisótopos.⁷

La hipótesis del GC establece que el flujo linfático eferente de las neoplasias sólidas malignas no se distribuye al azar, sino parece seguir un patrón, se dirige sólo a ciertas regiones colectoras y, dentro de ellas, a un ganglio determinado que es el receptor directo. La localización y consiguiente biopsia selectiva de este primer ganglio nos ofrece una valoración directa de cuál sería la histología de diseminación ganglionar global ya que dicho ganglio linfático es el que tiene las máximas probabilidades de albergar una diseminación inicial lo que implica que podríamos prescindir del vaciamiento linfático convencional en caso de que el GC fuera negativo.^{5,61}

El grupo de investigadores que ha realizado mayores aportaciones a la implementación de esta técnica es el grupo del *John Wayne Cancer Institute (JWCI)* cuyo investigador principal es el Dr. Giuliano quienes desde octubre de 1991 empezaron a investigar la utilización de azul patente en el mapeo linfático como una alternativa de menor morbilidad para la estadificación del cáncer de mama.⁷ Este grupo de investigadores encontraron que la probabilidad de escindir un ganglio linfático significativo, es decir que refleje el estado de la axila, es mayor con BGC (61.9%) que con el muestreo axilar al azar (17.5%).⁷

La BGC se puede realizar utilizando diferentes colorantes como el azul patente y el azul de metileno solos o en combinación con trazadores *radioisotópicos*; sustancias coloides que se marcan con ^{99m}Tecnecio. Estas sustancias transitan por los vasos linfáticos hasta alcanzar el primer relevo ganglionar (Ganglio Centinela) donde son fagocitados.⁷⁻¹⁰

Todos estos estudios llevados a cabo por investigadores de prestigio internacional en el cáncer de mama han demostrado que la identificación del GC es técnicamente factible, segura, y es un exacto predictor del estado de la axila con cualquiera de las técnicas antes mencionadas.⁸

Cuando se utiliza un radioisótopo se lleva a cabo una linfogammagrafía prequirúrgica o mapeo linfático previo a la realización de la biopsia. Posteriormente durante la intervención se utiliza una sonda portátil que sirve de guía para la localización del GC. El ganglio es enviado para un estudio transoperatorio para determinar si tiene o no metástasis del cáncer de mama. En el caso de que el ganglio se encuentre afectado se procederá a realizar una disección ganglionar axilar completa. Es decir, la técnica de BGC en cáncer de mama sirve para evitar linfadenectomías axilares en los casos en que el GC no se encuentre afectado por células cancerosas procedentes del tumor primario con lo cual, se disminuye el riesgo de complicaciones potenciales postquirúrgicas secundarias a la realización de éste procedimiento.⁹

La presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales es un dato fundamental en el sistema de estadificación TNM y es el indicador pronóstico más importante en el cáncer de mama. Sin embargo, la linfadenectomía axilar tiene una importante morbilidad, que incluye limitación en la movilidad del brazo, pérdida de sensibilidad y edema de la extremidad.¹⁰ Para tratar de disminuir éstos efectos indeseables sin perder información importante se ha desarrollado la técnica de la BGC que en los últimos años se ha convertido en uno de los avances más importantes en la cirugía del cáncer de mama.

Existen diferentes colorantes utilizados para la detección del GC siendo algunos tan sofisticados que su empleo implica el uso de equipos de alta tecnología para la realización de la detección cuando se emplean tintes o colorantes con radioisótopos por lo cual surge la pregunta: *¿Es el Azul de Metileno un colorante vital suficientemente difusible en el sistema linfático que permita con un menor costo tener resultados comparativos con otros colorantes como el azul patente utilizado solo o en combinación con radioisótopos? ¿Es factible la realización de la BGC con Azul de Metileno en los Hospitales Generales?*

Con base en lo anterior surge la siguiente hipótesis de trabajo: El Azul de Metileno es un colorante vital que puede usarse con seguridad en Hospitales Generales para la búsqueda de Ganglio Centinela como modalidad única sin tener que utilizar algún radioisótopo, lo que resultará en un mayor coste/beneficio del estudio.

RESUMEN

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA EN ETAPAS TEMPRANAS (T1-T2, N0), UTILIZANDO AZUL DE METILENO

Rivera González Diana Elizabeth*, Corral Villegas Baldemar**

HGE Febrero, 2012

RESUMEN

El manejo quirúrgico de la axila en pacientes con cáncer de mama ha sido objeto de estudio desde hace años y en la actualidad existe un cambio en el paradigma con la introducción del *mapeo linfático* y la Biopsia del Ganglio Centinela (BGC) ocasionando menores comorbilidades sin comprometer la sensibilidad de los resultados. Es por ello que, se han desarrollado novedosas técnicas las cuales incluyen la aplicación de colorantes y/o radioisótopos para la identificación del Ganglio Centinela (GC) lo cual ha generado costos mayores por lo cual, surge la pregunta de si el Azul de Metileno es un colorante vital que puede usarse con seguridad en Hospitales Generales para la búsqueda del GC como modalidad única lo que resultará en un mayor coste/beneficio del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el HGE de Sonora de Enero 2010 a Mayo 2011. Se incluyó pacientes oncológicas quirúrgicas con diagnóstico de cáncer de mama con T1-2, N0 candidatas a realización de BGC utilizando Azul de Metileno. Fue un estudio abierto, se informó a las pacientes el procedimiento y solicitó el consentimiento. En quirófano, se infiltró 3 cc de Azul de Metileno a nivel peritumoral y 2 cc en el área subareolar por vía subcutánea, se dejó actuar durante 15 min practicando un masaje suave. Se realizó una incisión de 3 a 4 cm de longitud bajo la implantación del vello axilar y se identificó el conducto linfático teñido de azul disecándolo hasta identificar el o los GC. Se envió a patología para su estudio, si el GC se reportó positivo, se procedió a efectuar la disección axilar clásica. Se valoró el grado de captación del colorante y se comparó el resultado con el histopatológico definitivo.

RESULTADOS

Se realizaron 23 BGC en 22 pacientes con cáncer de mama, de las cuales se excluyó una por realizarse con otro colorante. El promedio de edad fue 57 años, R: 34 a 78 años. Con respecto al tamaño tumoral, se identificaron dos casos con tumoración ipsilateral sincrónica concordante al mismo estadio T. 20 casos con T1, (83.3%) y cuatro (16.6%) con T2, el promedio del tamaño tumoral: 14.69 mm (R: 2-30 mm). Se realizaron 19 cuadrantectomías y tres mastectomías radicales modificadas (por preferencia de los pacientes). El tumor primario se localizó en el 81.8% en los cuadrantes externos, 11 casos en CSE (50%), tres en CSI (13.6%). En el CII y área central se reportó un caso respectivamente (4.5%). En 21 casos (95.45%) se identificó teñido completamente el ganglio y uno (4.55%) solamente el 40% de su superficie. Dos BGC resultaron positivas (9%) siendo negativo el resultado de la linfadenectomía axilar complementaria. El tamaño promedio del GC fue de 11.22 mm (R: 5-20 mm). En el reporte de variantes histopatológicas identificadas en el estudio definitivo, el Carcinoma Ductal Infiltrante se identificó en 16 casos (72.72%), tres fueron Carcinoma Ductal *in situ* (13.63%), el 4.5% correspondieron a la variante Mucinoso y Medular respectivamente. En un caso (4.5%), una paciente con antecedente de cáncer de mama y sospecha de recidiva tumoral local, se reportó ausencia de células cancerígenas. Ningún paciente presentó reacción adversa con el empleo del Azul de Metileno.

CONCLUSIONES

La BGC ofrece un modelo para pronosticar la negatividad de los ganglios axilares con un grado de seguridad casi comparable a la DA sin la morbilidad que ésta última condiciona, y el uso de colorantes como el Azul de Metileno, a un menor costo sin comprometer la sensibilidad del estudio, hace que sea una importante herramienta para la identificación del GC. Además es un procedimiento reproducible, factible, confiable, costeable y seguro incluso en Hospitales Generales donde se disponga del personal capacitado y el equipo multidisciplinario para llevarlo a cabo.

ÍNDICE

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 ANATOMÍA DE LA MAMA Y REGIÓN AXILAR.....	1
1.2 DESCRIPCIÓN DEL DRENAJE GANGLIONAR EN LA MAMA.....	13
1.3 BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA (BGC) EN CÁNCER DE MAMA.....	15
1.3.1 Colorantes vitales y trazadores isotópicos.....	15
1.3.1.1 Introducción de los Colorantes.....	15
1.3.1.2 Colorantes Vitales.....	16
1.3.1.3 Trazadores Isotópicos.....	17
1.3.1.4 Características Operativas de la BGC con trazadores.....	19
1.3.2 Sondas Gamma Portátil.....	22
1.3.3 Técnica de la BGC en Cáncer de Mama.....	23
1.3.3.1 Ganglio Centinela Versus Linfadenectomía Axilar.....	23
1.3.3.2 ¿Quién es Candidata para una BGC?.....	24
1.3.3.3 ¿Quién No es Candidata para una BGC?.....	24
1.3.3.4 ¿Cómo se Realiza la BGC?.....	25
1.3.3.5 ¿Es necesario un Tratamiento Adicional después de la BGC?.....	25
1.3.3.6 ¿Cuáles son los Riesgos Asociados con la BGC?.....	26
1.3.3.7 Ganglios Extra-axilares.....	27
1.3.3.8 Las Micrometástasis en el Ganglio Centinela (GC).....	28
1.3.4 Análisis de la Eficacia y Precisión Diagnóstica de la Técnica de la BGC en el Cáncer de Mama.....	28
1.3.4.1 Eficacia Técnica y la Precisión Diagnóstica.....	28
1.3.4.2 Cuestiones Técnicas Acerca del GC en el Cáncer de Mama localizado.....	30
1.3.5 Análisis Histopatológico.....	33

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
2.2 HIPÓTESIS.....	37
2.3 OBJETIVOS.....	37
2.3.1 Objetivo General.....	37
2.3.2 Objetivo Específico.....	37
2.4 METODOLOGÍA.....	38
2.4.1 Criterios de Inclusión.....	40
2.4.2 Criterios de Exclusión.....	40
2.5 RESULTADOS.....	40

CAPITULO III: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1 DISCUSIÓN.....	42
3.2 CONCLUSIONES.....	52
3.3 RECOMENDACIONES.....	53

BIBLIOGRAFÍA.....	54
--------------------------	-----------

ANEXOS

ANEXO I: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	62
ANEXO II: FIGURAS.....	63
ANEXO III: TÉCNICA DE BGC CON AZUL DE METILENO EN CÁNCER DE MAMA...68	
ANEXO IV: GRAFICAS DE RESULTADOS.....	73
ANEXO V: TABLAS DE RESULTADOS.....	75

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 ANATOMIA DE LA MAMA Y REGIÓN AXILAR

La mama de la mujer adulta se localiza dentro de la fascia superficial de la pared anterior del tórax.¹¹ Su base es circular y mide alrededor de 10 a 12 cm, pero su volumen es muy variable. El peso de una no lactante oscila entre 150 y 225 gr, mientras que un pecho lactante puede exceder de 500 g de peso. Los senos de las mujeres nulíparas tienen una forma semiesférica, mientras que los de las mujeres multíparas son más amplios y péndulos. Con el envejecimiento, el pecho disminuye el volumen y se vuelve menos firme y más plano y péndulos.¹²

La mama tienen una forma cónica y están ubicados, uno en cada lado, en la capa subcutánea de la pared torácica, por delante del músculo pectoral mayor. Se extienden superiormente hasta el nivel de la segunda costilla, inferior al nivel de la sexta o séptima costillas, lateralmente hasta la línea axilar anterior (a veces en la línea axilar media) y en el borde medial llega al margen lateral del esternón.¹² Posteriormente, hace contacto con la fascia del músculo pectoral mayor, dos tercios de la base de la mama descansan delante de éste músculo, el resto se encuentra delante del serrato anterior y la porción más craneal del músculo recto abdominal.¹³ Una pequeña parte está situada sobre la aponeurosis del músculo oblicuo mayor del abdomen.¹²

Tres partes se distinguen anatómicamente: la glándula en sí misma (glándula mamaria), la papila mamaria y la areola. La glándula mamaria está formada por quince a veinte lóbulos que están dispuestos radialmente y delimitado por tabiques de tejido conjuntivo y tejido adiposo en la capa subcutánea (Fig. 1). El parénquima de la glándula mamaria es más abundante en la mitad superior de la glándula, especialmente en el cuadrante superolateral.¹⁴

El tejido mamario con frecuencia se extiende más allá del contorno aparente de la mama, se proyectan hacia la axila como un proceso axilar (a veces llamada cola de *Spence*). Este es el único tejido mamario que se encuentra debajo de la fascia profunda. El conducto principal de cada lóbulo, el conducto galactóforo (*ductus lactiferi*), se abre por separado en las papilas mamarias. A su vez, el lóbulo es formado por unidades funcionales más pequeñas, los lóbulos de conductos que convergen hacia el conducto principal del lóbulo.¹⁴

La capa subcutánea rodea completamente la glándula, excepto en la región de la papila.¹³ Es necesario aclarar que la capa subcutánea en el pasado recibía el nombre de fascia superficial.¹⁵ La parte de esta capa situado inmediatamente por delante de la fascia del músculo pectoral fue llamada erróneamente la capa profunda de la fascia superficial.¹² En el tejido subcutáneo, se observan fascículos de tejido conjuntivo que impregnan los lóbulos y lobulillos, sobre todo en la parte superior de la glándula, que atraviesan la mama en sentido anteroposterior, que se extiende desde la dermis a la parte de la capa subcutánea junto a la fascia del músculo pectoral mayor. Estos fascículos se conocen como ligamentos suspensorios de Cooper o ligamentos de la mama.¹¹

Neoplasias de la mama puedan afectar y causar retracción localizada de la piel que la recubre.^{12,13} Aunque no es oficialmente reconocido el espacio situado entre la parte profunda de la capa subcutánea y la fascia del músculo pectoral mayor se conoce como bursa retromamaria, bolsa serosa submamaria o también la bursa Chassaignaci. Es de fácil identificación durante la mastectomía. Este espacio contribuye a la movilidad de la mama en la pared torácica.¹³

La papila mamaria representa el vértice del cono y contiene la apertura de todos los conductos lactíferos de los lóbulos. Cerca de la cima de la papila, cada uno presenta una dilatación distal en forma de saco conocido como el seno lactífero (Fig. 1).^{12,13} Cabe mencionar que, habitualmente se emplea en la práctica clínica el término de pezón, sin embargo se recomienda que la expresión utilizada en la terminología anatómica debe ser papila mamaria.¹³

La areola es un disco poco elevado en tamaño y forma variable alrededor de la papila. En un principio, tiene un color de rosa matiz, pero se pigmenta (de color castaño) a partir del segundo mes de gestación. En su superficie, presenta elevaciones granular y puntuales conocidos como tubérculos areolar o tubérculos de Montgomery.^{12,13} Estos corresponden a representación de las glándulas con estructura intermedias entre glándulas sudoríparas y mamarias.¹⁶

Vascularización. El riego de mama se realiza por medio de las ramas de la arteria mamaria medial y lateral (Fig. 2).¹² Las ramas mediales mamarias se originan en ramas penetrantes de la arteria torácica interna (una rama de la arteria subclavia), que surge a partir del segundo, tercero y cuarto espacios intercostales.¹⁴ En el pasado, esta arteria fue nombrada como arteria mamaria interna,¹⁵ pero este nombre ya no se utiliza. Las ramas mamarias laterales tienen orígenes múltiples a saber: 1) arteria torácica superior, 2) la arteria torácica lateral, 3) ramas de la arteria pectoral toracoacromial (una rama de la segunda porción de la arteria axilar); 4) las ramas de las arterias intercostales posteriores de los segundo, tercero y cuarto espacios. Las ramas mamarias laterales se originan predominantemente en la arteria torácica lateral (antes llamada arteria mamaria externa).^{14,15}

El **drenaje venoso** de la glándula mamaria es realizado por las venas, que generalmente acompañan a las arterias. Medial, las venas de drenaje de la vena torácica interna (tributaria de a la vena braquiocefálica), y lateralmente a la vena axilar. Se realiza el drenaje también por las venas intercostales posteriores. Los del segundo y tercer espacios intercostal drenan a la vena intercostal suprema, que en el lado derecho es un afluente del arco de la vena ácigos y en el lado izquierdo, de la vena braquiocefálica izquierda. Los del cuarto espacio drenan a la vena ácigos (a la derecha) y a la vena hemiacigos (en el lado izquierdo).^{12,17}

Inervación. La sensibilidad de la mama es detectada por medio de las ramas medial, lateral y superior de los nervios mamarios (Fig. 3). La rama medial corresponde a la rama anterior cutánea de los nervios intercostales del segundo al

sexto espacio. Las ramas laterales se corresponden con la división anterior de la rama cutánea lateral de los mismos nervios. La única excepción es la rama cutánea lateral del segundo nervio intercostal, llamado el nervio intercostobraquial, que se extiende a la base de la axila y superomedial.^{12,14}

Las ramas superiores más craneal de la región de la mama corresponden a los nervios supraclaviculares, mediales, intermedios y laterales (ramas de la plexo cervical). La papila mamaria recibe abundantes terminaciones nerviosas libres y ramificadas.^{12,14,17} Las fibras simpáticas llegar a la mama por medio de la nervios antes mencionados para el control vasomotor, pero no para las actividades de secreción, que son controlados por mecanismos hormonales. No hay fibras de naturaleza parasimpáticas en las mamas.^{16,17}

La fascia pectoral profunda envuelve los músculos pectoral menor y parte del subclavio. La fascia axilar situada a través de la base del espacio axilar piramidal es una prolongación de la fascia del pectoral mayor y continua como fascia del dorsal ancho. Forma la cúpula de la axila. En el sitio en que los vasos y nervios axilares que van al brazo pasan a través de ella, llevan consigo un manguito fascial tubular, la vaina axilar.¹¹

En consecuencia, la fascia clavipectoral está formada por cuatro partes:¹¹

1. La inserción a la clavícula y la envoltura del músculo subclavio.
2. El ligamento costocoracoideo entre los músculos subclavio y pectoral menor.
3. La envoltura del pectoral menor.
4. El ligamento suspensor de la axila, que se inserta en la fascia axilar.

La **Axila** se define como un espacio piramidal situado entre la parte superior de la pared torácica y el brazo. Su forma y tamaño varían de acuerdo a la posición del brazo. Por lo tanto, casi desaparece cuando el brazo está totalmente abducido. La axila forma una vía de paso para los vasos y nervios del cuello para llegar a la extremidad superior. Anatómicamente, la axila tiene un vértice, una base y cuatro paredes, tres de las cuales está formada por los músculos.^{17,18}

- **Apex (o margen cervicoaxilar):** Esto corresponde a la zona límite entre la parte inferior del cuello y la parte más alta de la axila. Sus componentes son todos huesos: limitado medialmente por la primera costilla, posteriormente por la margen superior de la cara medial de la escápula y la apófisis coracoides de la escápula, y anteriormente por la clavícula. Las arterias y los nervios pasan por el vértice desde el cuello hasta la extremidad superior y las venas y vasos linfáticos van en la dirección opuesta.^{17,18}
- **Base:** Se trata de una cara imaginaria hacia abajo, está constituida por la fascia axilar, debajo de la piel de la fosa axilar. En el margen superficie es ancho en el tórax y se estrecha en el brazo y se correlaciona con la capa de la piel y el grosor de la fascia axilar, anterior al margen inferior del músculo pectoral mayor (pliegue axilar anterior) y, posteriormente, el dorsal ancho (pliegue axilar posterior) (Fig. 4).^{17,18}
- **La pared anterior:** Está formada por el pectoral mayor, pectoral menor y subclavio, y la fascia clavipectoral que envuelve los músculos y llena el espacio entre ellos. Todo el musculo pectoral forma parte importante de la pared, mientras que sólo la parte intermedia de los pectorales menores forma parte de la misma. El espacio entre el borde superior del pectoral menor y la clavícula está ocupado por la fascia clavipectoral, mientras que el espacio entre el borde inferior del músculo pectoral menor y la dermis en la base de la axila es llenado por el ligamento suspensorio de la axila. En la parte más craneal de la fascia clavipectoral, hay un engrosamiento conocido como el ligamento costocoracoideo o el ligamento de Halsted, que se extiende a partir de la primera articulación costoesternal a la apófisis coracoides de la escápula (Figs. 4 y 5).
11,17,18
- **La pared posterior:** Está constituida por la escápula y tres músculos, subescapular, dorsal ancho y redondo mayor. (Fig. 4).^{17,18}
- **La pared medial:** está formado por las cuatro primeras costillas con sus músculos intercostales, y también la parte superior del músculo serrato anterior (Fig. 6).^{17,18}

- **Pared lateral:** es la más estrecha de todas y está formada por el surco bicipital del húmero. Las paredes anterior y posterior convergen lateralmente hacia el húmero, y la pared lateral está formado por el tendón de la porción larga del músculo bíceps braquial y, más medialmente el músculo coracobraquial (Fig. 6).

17,18

Contenido de la Axila. La arteria axilar y sus ramas, la vena axilar y sus afluentes, los nervios en su mayoría procedentes del plexo braquial, y, finalmente, los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos axilares. En esta porción proximal, estos elementos son rodeados por la vaina axilar, que es una prolongación de la fascia cervical de la parte prevertebral. Entre estos elementos, hay tejido adiposo y posiblemente tejido mamario que se proyecta cranealmente de la cara anterior de la tórax en la axila.¹⁴

Los vasos axilares y las ramas del plexo braquial cruzan desde el vértice de la axila hacia su base, a lo largo de la pared lateral y más cerca de la pared anterior, con la vena axilar anteromedial en relación con la arteria. Debido a la oblicuidad de las costillas superiores, el paquete neurovascular axilar cruza el primer espacio intercostal cuando sale detrás de la clavícula.¹⁴

Arteria Axilar. La arteria axilar es la continuación de la arteria subclavia. Se inicia en el margen lateral de la primera costilla y termina en el margen inferior del músculo redondo mayor, a partir de ese momento comienza a ser llamada arteria braquial (Fig. 7). Es atravesado por delante por el músculo pectoral menor, el cual lo divide en tres porciones: proximal, posterior y distal al músculo. La primera de ellas se encuentra entre el margen lateral de la primera costilla y el borde superior del músculo pectoral menor, la segunda, posterior al mismo músculo, y la tercera, entre el borde inferior del músculo pectoral menor y el margen inferior del músculo redondo.^{17,18}

De la primera porción de la arteria axilar se origina la arteria torácica superior, de la segunda parte se origina la arteria toracoacromial y la arteria torácica lateral; y de la

tercera parte se origina la arteria subescapular y las arterias circunfleja humeral anterior y posterior.^{14,17,18}

La Arteria Torácica Lateral sigue por debajo del margen del músculo pectoral menor hasta la pared torácica, riega el pectoral mayor, serrato anterior y los músculos subescapular y los ganglios linfáticos axilares. En las mujeres, esta arteria es grande y tiene ramas mamarias laterales y cruza lateral al margen del músculo pectoral y se dirige hacia la glándula mamaria.

La **vena axilar** es la estructura más anterior y medial en el paquete neurovascular axilar, y se encuentra en el lado medial de la arteria axilar. Entre éstos, están los nervios pectoral lateral, el fascículo medial del plexo braquial y los nervios cutáneos mediales y cubitales. El nervio medial es medial a la vena axilar, mientras que los ganglios linfáticos axilares del grupo lateral son posteromedial a ella. La vena axilar tiene un par de válvulas cerca de su extremo distal. Está formada por la unión de las venas braquiales y la vena basílica, en el margen inferior del músculo redondo mayor. Termina en el borde lateral de la primera costilla, donde se convierte en la vena subclavia. Aunque las venas son más abundantes en la axila que las arterias, son anatómicamente muy variable y se unen con frecuencia.¹⁷

La vena axilar, directa o indirectamente recibe a la vena toracoepigástrica. Está formada por la confluencia de las venas superficiales procedentes de la región inguinal, con afluentes de la vena axilar (por lo general la vena lateral torácica), lo que constituye una ruta que permite el retorno venoso cuando la vena cava inferior está obstruida.

Los ganglios linfáticos Axilares. El tejido conjuntivo de la región axilar contiene varios grupos de ganglios linfáticos. Clásicamente, cinco grupos de ganglios linfáticos axilares se describen: pectorales, subescapulares, centrales, humerales y apicales.^{11,12,14}

1. **Los ganglios linfáticos Pectorales (o anteriores):** Se trata de tres a cinco ganglios linfáticos que se encuentran a lo largo de la pared medial de la axila, en todo el trayecto de la vena torácica lateral y el margen inferior del músculo pectoral menor. Este grupo recibe la linfa principalmente de la pared torácica anterior, incluso de la glándula mamaria. Desde los ganglios linfáticos pectorales, la linfa pasa a los ganglios linfáticos centrales apicales.
2. **Subescapulares (o Posteriores):** Este se compone de seis a siete ganglios linfáticos situados a lo largo del margen de la pared axilar posterior y los vasos subescapulares. Estos reciben la linfa de la cara posterior de la pared torácica y la región periescapular. A partir de este grupo de ganglios linfáticos, los fluidos linfáticos eferentes drenan a los ganglios centrales y apicales.
3. **Humerales (o laterales):** Se trata de un grupo de cuatro a seis ganglios linfáticos situados medial y posterior a la vena axilar, en la parte proximal de la vena, cerca de la pared lateral de la axila. Este grupo recibe casi todos los ganglios linfáticos procedentes del miembro superior, con excepción de la linfa transportada por el sistema linfático que acompañan a la vena cefálica, que drena directamente a los ganglios centrales y, de éstos, a los ganglios linfáticos apicales.
4. **Ganglios linfáticos centrales:** Está formado por tres o cuatro ganglios linfáticos grandes situados profundamente en relación con el músculo pectoral menor, cerca de la base de la axila, en relación con la segunda porción de la arteria axilar. Éste grupo recibe la linfa de los ganglios pectorales, subscapulares humerales y todos los ganglios linfáticos de este grupo drenan a los ganglios linfáticos apicales.
5. **Apicales:** también conocido como ganglios linfáticos subclavicular¹² y está formado por todos los ganglios linfáticos ubicados en la ápice axilar, que se encuentran a lo largo de la cara medial del la parte distal de la vena axilar y

la primera parte de la arteria axilar. Los ganglios linfáticos apicales reciben la linfa procedente de todos los otros grupos axilares y también la linfa de los ganglios linfáticos que acompañan la parte distal de la vena cefálica. Los vasos linfáticos eferentes procedentes de los ganglios apicales se unen para formar el tronco subclavio, que luego se une al tronco yugular (que drena la linfa de la cabeza y el cuello) y el tronco bronquiomedial (que drena la linfa de las vísceras y la pared torácica), para descargar en el lado derecho en el conducto linfático derecho y en el lado izquierdo en el conducto torácico. Estos conductos drenan en la confluencia del cruce de la vena yugular interna y la vena subclavia, a cada lado.

Hay dos grupos de ganglios linfáticos que, aunque no ubicados en la axila, merecen una consideración especial debido a su ubicación cerca a la misma (Fig. 8).^{12,14}

- **Los ganglios linfáticos Interpectoriales o "ganglios de Rotter"**: Estos son difíciles de identificar durante la cirugía e incluso en las disecciones anatómicas, y consisten de uno a cuatro ganglios linfáticos pequeños que se encuentran entre el músculo pectoral mayor y menor, en asociación con ramas de los vasos toracoacromiales. Su drenaje linfático llega directamente a los ganglios linfáticos centrales, a pesar de que rara vez drenan a los ganglios linfáticos apicales.
- **Ganglios linfáticos Deltopectoriales**: Estos son también conocidos como ganglios infraclaviculares y se componen de uno o dos ganglios linfáticos ubicados al lado de la vena cefálica, en el surco deltopectoral, justo debajo de la clavícula. Sus eferentes penetran en la fascia clavipectoral y drenan en los ganglios centrales y apicales de la axila. Más raramente, algunos eferentes drenan hacia delante en la clavícula en los ganglios linfáticos cervicales.

Se suele clasificar a los ganglios linfáticos axilares en niveles de acuerdo a su relación con el músculo pectoral menor. Por lo tanto, los ganglios linfáticos situados lateralmente o por debajo al margen inferior del músculo pectoral menor se clasifican como los ganglios linfáticos de nivel I. Los pectorales (anteriores),

subscapulares (Posteriores) y humerales linfáticos (Laterales) se incluyen en este nivel. Los ganglios linfáticos ubicados profundamente en relación con el músculo pectoral menor constituyen el nivel II y están representados por los ganglios linfáticos centrales y, posiblemente, algunos ganglios linfáticos apicales. Finalmente, los ganglios linfáticos situados medial o superiores al margen superior del músculo pectoral menor constituye el nivel III, y éstos incluyen los ganglios linfáticos apicales.^{11,12}

Nervios. La mayoría de los nervios que se encuentran en la axila vienen del plexo braquial. Sólo el intercostobraquial no viene de este plexo. El plexo braquial (Fig. 9) es constituido por las ramas ventrales primarias de los cuatro nervios cervicales inferiores y el primer nervio torácico (C5 a T1). Posiblemente existan contribuciones de las ramas primarias ventrales del cuarto nervio cervical y el segundo nervio torácico.^{14,17} Después que los componentes del plexo emergen de los forámenes intervertebrales, estos están colocados entre el escaleno anterior y los músculos escaleno medios.

En la parte inferior del cuello, las ramas ventrales primarias del plexo braquial forman tres troncos: superior (C5 y C6), medio (C7) e inferior (C8 y T1). Cada tronco se bifurca en las divisiones anterior y posterior (Divisiones), el plexo corre atrás de la clavícula a través del vértice de la axila. De la mezcla de las fibras de la divisiones anterior y posterior del plexo braquial del lateral, medial y posterior se forman fascículos. La nombres de los fascículos se refieren a sus relaciones con la segunda parte de la arteria axilar, es decir, son, respectivamente, lateral, medial y posterior en relación con la segunda parte de la arteria axilar.^{17,18}

De acuerdo con la relación con la clavícula, el plexo braquial para fines de enseñanza se divide en las porciones supraclavicular e infraclavicular. En la axila, se encuentran varios nervios, destacando entre ellos los siguientes:^{12,17}

Nervio Intercostobraquial: Esto corresponde a la rama lateral cutánea del segundo nervio intercostal. Surge del segundo espacio intercostal y se extiende oblicuamente hacia el brazo, donde se anastomosa con la rama cutánea braquial del nervio medial, que es una rama del plexo braquial. Un segundo nervio intercostobraquial también puede de vez en cuando salir del tercer espacio intercostal.^{11,17}

Nervio Torácico Largo (nervio de Bell): Este se origina en la cara posterior de las ramas primarias ventrales de C5, C6 y C7. Se dirige hacia abajo y posterior al paquete neurovascular, hacia la pared lateral torácica para inervar el músculo serrato anterior. Está cubierto por la fascia de éste músculo.

Nervio Subclavio (una rama del tronco superior del plexo braquial): Las fibras de este nervio se derivan principalmente de C5, con la colaboración de los nervios C4 y C6. Se dirige hacia abajo de la clavícula y el músculo subclavio.

Nervio Pectoral lateral (rama del fascículo lateral del plexo braquial): después de penetrar en la fascia clavipectoral junto con la arteria y vena toracoacromial cefálica, envía una rama al nervio pectoral medial que inerva el músculo pectoral menor.

Nervio Musculocutáneo (rama del fascículo lateral del plexo braquial): Al salir de la axila, este nervio penetra en el músculo coracobraquial e inerva al mismo. Al salir de éste, se extiende entre el bíceps braquial y lo inerva. Lo continúa por encima y lateralmente como nervio antebraquial cutáneo lateral del antebrazo.

Nervio cutáneo medial antebraquial (rama del fascículo medial del plexo braquial): Éste nervio más grande que el anterior y está situado entre la arteria y la vena axilar, el irriga la piel de la cara media del antebrazo.

Nervio Toracodorsal (rama del fascículo posterior del plexo braquial): Este inerva el músculo dorsal ancho. Lo acompaña las arterias subescapular y toracodorsal, anterior al músculo subescapular.

Nervio axilar (rama del fascículo posterior del plexo braquial): Este inerva el músculo redondo menor ya que deja el espacio axilar.

Lesiones en los nervios pueden ocurrir durante la linfadenectomía axilar. Al respetar la vena axilar como el límite más craneal del campo de la disección de los ganglios linfáticos, los fascículos y las diferentes ramas del plexo braquial estarán protegidos de una lesión inadvertida. Sin embargo, algunos nervios pueden sufrir lesiones durante linfadenectomía.^{11,12,17}

El **nervio intercostobraquial** es con frecuencia seccionado ya que atraviesa la axila oblicuamente hacia el brazo y se encuentra en el área de disección de los ganglios linfáticos. Debido a que este es un nervio sensitivo, el daño causado consistirá en hipoestesia de la piel que cubre la axila y la cara medial del brazo.

El **nervio torácico largo de Bell** corre lateralmente a lo largo de la pared torácica y por lo general es separado de la fascia del músculo serrato anterior de manera que el nervio se adhiere a la disección ganglionar. Si ésta situación no se detecta, puede resultar en la sección del nervio y la consecuente denervación del músculo serrato anterior, lo que provoca el desplazamiento posterior de la escápula ("escápula alada").^{11,12,17}

El **nervio toracodorsal** puede sufrir lesiones si los vasos subscapulares se dañan o se ligan.

La **nervios subescapulares superior e inferior** se dañada cuando la fascia del músculo subescapular es extraída y el campo de la disección se extiende posterior a la vena axilar, o superolateralmente sobre el músculo dorsal ancho (nervio subescapular inferior).

La ligadura de la arteria toracoacromial más allá de su salida de la fascia clavipectoral hará que se corte el **nervio pectoral lateral**.

La lesión del **nervio pectoral medial** se produce cuando el músculo pectoral menor se extrae, o cuando el espacio entre los músculos pectorales sea ampliamente disecado.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL DRENAJE GANGLIONAR EN LA MAMA

La glándula mamaria tiene un doble drenaje linfático primario. Esto ha sido establecido desde los años 70's por el Dr. Horacio Zalce quien estableció en esa época una frase que describe esta situación particular, acuñó la frase: "**triste privilegio que tiene la mama de poseer doble drenaje linfático primario**".

Cuatro intercomunicaciones de plexos linfáticos en la mama se describen: uno ubicado en la dermis (plexo cutáneo), uno en la región superficial subcutánea (plexo subcutáneo), uno en la fascia del músculo pectoral mayor (plexo fascial) y el último en la glándula mamaria, con la participación de los lóbulos y conductos (plexo glandular). Este último se comunica por medio de los vasos linfáticos que acompañan a los conductos lactíferos con la región del plexo subcutáneo situado inmediatamente por debajo de la areola y se conoce como el plexo subareolar (o Plexo de *Sappey*). El plexo fascial establece comunicación con el plexo subcutáneo por medio de los vasos linfáticos a lo largo de los fascículos fibrosos del estroma.
12,14

- a) En el plexo profundo y superficial (cutáneo) linfático se realiza el drenaje por la vía eferente lateral y medial los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos (GL), respectivamente, en la axila y a lo largo de los vasos torácicos internos (Fig. 8). Los vasos eferentes mediales de una mama pueden anastomosarse con los de la mama contralateral, estableciendo así anastomosis linfáticas intermamarias (comunicación intermamaria). Esto explica la ocasional

participación de los ganglios linfáticos contralaterales axilares metastásicos en relación con neoplasia en la otra mama.^{12,13}

Los vasos linfáticos eferentes laterales en principio se encuentran a lo largo de los vasos torácicos internos, llegando cerca del margen inferior de los músculos pectorales mayor y menor, y en ocasiones directamente a los ganglios linfáticos a lo largo de los vasos subescapulares (Los ganglios linfáticos subescapulares). Los vasos linfáticos pueden en ocasiones acompañar a los vasos intercostales posteriores y conducir hacia los ganglios linfáticos intercostales, que se encuentran cerca de las cabezas de las costillas, donde drenan al conducto torácico.^{11,12,17}

- b) El plexo fascial linfático no tiene participación importante en el drenaje de la mama, sirve como una ruta alternativa en caso de obstrucción de las principales rutas. La linfa del plexo fascial drena hacia los vasos eferentes que penetran en los músculos pectorales mayor y menor y, desde allí, drenan a los ganglios apicales de la axila.¹² Ésta ruta de drenaje transpectoral, también conocida como la ruta de Groszman,¹³ un grupo intermedio de GL se describe (entre uno y cuatro en total), dispuestos a lo largo de los vasos toracoacromiales y están situados entre los músculos pectoral mayor y menor. Estos son los ganglios linfáticos interpectorales «o Ganglios linfáticos de Rotter» y rara vez se pone en vista durante la cirugía o en piezas anatómicas (Fig. 8).

Aunque existe la creencia de que los ganglios linfáticos a lo largo de los vasos torácicos internos reciben la linfa de los cuadrantes mediales, los estudios han demostrado que tanto los ganglios linfáticos axilares y los ganglios linfáticos torácicos internos reciben la linfa de todos los cuadrantes mamarios, gracias a la red linfática generalizada. Hay, sin embargo, claro predominio de drenaje a la axila, y la ruta hacia esta corresponde a más de tres cuartas partes del drenaje linfático de la glándula mamaria. La parte más craneal de la mama puede tener drenaje linfático directamente hacia los ganglios linfáticos apicales de la axila.¹²

La linfa de la mama de vez en cuando puede drenar a través de los vasos linfáticos que acompañan a los vasos cutáneos intercostales laterales y drenan a los ganglios linfáticos intercostales posteriores, que se encuentran cerca de las costillas. A partir de ahí, la linfa sigue hacia el conducto torácico. Los vasos linfáticos a veces también pueden drenar en el hígado y plexo subdiafragmático, a través de los vasos linfáticos abdominales (de Gerota, ruta paramamaria).^{12,13}

1.3 BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

1.3.1 Colorantes vitales y trazadores isotópicos

1.3.1.1 Introducción de los Colorantes

Para una adecuada localización del GC y partiendo del principio del Ganglio Centinela, es indispensable el disponer de un método eficaz, el cual nos permita la realización de la detección del mismo *in vivo*, para determinar la posible presencia de metástasis tempranas en aquellas pacientes que presentan axila clínicamente negativa. Por lo cual, se utilizan sustancias que permiten, tras su inyección y a través de la red de vasos linfáticos locales, la detección intraoperatoria del primer ganglio linfático que recibiría las metástasis desde el tumor permitiendo diferenciarlo del resto de los ganglios locoregionales.¹⁹

La identificación del GC se realiza ya sea tiñéndolo y haciéndolo visible, como en el caso de los colorantes vitales, o acumulando en su interior una sustancia radiactiva y localizándolo con una sonda de detección de radiación gamma, o bien con técnica mixta usando ambos tipos de marcadores.²⁰ La base de este sistema es la implementación de trazadores específicos que son inyectados en la proximidad del tumor y que revelan el drenaje linfático del área específica en donde se sitúan.

Los trazadores eficaces del sistema linfático son sustancia con determinadas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas; especialmente han de carecer de polaridad y de ser poco hidrosolubles. Inicialmente, como fue descrito en los trabajos de Morton en pacientes con melanoma.²¹ La BGC se llevo a cabo mediante el uso del colorante quirúrgico Linfazurín® (azul de isosulfán). El Azul Vital (patent blue V) también ha sido descrito para éste procedimiento.²² Es importante resaltar que no todos los colorantes utilizados en cirugía son apropiados, ya que muchos de ellos no presentan una difusión suficiente a través de la vía linfática.

1.3.1.2 Colorantes Vitales

La mayoría de los colorantes son compuestos orgánicos que tienen alguna afinidad específica por los materiales celulares. Muchos colorantes utilizados con frecuencia son moléculas cargadas positivamente (cationes) y se combinan con intensidad con los constituyentes celulares cargados negativamente, tales como los ácidos nucleicos y los polisacáridos ácidos. Un ejemplo de colorante catiónico es el Azul de Metileno.²³

Entre los colorantes vitales utilizados destaca el azul de isosulfán, isómero del azul patente, también se han utilizado el Azul de Metileno y el azul de Evans, entre otros.

El **Azul de Metileno**, cuyo nombre científico es Cloruro de Metiltionina, tiene forma de cristales o polvo cristalino y presenta un color verde oscuro, con brillo bronceado. Es inodoro y estable al aire. Sus soluciones en agua o en alcohol son de color azul profundo. Es fácilmente soluble en el agua y en cloroformo; también es moderadamente soluble en alcohol. Su fórmula química es $C_{16}H_{18}ClN_3S$ (Fig.10).²³

Ésta sustancia se utiliza como colorante basado en el hecho de que las células tienen una composición química diferente a la de su entorno, de modo que ambos se comportan de forma diferente frente a un colorante ocasionando éste la tinción interna de las células. Tiñe microorganismos procarióticos (vivos o muertos). Los eucarióticos sólo se tiñen si están muertos. Algunas estructuras, como los corpúsculos metacromáticos, se tiñen más intensamente con este colorante que el resto de la célula, inhibe el crecimiento de bacterias Gram (+).²³

Es un colorante básico, se une a componentes celulares cargados negativamente. Estos componentes cargados negativamente se denominan basófilos, porque tienen afinidad por los colorantes básicos. Por lo cual, estos colorantes se unen al núcleo y ciertas regiones del citoplasma.²³

1.3.1.3 Trazadores Isotópicos

Alex y Krag introdujeron en 1993 la utilización de trazadores isotópicos para la realización de la BGC. Estos trazadores isotópicos están bien caracterizados, ya que se utilizaban previamente en medicina nuclear especialmente para investigar la dinámica de la circulación linfática en extremidades inferiores. Se trata de pequeñas sustancias coloides o micelas cuyas partículas son neutras y biológicamente inertes.²⁰

Los coloides son marcados con tecnecio^{99m}, este metal formará el núcleo de la micela siendo ligado en ocasiones a otro metal (renio, antimonio) o bien en forma de sulfuro de tecnecio únicamente. Alrededor del núcleo se dispone una capa de dipolos de moléculas de agua de manera que la configuración final se asemeja a una esfera en la que las densidades de carga eléctrica quedan compensadas.

Se han empleado varios tipos de coloides marcados con ^{99m}Tc cuyas diferencias de comportamiento biológico en humanos radica fundamentalmente en el tamaño de la partícula. En la práctica clínica podemos seleccionar distintos compuestos, así podemos tener grupos o familias de pequeños nanocoloides, con diámetro entre 2 y 20 nanómetros, que incluyen compuestos tecneciados de seroalbúmina humana (HSA), dextrano o trisulfuro de antimonio que, *in vivo* muestran una gran facilidad de difusión con visualización rápida de canales venosos y linfáticos, y la aparición de numerosos ganglios de drenaje no solo el primario.²⁴⁻²⁶

En el grupo intermedio, entre 5 y 80 nanómetros, incluye la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina, éstos muestran menor penetración sistemática y buena delimitación de ganglios de drenaje.²⁵

Para el tercer grupo tenemos coloides con tamaño de partícula mayor de 100 nanómetros, como el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado (100 a 400 nm) o la albúmina microcoloidal de tecnecio (> 1000 nm). Con estas partículas existe una tendencia a observar menos ganglios de drenaje y, por lo tanto, la posibilidad de ser más selectivos a la hora de detectar el GC. No obstante, también existe el riesgo de que no se produzca migración efectiva del trazador y de que éste quede retenido por fagocitosis rápida en el lugar de inyección.²⁴⁻²⁷

En la práctica, el empleo de éstas sustancias dependerá de los resultados prácticos que se obtengan en cada centro de estudio, en términos de eficiencia técnica, sensibilidad y valores predictivos, los que realmente validen la opción práctica que se haya tomado inicialmente. Se hace hincapié en que la elección además estará condicionada por los medios técnicos, humanos y operativos de que se dispongan en cada caso.²⁸

Algunas de las características óptimas deseables de los trazadores coloides son que difundan rápido y eficazmente por el sistema linfático hasta *un solo* GC, sin la elevada retención tisular *in situ* (en el punto de inyección) que se presenta, lográndose así una relación de señal Ganglio Centinela/fondo muy alta, sin presencia de ganglios secundarios marcados.²⁸

1.3.1.4 Características Operativas de la BGC con Trazadores

Los coloides son marcados con Tc ^{99m}, isótopo o radionúclido emisor de gamma puro, de período de semidesintegración corto, ampliamente utilizado en medicina nuclear que presenta grandes ventajas prácticas por la escasa exposición a la radiación que conlleva para el propio paciente y para el personal de salud, y por la facilidad con que es detectado externamente con gamma-cámara o internamente mediante la sonda gamma intraoperatoria. Para el marcaje de los coloides con tecnecio (Tc-pertecnetato) se requiere la modificación del estado de oxidación de este último elemento mediante un agente reductor que generalmente es una sal de estaño (Cl₂Sn). Tras el marcaje de los coloides, se procede habitualmente a su control radiofarmacológico mediante minicromatografía instantánea en papel.^{27,28}

La eficiencia de marcaje (porcentaje de tecnecio ligado al producto de interés) es alta, generalmente por encima del 95%, aunque dicha eficiencia presenta unos límites de tolerancia en función de la sustancia concreta que se utilice.

En todos los centros y servicios de medicina nuclear queda garantizada la calidad del proceso mediante la utilización de los preceptivos Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) el cual contempla todos y cada unos de los pasos implicados en la parte nuclear del procedimiento, no sólo el control de calidad del marcaje del producto sino también otros aspectos como la información del paciente, normas de inyección y detección gamma gráfica, control del instrumental, etc.^{29,30}

Tras la administración del trazador, una pequeña fracción de las partículas coloidales difunde por el sistema linfático, el resto del trazador se queda en el lugar de la infiltración alrededor del tumor primario mamario. Las partículas que se difunden lo hacen introduciéndose en los vasos por aumento de la presión intersticial y son vehiculizadas hasta los ganglios de drenaje, donde son fagocitadas por histiocitos, especialmente en el seno subcapsular.^{29,30} Poco tiempo después de su administración el trazador ya se localiza en el Ganglio Centinela, lo cual permite la posterior detección mediante el instrumental adecuado, tanto gammagráficamente como en el rastreo quirúrgico.³¹

Técnicamente esta detección puede demorarse incluso varias horas (hasta 24 hrs) ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo permiten.³² Ello tiene evidentes ventajas logísticas para los servicios quirúrgicos ya es factible programar la intervención con un amplio intervalo de tiempo sin pérdida de la calidad en el proceso. En condiciones técnicas correctas la eficacia técnica del método isotópico para la localización del GC en el cáncer de mama podría acercarse al 100% y en todo caso muy superior a la obtenida con el uso aislado de colorantes. No obstante, algunos autores aconsejan utilizar la técnica combinada, ya que en sus manos se mejora la eficacia global de la biopsia.^{33,36}

Un aspecto técnico importante a considerar es el volumen total inyectado y la vía de administración que puede condicionar variaciones importantes en la capacidad para detectar el ganglio centinela, dado el mecanismo físico de acción. Utilizando la vía peritumoral, Krag y col³² demostraron que el incremento de volumen de inyección, de 3 a 8 ml producía un aumento en la eficacia técnica del 72 al 100%. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto al volumen a inyectar. Los defensores de volúmenes pequeños argumentan que no interfieren con la fisiología del sistema linfático y los

defensores de volúmenes mayores aportan una clara mejora de la eficacia para detectar el GC.²⁸

Algo parecido ocurre con las vías de administración, algunos autores refieren la inyección subdérmica o intramural,^{33,34} generalmente se usa la inyección mamaria intersticial peritumoral. Si se opta por la vía peritumoral, debe utilizarse varios puntos de inyección (de 4 a 6) con el fin de englobar completamente el nódulo tumoral dentro del volumen inyectado, de manera que toda la superficie del mismo quede expuesta al flujo linfático de drenaje. Recientemente se ha descrito la vía subareolar, en principio, para utilizar solo con colorantes aparentemente con buenos resultados.³⁵

La linfogammagrafía prequirúrgica es recomendada por la mayoría de autores ya que es muy importante el disponer de un mapa previo del drenaje linfático de cada paciente, con la posibilidad de detectar GC en el territorio de la mamaria interna, ganglios intramamarios, apicales, en pared torácica, etc. Además, permite realizar un marcaje cutáneo de la zona quirúrgica de interés, que facilita y acorta el procedimiento quirúrgico.²⁸

La administración de trazadores en el caso de tumores no palpables significa un considerable reto técnico. En ocasiones, este problema podría resolverse mediante la punción mamaria dirigida por ecografía siempre y cuando la lesión se localice bien por este medio. También podemos recurrir a los sistemas percutáneos que se utilizaban radiológicamente para la localización de estas lesiones como guías metálicas o agujas.³⁷ Otra opción es calcular las coordenadas aproximadas del lugar en el que se desea depositar el trazador, utilizando como guía para ello las dos proyecciones de la mamografía previa de las pacientes.³⁸

1.3.2 Sondas Gamma Portátil

Las sondas isotópicas son instrumentos portátiles diseñados para la detección de radiaciones, en éste caso la radiación gamma, emitida por tejidos previamente marcados con trazadores isotópicos. Al conjunto de técnicas que utilizan estos sistemas se le denomina cirugía radiodirigida, que está diseñada para “asistir” al cirujano en el acto quirúrgico, permitiendo ir más allá de lo que sus ojos o sus manos son capaces de ver o tocar.²⁹

La cirugía radiodirigida, específicamente en la B GC, se basa en la administración de un trazador isotópico cuyas características radiofarmacológicas, vía de administración, tiempo requerido para su correcta distribución, etc, serán en cada caso los más idóneos para el marcaje previo de la lesión de manera que permita la realización de un “mapa previo” de la distribución de dicho trazador, denominado gammagrafía prequirúrgica.^{27,29}

De esta forma, se obtiene una pre-localización bastante precisa del drenaje linfático específico de cada paciente. En el momento de la detección gammagráfica puede aprovecharse para marcar en la piel la proyección externa del GC, de manera que se orienta y se acorta la incisión. En un segundo tiempo, en sala de quirófano, mediante el uso de la sonda isotópica portátil, se localiza el tejido premarcado siendo en este caso específicamente el GC. A ésta maniobra de detección se denomina rastreo intraoperatorio (rastreo linfático intraoperatorio en el caso de la BGC). Al finalizar el procedimiento, una vez completada la exéresis, se procede a corroborar la pieza quirúrgica y también se debe cerciorar, mediante la sonda, la ausencia de tejido radio marcado en el campo quirúrgico.^{25,28,29,38}

Actualmente, la mayoría de las sondas detectoras portátiles consisten en un pequeño cabezal o elemento detector que, suele ser de un material semiconductor como el telurato de cadmio, al cual se adapta un colimador, es decir, un adminículo plomado a modo de diafragma, el cual le confiere a la

sonda resolución espacial y direccionalidad. En base al diseño del colimador se determinará la capacidad de frenar la radiación difusa que no proviene del objeto de interés. No obstante, el colimador reduce la sensibilidad y puede afectar a la detección de lesiones de baja actividad o marcadas por radionúclidos de baja energía, como el I^{125} , en cuyo caso no se aconseja su utilización.²⁹

Generalmente, las sondas están diseñadas para una respuesta óptima a determinados radionúclidos, así, algunas están optimizadas para el I^{125} , mientras otras cuentan con cabezales de distinto diseño en función de la energía de distintos radionúclidos que se pretenda detectar, por ejemplo, cabezal del telurato de cadmio para Tc^{99m} y de yoduro sódico para el I^{131} .²⁹ Para el rastreo intraoperatorio, el cabezal de la sonda se introduce debidamente protegido, en el campo quirúrgico. El cabezal transforma la radiación gamma emitida por el ganglio centinela en una señal eléctrica que es ampliada, filtrada y convertida en “cuentas o impulsos por segundo” (cps) en una unidad electrónica de procesado, de manera que podemos medir la radiactividad emitida por el tejido que se va rastreando en todo momento.^{29,38}

1.3.3 Técnica de la BGC en Cáncer de Mama

1.3.3.1 Ganglio Centinela Versus Linfadenectomía Axilar

Los ganglios linfáticos son una parte vital en la microcirculación. Ellos sirven como canales a través de los cuales el líquido extracelular (LEC) es redirigido al sistema circulatorio. Ayudan a filtrar los líquidos y mantener la esterilidad a través de las acciones del sistema inmune. La extirpación de un número crítico de GL interrumpe el proceso de redirección y conllevan al riesgo de congestión en los tejidos drenados por los linfáticos regionales. La BGC limita la disrupción, y hace que la congestión del tejido (linfedema) sea un hecho infrecuente. Más aún ya que el trauma quirúrgico es menor, las pacientes

tienen menos efectos secundarios por el daño a los nervios después de la BGC. El linfedema clínico no ocurre en todas las mujeres intervenidas a linfadenectomía, pero ocurre con la suficiente frecuencia para ser un problema para muchas, especialmente si son atléticas y activas, y es incurable y de por vida.³⁹

1.3.3.2 ¿Quién es Candidata para una BGC?

Pacientes con una biopsia que demuestre cáncer invasor de la mama deberían considerarse la realización de BGC como una alternativa a la linfadenectomía axilar.³⁹ Se debe recordar que los carcinomas *in situ* o no invasores raramente requieren alguna disección de ganglios axilares, ya que los carcinomas no invasores por definición no tienen invasión de los espacios alrededor de los conductos mamarios y por lo tanto carecen de acceso al resto del cuerpo.^{39,40}

1.3.3.3 ¿Quién No es Candidata para una BGC?

Existen varios datos clínicos que descalifican a las pacientes para la realización de la BGC y hacen que la linfadenectomía axilar sea una mejor elección. Las pacientes con compromiso evidente de los ganglios linfáticos deberían linfadenectomía axilar total ya que siempre es aconsejable realizar la resección de cualquier cáncer accesible durante la cirugía. Las pacientes que han tenido grandes biopsias o linfadenectomías previas. El procedimiento quirúrgico en sí mismo altera y distorsiona la circulación linfática e interrumpe el flujo desde la mama hasta la axila haciendo imposible la identificación del GC. La localización del cáncer primario puede (aspecto interno de la mama o tumor axilar) interferir con la marcación radioisotópica o indicar el ganglio centinela en una posición inaccesible como los ganglios de la cadena

mamaria interna intratorácica. Finalmente, en las pacientes con tumores grandes (> 5 cm) se debería considerar la quimioterapia previa a cualquier tratamiento definitivo de la mama o de la axila porque la enfermedad se presume que es sistémica de alguna forma en el Estadio III.^{39,40}

1.3.3.4 ¿Cómo se Realiza la BGC?

El sistema linfático forma parte del sistema circulatorio y es en proporción microscópico. Para poder identificar la anatomía precisa de éste sistema, se debe inyectar en la mama, cerca del sitio del tumor algún tipo de marcador o colorante y debe ser analizada mientras las partes que componen éste árbol microvascular son teñidas. Investigaciones recientes han mostrado que la utilización de una técnica combinada o simple (solo con colorante) suelen ser suficientes para lograr un alto porcentaje de éxito en la localización del GC (Anexo III).^{39,40}

1.3.3.5 ¿Es necesario un Tratamiento Adicional después de la BGC?

De forma general SÍ, pero otra cirugía puede no estar indicada dependiendo del meticoloso estudio del (los) patólogos de los tejidos linfáticos enviados. Si el GC contiene un depósito de cáncer, aunque sea pequeño y microscópico (una micrometástasis), se considerará que otros ganglios pueden estar potencialmente involucrados entonces, se realiza en fecha posterior un vaciamiento axilar más extenso.^{38,39}

Por otra parte, si el GC es negativo, se infiere que los ganglios restantes son también negativos y que la axila ha sido estadificada en forma satisfactoria. Asumiendo que no sea necesario otro tratamiento quirúrgico de la mama, las pacientes son nuevamente evaluadas para, dependiendo de los factores

pronóstico y predictivos recibir terapia sistémica (quimioterapia, hormonoterapia o terapias blanco).³⁹

1.3.3.6 ¿Cuáles son los Riesgos Asociados con la BGC?

El riesgo más importante son los GC con resultado de falsos negativos y que no señale con exactitud la presencia de cáncer metastático en la región axilar.³⁹ En las series reportadas en la literatura científica mundial, el porcentaje de Falsos Negativos es de alrededor del 2% en varias instituciones. La salvaguarda principal contra los falsos negativos resulta de la experiencia del personal involucrado, su insistencia en los criterios estrictos para la identificación del GC y su tendencia a extender el procedimiento si las técnicas de localización no alcanzan los criterios estrictos. Con el colorante se puede presentar una coloración azul de la piel, también de la orina y en las heces. En el sitio de inyección puede quedar una pigmentación azul por algunas semanas o meses para posteriormente desaparecer. Con el colorante azul patente se han registrado reacciones alérgicas al mismo que van del 1 al 1.5% sin embargo parece ser que con el Azul de Metileno estas reacciones son mucho menos frecuentes. La magnitud de la exposición a radiación con la porción isotópica es insignificante.^{38,40,41}

Aunado a los resultados de BGC falsos negativos, existe el riesgo de que se presente un GC realmente negativo pero con afectación axilar, ya que existen estudio en los que se ha realizado linfadenectomías quirúrgicas completas, incluyendo los tres niveles de Berg, debido a que existen casos en los que los niveles I o II son negativos y, sin embargo, hay afectación del nivel II o III, y se ha encontrado hasta en el 1.6% de éstos casos, denominadas como *skip metastases* (metástasis a saltos) con afectación axilar.⁴²

1.3.3.7 Ganglios Extra-axilares

Una de las diferencias más claras implicadas en el abordaje mediante la linfadenectomía axilar y la utilización de la técnica de la BGC se deriva del hecho constatado que la emigración de células tumorales no se produce ni siempre ni solamente a los ganglios de la axila, sino que puede producirse hacia otras cadenas ganglionares.⁴²

Mientras que la linfadenectomía axilar sólo posibilita evaluar la afectación ganglionar axilar, la técnica de la BGC permite detectar aquellos casos en los que la derivación ganglionar, y con ello la vía más probable de una primera emigración tumoral, es extraaxilar. La emigración hacia la cadena ganglionar de la mamaria interna es relativamente frecuente.⁴³

Se han realizado estudios de los ganglios de la mamaria interna en pacientes con cáncer de mama encontrando en una serie de 380 pacientes, que sólo 6 (1.6%) presentaban afectación de los mismos y ninguno tenía metástasis axilares. Además, está demostrado que la disección rutinaria de los ganglios de la mamaria interna no mejora los resultados.⁴⁰

Distintos estudios de evaluación de la técnica de la BGC han encontrado valores del GC en esa cadena que serían en torno o superiores al 10% de los casos, hasta cifras del 27% en un estudio.⁴³

El análisis anatomopatológico de estos ganglios en los casos en que da positivo conlleva el uso de quimioterapia sistémica, por suponer en sí mismo un dato que modifica el estadiaje del tumor y su tratamiento. En cuanto al manejo local no está claro si debe realizarse tratamiento quirúrgico, radioterapia o nada. La detección de afectación ganglionar extraaxilar compensaría probablemente los falsos negativos axilares de la técnica del GC.^{10,39,40}

1.3.3.8 Las Micrometástasis en el Ganglio Centinela (GC)

Una de las posibles ventajas de la técnica del ganglio centinela es que al detectar uno o pocos ganglios posibilitan el análisis más minucioso de éstos ganglios, por medio de cortes seriados y tinción de inmunohistoquímica. El consejo de Salamanca en su punto 20 indica que “ante micrometástasis en el GC se debe practicar linfadenectomía axilar, salvo que se participe en un estudio clínico prospectivo, y en el punto 19 señala que “las micrometástasis en el GC obligan a quimioterapia adyuvante”.⁴⁴

1.3.4 Análisis de la Eficacia y Precisión Diagnóstica de la Técnica de la BGC en el Cáncer de Mama

1.3.4.1 Eficacia Técnica y la Precisión Diagnóstica

La linfadenectomía sólo puede considerarse como una técnica de referencia para la evaluación de la afectación ganglionar axilar. Además, la técnica del ganglio centinela favorece la evaluación microscópica detallada del ganglio o ganglios axilares y diagnosticar o descartar la existencia de micrometástasis. Asimismo, en algunos casos se han producido recaídas en el territorio ganglionar después de una linfadenectomía.

En un sentido estricto, no es posible considerar que la linfadenectomía es la prueba de referencia o “gold standard” para evaluar la afectación ganglionar en los cánceres de mama. En realidad, no se conoce la sensibilidad de la propia linfadenectomía axilar en la estadificación. La linfadenectomía axilar puede tener falsos negativos y existen reportes de recaídas axilares incluso después de linfadenectomías completas negativas.⁴⁵

Las causas no están bien establecidas, pero posiblemente son debidas a que no se extirparon todos los ganglios. No obstante, la linfadenectomía axilar

puede aceptarse como una buena referencia del estado ganglionar axilar y comparar el resultado de la técnica de la BGC.

Existen reportes de análisis de estudios encontrando a 143 estudios publicados que aportan datos de la eficacia y precisión diagnósticas de la técnica del ganglio centinela comparada con la linfadenectomía axilar. 45 estudios comparan la técnica realizada sólo con isótopos, 51 estudios la realizada con isótopos y a la vez, 27 estudios la técnica realizada sólo con colorante azul y 20 estudios mezclan pacientes en los que utilizan distintas técnicas en el mismo estudio.⁴³

En esos estudios el GC se localiza bien por gammagrafía, con sonda intraoperatoria o por ambas técnicas a la vez. Se ha reportado que la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios axilares afectados varía entre el valor más bajo del 73% hasta estudios con un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 90.2% y el 100%. Los intervalos de confianza de la sensibilidad de la prueba en cada estudio han sido calculados con el programa *Meta Test*. El metaanálisis de esos estudios da un valor de sensibilidad del 91%, calculado por el modelo de efectos aleatorios, con un Intervalo de Confianza al 95%, de 88% a 93%.

En cuanto al resultado del metaanálisis de éstos estudios, para la técnica del ganglio centinela cuando se realiza *sólo con tinción azul*, la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios axilares afectados varía entre el valor más bajo del 83,3% hasta estudios con un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 90% y el 100% (Tabla 1). El metaanálisis de esos estudios revela un valor de sensibilidad del 88%, calculado por el modelo de efectos aleatorios, con un intervalo de confianza al 95%, de 84% a 91%.⁴⁶

Cuando la técnica del ganglio centinela se realiza *usando radioisótopos y también tinción azul*, la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios axilares afectados varía entre el valor más bajo del 84.6% hasta estudios con

un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 89.5% y el 100%. El metaanálisis de esos estudios nos da un valor de sensibilidad del 90%, calculado por el modelo de efectos aleatorios, con un intervalo de confianza al 95%, de 88% a 92%.⁴⁶

1.3.4.2 Cuestiones Técnicas Acerca del GC en el Cáncer de Mama localizado

Existen varias preguntas desde el aspecto técnico que deben de realizarse como: ¿Se debe de realizar la inyección del radiocoloide o la tinción antes de la cirugía? ¿Cuál es el mejor coloide? ¿Qué cantidad del mismo debe utilizarse? ¿Deben filtrarse o no los coloides? ¿Cuál es la mejor postura del paciente para la linfogammagrafía?

Para poder responder con seguridad a esas preguntas se necesitaría disponer de información proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, los cuales aún no se han llevado a cabo. Algunos estudios realizados como el de Martín (*Surgery 2001; 130: 432-438*) compara la *inyección intradérmica* de isótopo frente a la *intratumoral*, usando datos retrospectivos, en 298 pacientes, 164 en el primer grupo y 134 en el segundo.⁴⁶

En todos los pacientes se inyectó tinción azul intraparénquima. La inyección intradérmica era superior en la identificación del GC (98% vs 89%). Las tasas de falsos negativos (4.8% Vs 4.4%) y la concordancia tinción-isótopo (92% vs 93%) fueron similares. La captación de isótopos en el GC era superior en el grupo intradérmico.⁴⁶

Se ha señalado también que la inyección intratumoral puede conllevar un riesgo de diseminación de células tumorales. Yeung (*J Nucl Med 2001; 42: 420-423*) compara dos protocolos, uno la *inyección de isótopos el día de la operación* frente a la *inyección el día anterior a la operación*, con 514

pacientes en el primer grupo y 152 en el segundo. A todos les realizaron linfografía preoperatoria y BGC utilizando tanto tinción azul como tecnecio ^{99m}Tc.

Ambos protocolos tienen similares resultados en cuanto a la localización del ganglio centinela por linfoscintigrafía (69% vs 68%). Se identificaron GC en similar porcentaje de pacientes (93% vs 97%). El número de ganglios identificados era de 2.5 vs 2.8 por axila y la concordancia entre isótopo y tinción azul fueron similares (97% vs 95%).⁴⁶

Consideran que los resultados son prácticamente idénticos entre ambos protocolos. Opinan que el protocolo 2; inyectar la víspera de la operación, aumenta la eficiencia en la programación de la actividad tanto de los servicios de medicina nuclear como de los quirófanos, sin comprometer la efectividad de la técnica del ganglio centinela.⁴⁶

Pierini (*Clin Nuclear Med* 2001; 26: 823-825) analiza si la *posición vertical* es más sensible que la *posición supina* en la linfoscintigrafía, comparando ambas posiciones en 23 pacientes a los que realizan tomas secuenciales en el siguiente orden: supina, vertical y oblicua supina. El número de ganglios detectados y calidad de las imágenes mejoró en 20 de los 23 pacientes en las tomas en posición vertical, de pie, frente a la supina. Sólo en los tres pacientes restantes consideran similares ambas técnicas.

Lloyd (*Am Surgeon* 2002; 68: 373-376) analizó el efecto del *filtrado del coloide* y del *volumen* del mismo, en 96 pacientes. El grupo I recibieron 8 cm³ de coloide filtrado, el grupo II 8 cm³ de coloide sin filtrar y el grupo III 16 cm³ de coloide sin filtrar. Identifican ganglio centinela en el 96.3%, 84.9% y el 96.3%, respectivamente, diferencias no significativas estadísticamente. Al añadir tinción azul esos porcentajes eran del 96.3%, 96.2% y 100% respectivamente. La tasa de falsos negativos fue del 0% en los tres grupos.

Las pacientes que recibieron un volumen más alto de coloide se quejaron más de molestias comparadas a los otros grupos. Concluyen que ni la filtración ni el volumen del coloide afectan la capacidad del cirujano para detectar el ganglio centinela ni en los falsos negativos, y dado el mayor dolor provocado por la dosis mayor. Consideran que además no compensa realizar filtrado del coloide por los costes extra y la exposición a radiación.

Algunos autores han señalado que en el caso de usar radiocoloides quizás no sea necesario ni razonable desde el punto de vista económico usar conjuntamente la linfogammagrafía y la detección intraoperatoria con sonda, sugiriendo que la linfogammagrafía aporta poco sobre la sonda y que podría ahorrarse sus costos.⁴⁷

Otros autores señalan que uno de los valores fundamentales de la linfogammagrafía es para la detección de ganglios centinelas extraaxilares por lo que abogan por el uso de las dos técnicas en cada paciente.⁴⁸

Los datos provenientes de estudios de tipo observacional indican que la técnica más adecuada es la inyección peritumoral tumoral de un nano o microcoloide y la realización de linfogammagrafía y la localización intraoperatoria con sonda. La inyección únicamente subdérmica no sirve para detectar drenajes extraaxilares, pero es utilizada cada vez más por su sencillez. La elección del tipo de coloide está relacionada con el número de ganglios detectados. El microcoloide detecta menor número de ganglios lo que disminuye el volumen de trabajo para el anatomopatólogo, aunque puede conllevar mayor número de casos en los que no se detecta ganglio centinela.⁴⁹

1.3.5 Análisis Histopatológico

La presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales es un dato fundamental en el sistema de estadificación TNM y es el indicador pronóstico más importante en el cáncer de mama. Para tratar de disminuir los efectos indeseables de la linfadenectomía axilar sin comprometer información importante se ha desarrollado la BGC. Sin embargo, para que la técnica sea efectiva, es necesario que los cirujanos sean capaces de identificar y diseccionar el GC y los patólogos deben examinarlo cuidadosa y sistemáticamente.¹⁰

Los clínicos, patólogos y pacientes deben comprender el significado de identificar metástasis en el GC y también de que existe un riesgo de que el resultado de la evaluación del GC sea un falso-negativo. Los patólogos deben informar no sólo sobre la existencia o no de metástasis en el GC sino también acerca del tamaño de la metástasis.¹⁰

Es por ello que, durante el análisis del GC se deben de tener ciertas consideraciones. Se debe diseccionar cuidadosamente el tejido fibroadiposo para identificar el GC, debe medirse y tallarse siguiendo el eje mayor en secciones de hasta 2 mm si el ganglio linfático tiene un grosor superior a los 5 mm (ganglios de menor grosor se procesan completos). Cada GC identificado debe incluirse en una cápsula separada. Todas las secciones obtenidas deben estudiarse.^{10,50}

La mayoría de los patólogos coincide en que el estudio seriado exhaustivo de los ganglios linfáticos procedentes de las disecciones axilares no es factible por su elevado costo y tiempo necesario para completar el análisis. Una de las principales ventajas que ofrece al patólogo la técnica del GC es la de reducir el número de ganglios linfáticos que deben examinarse.⁵⁰

El número medio de GC que se obtienen es de 1.5 a 2 dependiendo de las series reportadas. En la mayoría de los estudios la utilización de la inmunohistoquímica (citoqueratinas) aumenta la detección de metástasis en

torno al 10-12%. Si se realiza un estudio seriado exhaustivo del GC complementado con el uso de técnicas especiales, se estima que esta cifra aumenta hasta el 25-30%. En este sentido, algunos autores insisten en que es importante detectar hasta una única célula tumoral en el GC.⁵⁰

Todo lo anterior conlleva a plantear ¿cuál es el mejor protocolo de estudio del GC? Si se desea detectar todas las células tumorales individuales en el GC se debe de realizar secciones seriadas a intervalos de 10 μm (0,01 mm) y utilizar técnicas de inmunohistoquímica. En un estudio realizado en la Universidad de Vermont (E.U.) se estimó que el coste de una técnica de inmunohistoquímica es de aproximadamente \$12. Con dos GC por caso y una media de 200 secciones por bloque, el costo estimado sería de \$4,800/caso, asumiendo que los GC fueran cortados a intervalos de 2 mm en el examen macroscópico. Si todos los nuevos casos de cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos clínicamente en E.U. fueran examinados de acuerdo a este protocolo, el coste global sería de más de 690 millones de dólares y supondría el estudio de alrededor de 57 millones de preparaciones. En este contexto, deberían tenerse en cuenta, además, los errores de interpretación, que se incrementan al aumentar el número de preparaciones que hay que examinar.⁵¹

Se estima que la tasa de metástasis ocultas (macro o micrometástasis) oscila entre el 2-9% en los ganglios linfáticos axilares. En un estudio multicéntrico sobre GC coordinado por la Universidad de Vermont, la tasa de de metástasis ocultas detectadas al revisar las preparaciones originales fue del 2.6%.⁵²

La mayoría de las macro y micrometástasis que se encuentran en los GC son identificables en los cortes de tejido teñidos con hematoxilina eosina (H-E).⁵³ *La seriación del bloque a intervalos de 200 a 500 μm (nivel inicial más una o dos secciones adicionales, con un máximo de 6 niveles en todo caso) incrementa la detección de micrometástasis ya que permite el análisis más exhaustivo de la zona correspondiente al seno capsular, que es la zona donde se detectan la mayoría de las metástasis. Algunos autores defienden que es mejor realizar el*

*estudio seriado del GC tras la fijación en formol e inclusión en parafina con el fin de minimizar los artefactos que se producen en el estudio en congelación y que pueden comprometer la integridad de la cápsula.*⁵⁴

*Las evidencias científicas disponibles, basadas en la relevancia pronóstica de la afectación del GC por células tumorales aisladas, no justifican una búsqueda sistemática exhaustiva de todas micrometástasis en el GC.*⁵⁴ El estudio en congelación del GC tiene la ventaja de que permite la realización de la disección axilar en el mismo acto quirúrgico en el caso de que se demuestre la existencia de metástasis en el GC.⁵⁵

Se estima que cuando el GC contiene células tumorales aisladas o metástasis de un tamaño inferior a 1 mm, la probabilidad de que exista metástasis en el resto de los ganglios linfáticos axilares es de alrededor del 16%; sin embargo, cuando las metástasis en el GC son >1 mm pero no superiores a 2 mm la probabilidad de encontrar metástasis en los ganglios linfáticos axilares se incrementa hasta el 36%.⁵⁵ El poder predecir qué pacientes con GC positivo son los que van a presentar metástasis en el resto de los ganglios linfáticos axilares resultaría de gran utilidad para decidir la estrategia terapéutica en cada caso.⁵⁶

En base a los resultados de análisis multivariantes publicados hasta la fecha, hay tres factores que han demostrado estar asociados con una mayor probabilidad de encontrar metástasis en el resto de los ganglios linfáticos axilares: el tamaño de la micrometástasis en el GC (detectada únicamente mediante inmunohistoquímica [IHQ], micrometástasis [$>0,2 \leq 2,0$ mm] o macrometástasis), tamaño del tumor primario y la presencia de invasión vascular linfática.⁵⁷ La combinación de estos tres parámetros permite establecer un modelo que ayuda a predecir la probabilidad de encontrar metástasis en los ganglios linfáticos axilares en el caso de que el GC sea positivo.⁵⁸

El Instituto Europeo de Oncología recomiendan la realización de la ***linfadenectomía axilar en los casos en que se encuentren micrometástasis***

en el GC (>0.2 mm ≤2 mm), independientemente del método de detección.

En caso de las células tumorales aisladas, la decisión final de qué hacer en cada caso individual deberá discutirse en equipo (patólogo, cirujano, oncólogo, radioterapeuta) informando claramente a la paciente de los argumentos a favor y en contra de realizar la linfadenectomía axilar.¹⁰

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el Azul de Metileno un colorante vital suficientemente difusible en el sistema linfático que permita con un menor costo tener resultados comparativos con otros colorantes, como el azul patente, utilizado solo o en combinación con radioisótopos para la detección del Ganglio Centinela?

2.2 HIPÓTESIS

El Azul de Metileno es un colorante vital que puede usarse con seguridad en Hospitales Generales para la búsqueda de Ganglio Centinela como modalidad única sin tener que utilizar algún radioisótopo, lo que resultará en un mayor coste/beneficio del estudio.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo General

Demostrar que el Azul de Metileno, utilizado como marcador único, es comparable con otros colorantes o técnicas combinadas para la búsqueda del Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas (T1-2,N0).

2.3.2 Objetivo Específico

2.3.2.1 Hacer una revisión de las diferentes técnicas enfatizando en el éxito en cuanto a la búsqueda del Ganglio Centinela.

2.3.2.2 Validar el empleo del Azul de Metileno en la realización de la BGC en un hospital general con recursos limitados y que requiere de un alto nivel de organización con los diferentes servicios del mismo (cirugía, radiología, oncología, patología).

2.4 METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo comprendido entre Enero 2010 hasta Mayo 2011. Se atendió a las pacientes oncológicas quirúrgicas referidas con diagnóstico de cáncer de mama en etapas tempranas de la enfermedad (T1, T2) con axila clínica y radiológicamente negativa (N0), para la realización del estudio de extensión mediante el empleo de la BGC utilizando el colorante Azul de Metileno. Fue un estudio abierto, se informó a las pacientes el procedimiento y se solicitó que firmaran el consentimiento informado.

Previa información y firma del consentimiento (Anexo I) para la realización del estudio, en sala de quirófano se procedió a infiltrar en la mama afectada 3 cc de Azul de Metileno a nivel peritumoral y 2 cc en el área subareolar por vía subcutánea, posterior a su administración, se dejó actuar durante 15 minutos practicando un masaje suave desde la zona de inyección hacia la región axilar con el objeto de facilitar la difusión del colorante. No se inyectó el colorante intratumoral por la posibilidad de causar distorsión u obstrucción de los vasos linfáticos por émbolos tumorales y el riesgo de diseminación de células tumorales.

Se limitó la técnica a tumores menores de 5 cm para evitar el posible drenaje a otro ganglio linfático al existir un lecho tumoral muy amplio. Se procedió a realizar una incisión axilar de 3 a 4 cm de longitud bajo la implantación del vello axilar. Mediante una disección cuidadosa, se identificó el conducto linfático aferente teñido de azul disecándolo en

forma proximal y distal, hasta identificar el o los Ganglios Centinelas teñidos de azul. Posteriormente, se resecó el mismo y fue enviado al servicio de patología para su estudio e identificación de la existencia de células tumorales en el mismo. En éste tiempo quirúrgico, se evitó la realización de disecciones amplias que dificulten o alteren la anatomía interfiriendo con la identificación del verdadero conducto linfático para la localización del Ganglio Centinela.

Se valoró la presencia o no del colorante en el Ganglio Centinela y se comparó el resultado transoperatorio del mismo con el resultado histopatológico definitivo. Cuando un Ganglio Centinela se reportó como positivo, se procedió a efectuar la disección axilar clásica de los niveles I y II de Berg. El estudio histopatológico transoperatorio y el definitivo del Ganglio Centinela fue efectuado por los patólogos de la misma institución.

Para el examen histopatológico, se envió el Ganglio Centinela durante el procedimiento transoperatorio en fresco, al cual se le realizó un corte transversal en fresco, se estudió por parte del servicio de patología, se procedió a congelar una mitad para la realización posterior de cortes por congelación para el estudio transoperatorio (ETO). El resto del tejido se analizó en forma diferida, se procesó el espécimen y se colocó en bloques de parafina para efectuar cortes seriados y realizar la tinción con hematoxilina-eosina clásica. El Ganglio Centinela se procesó practicando cortes de 3 mm de grosor a la totalidad del ganglio y todos los cortes fueron incluidos.

Los ganglios extraídos de la linfadenectomía axilar realizada a las pacientes identificadas como Ganglios Centinelas positivos a tumoración, se procesaron de forma rutinaria, describiendo el número de ganglios estudiados y el número de ganglios invadidos por tumor. Se consideró un GC histológicamente positivo cuando presentaba claros focos de infiltración tumoral con la tinción clásica de H-E (Anexo III).

Para el análisis estadístico, se aplicaron recursos de estadística descriptiva tales como medias, proporciones, porcentajes, cuadros de frecuencia y gráficas.

2.4.1 Criterios de Inclusión

Se incluyeron a todas las pacientes de sexo femenino sin límite de edad con diagnóstico de Cáncer de mama con T1-2, N0 y que sean candidatas a determinar la presencia de metástasis tempranas.

2.4.2 Criterios de Exclusión

Se excluyeron a aquellas pacientes que presentaron un estadio avanzado de la enfermedad (presencia de ganglios axilares palpables), enfermedad multicéntrica, aquellas que no aceptaron firmar el consentimiento informado, a las que se empleó otro colorante distinto al Azul de Metileno, aquellos expedientes que presentaron incoherencias, que fueron ilegibles, incompletos, y/o con falta de consistencia de las evidencias.

2.5 RESULTADOS

De Enero de 2010 a Mayo de 2011 se realizaron 23 biopsias de Ganglio Centinela en 22 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, de las cuales se excluyó una por realizarse con el colorante azul patente, en el resto se utilizó el azul de metileno. El promedio de edad fue de 57 años, con un rango de edad comprendió de 34 a 78 años. Con respecto al tamaño tumoral, se identificaron dos casos con tumoración ipsilateral sincrónica concordante al mismo estadio T (tamaño tumoral). 20 casos con T1, tumor ≤ 2 cm (83.3%) y 4 (16.6%) con T2 (tumoración ≤ 5 cm) presentando un promedio de tamaño tumoral de 14.69 mm, con un Rango: 2-30 mm. Se realizaron 19 cuadrantectomías y tres mastectomías radicales modificadas (por preferencia de las pacientes). El tumor primario se localizó en el 81.8% en los cuadrantes externos, en 11 casos en el

cuadrante superior externo (50%), tres se encontraban en el cuadrante superior interno (13.6%). En el cuadrante inferior interno y en la área central se reportó un caso respectivamente (4.5%). Diez lesiones tumorales se encontraron en la mama derecha (45.45%), 12 en la mama izquierda (54.54%), (Ver gráficas).

Se procedió a realizar la identificación del Ganglio Centinela a través de la identificación de la tinción de los vasos linfáticos en la región axilar. En 21 casos (95.45%) se identificó teñido adecuadamente el ganglio (más del 50% de su superficie), reportándose solamente un Ganglio Centinela (4.55%) con el 40% de su superficie con tinción del Azul de Metileno. De las 22 BGC realizadas, dos resultaron positivas (9%) durante el estudio transoperatorio, siendo negativo el resultado en el resto de los casos (91%). A las dos pacientes con BGC positiva se les practicó la linfadenectomía axilar complementaria, con resultado en el estudio histopatológico negativo a metástasis en los ganglios axilares disecados en ambos casos. En el resto de las BGC con resultado negativo (20/22), en el estudio histopatológico se corroboró el resultado negativo a malignidad en el 100%. El tamaño promedio del GC fue de 11.22 mm (R: 5-20 mm).

De los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama reportados en el estudio histopatológico definitivo, se encontró que el más frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante identificado en 16 casos (72.72%), en tres casos se identificó que se trataba de un Carcinoma Ductal *in situ* (13.63%), en el 4.5% correspondieron a la variante Mucinoso y Medular respectivamente. En un caso (4.5%), en una paciente con antecedente de cáncer de mama y sospecha de recidiva tumoral local, se reportó ausencia de células cancerígenas ya que se trataba de una reacción granulomatosa a cuerpo extraño. Ningún paciente presentó reacción adversa con el empleo del Azul de Metileno (Tabla 2).

CAPITULO III: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1 DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer, fundamentalmente en occidente. En México, representa el cuarto lugar de mortalidad en el segmento de entre 15 y 64 años.⁵⁹ Las tasas de mortalidad han descendido últimamente debido a la detección de la enfermedad en estadios más precoces. Sin embargo, aún se puede considerar un problema de salud pública, ya que produce al menos cinco mil muertes al año y la prevalencia en el país es de unos 50 mil casos. Su detección oportuna en las etapas I y II la sobrevida a 10 años es de entre 63% y 90%, pero en la etapa III y IV es de 8% a 33%.⁵⁹ Se ha considerado que el estado de los ganglios axilares ha sido el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama durante casi todo el siglo pasado.⁶⁰

Hasta hace una década, el tratamiento de los cánceres de origen epitelial consistía en la extirpación del tumor, incluyendo márgenes de tejido sano, y de los ganglios linfáticos regionales correspondientes (linfadenectomía). Debido al desarrollo de programas de detección precoz, cada vez es más frecuente que no exista afectación ganglionar y en estos casos la linfadenectomía no aportaría beneficio. El creciente conocimiento sobre biología tumoral hace que la cirugía oncológica sea actualmente más racional y acorde con el enfoque interdisciplinario de la terapia oncológica.⁶¹

Durante la década pasada se ha investigado la realización de la técnica del ganglio centinela como una alternativa para el estadiaje del cáncer de mama, dado que esa técnica puede ser tan precisa como la linfadenectomía axilar y es menos invasiva.⁴⁰ En éste cambio, la BGC tiene un papel importante, pues aporta la información necesaria sobre el estado ganglionar convirtiéndose la linfadenectomía profiláctica (para conocer el estado de afectación de los

ganglios regionales) en linfadenectomía terapéutica (cuando los ganglios ya están afectados), que será útil en los pacientes con infiltración metastásica, quienes van a necesitar una cirugía más amplia para conseguir el control locorregional de la enfermedad.³⁹ Giulano 2011 realizó un estudio en el cual destaca que no existe diferencia en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama tratadas con BGC y terapia sistémica en comparación con aquéllas a quienes se les practicó linfadenectomía axilar.⁷¹

Asimismo la decisión de realizar o no tratamiento adyuvante, que históricamente estaba basada exclusivamente en base a la situación de la afectación ganglionar axilar, hoy en día, se realiza teniendo en cuenta características del tumor primario, marcadores moleculares y características de las pacientes. Esta evolución en las pautas de tratamiento se ha debido en parte al menor tamaño de los tumores en el momento del diagnóstico, la disminución simultánea en el porcentaje de mujeres con afectación axilar y a una mejor comprensión de los factores de riesgo específicamente ligados al tumor.⁴⁰

La extensión de los programas de detección precoz ha conllevado una disminución del tamaño medio del tumor en el momento del diagnóstico del cáncer de mama. Cady en 1996, señalaba que el tamaño medio máximo de diámetro de los cánceres de mama en el momento del diagnóstico había disminuido en los Estados Unidos de los 3 cm de 1979 a 1983 a 2 cm en el periodo de 1989 a 1993.⁴⁶ En éste estudio, se encontró que el promedio del tamaño tumoral fue de 14.69 mm, con un rango comprendido entre 2 y 30 mm, encontrándose únicamente el 18.18% de los tumores en T2.

Durante décadas, se ha defendido que la linfadenectomía axilar tendría no sólo un sentido diagnóstico para estadiar el cáncer y ayudar en la decisión terapéutica, sino que además tendría una función terapéutica en sí misma al extirpar células tumorales en aquellos casos en los que algún ganglio estuviera afectado, así como de control de la enfermedad axilar y una dudosa influencia en el aumento de la supervivencia.⁶²

La categoría “*early breast cancer*” que se encuentra en la literatura científica, agrupa mujeres con cánceres hasta en estadio T2, que pueden tener o no afectación ganglionar axilar. Los tumores T2 incluirán tumores de más de 2 cm y hasta 5 cm en su mayor dimensión, mientras se consideran también a los cánceres localizados como el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS). Las pacientes incluidas en este estudio, se encontraban con T1-2 y con axila clínica y radiológicamente negativa (N0), y solamente en dos casos se presentó actividad tumoral en el GC (9%) siendo realizada la linfadenectomía axilar sin evidencia histopatológica de metástasis en el resto de los ganglios axilares.

Una de las razones que se ha aducido en contra de la práctica rutinaria de la linfadenectomía axilar es el riesgo que conlleva de aparición de efectos secundarios que pueden alterar de manera importante la calidad de vida de las mujeres. Éstos efectos indeseables pueden producirse también como consecuencia del tratamiento de la zona axilar con radioterapia, que puede ocasionar fibrosis de las estructuras linfáticas.⁴⁶

La linfadenectomía puede además de tener las complicaciones propias de la cirugía, presentar parestesias y en ocasiones lesiones neurovasculares relevantes, infecciones, disminución de la movilidad por cicatrices o aparición de *linfocele*. El linfedema en el brazo y/o espalda, puede en algunos casos ser permanente y durar el resto de la vida tras el tratamiento, siendo una condición que puede comenzar de manera insidiosa en periodos variados desde la realización de la linfadenectomía y progresar desde una condición casi indetectable hasta una que suponga una severa afectación del miembro superior.⁴⁶

Cabe mencionar que no existe un consenso entre los profesionales respecto a la *definición del linfedema*. Kosir⁶³ lo define como un incremento superior al 10% del volumen del brazo, aunque la definición más común consiste en una diferencia de 2 cm entre ambos brazos, por lo que tal tumefacción puede ser severa en un brazo delgado y prácticamente indistinguible en otros.

Aunque el diagnóstico de linfedema podría realizarse por los síntomas clínicos percibidos por la paciente, tales como la tumefacción, el dolor, la pérdida de fuerza o el entumecimiento, el diagnóstico suele basarse en mediciones físicas.^{64,65} Petrek (2000), considera que el linfedema es un fenómeno frecuente, que estima se produciría entre el 15% y el 20% de las pacientes después del tratamiento, y que es preocupante por tres razones:⁶⁶

- ❖ Molestias físicas y la discapacidad de la extremidad superior con la tumefacción y los episodios recurrentes de celulitis.
- ❖ Posible linfangitis.
- ❖ La deformidad cosmética que produce no puede ser disimulada con ropa normal.

Petrek consideró además que algunos especialistas centran su actitud terapéutica en la disminución de la posibilidad de recurrencia del cáncer y tienden a trivializar la importancia del linfedema por ser un fenómeno de naturaleza no letal, que no influye en la supervivencia de las mujeres. Sin embargo, para las pacientes, las molestias pasan a ser de relevancia porque en muchos casos son permanentes y son sufridas durante muchos años, dado que hoy en día la mayoría de las mujeres con cáncer de mama se curan y sobreviven muchos años.⁶⁶ El beneficio de realizar la BGC en aquellas pacientes candidatas al procedimiento es precisamente el de disminuir éste riesgo y ofrecer una mejor calidad de vida.

Además la apariencia de un brazo edematizado puede ser más negativa para la mujer que vivir con una mastectomía, ya que ésta puede ser fácilmente escondida o disimulada, mientras que una mano o un brazo desfigurados por la inflamación son fácilmente perceptibles por terceras personas. Se estima que la incidencia de linfedema variaría entre el 6% y el 30%, siendo menor la incidencia en el estudio de menor duración de seguimiento. El *National Cancer Institute* (2002) sitúa la frecuencia de aparición de linfedema en tratadas sólo con linfadenectomía sin radioterapia entre el 6 y el 39%. Ambos manifiestan que

existe una relación directa entre la extensión de la disección axilar y el riesgo de desarrollar linfedema.⁴⁶

Erikson (2001) encontró que el rango de incidencia de linfedema comprende desde el 0% en pacientes en las que se realizó la técnica de la BGC hasta el 56% a los dos años del tratamiento en pacientes tratadas con linfadenectomía y radioterapia, señalando además que la prevalencia aumenta con el tiempo y citó el estudio de Mortimer, en mujeres tratadas sólo con cirugía donde aumentaría del 20% a los dos años al 30% a los 15 años.⁴⁶ En base a éste estudio, ninguna paciente ha presentado linfedema posterior a la realización de la BGC, sin embargo, no es factible valorar su presencia por el escaso tiempo transcurrido, por lo cual, se deberá de revalorar posteriormente a las pacientes y realizar un estudio complementario para corroborar éste dato.

Burak realizó un estudio prospectivo, no aleatorizado, con 96 pacientes, seguidas como media durante 15 meses, a las que realizó la técnica de BGC. Un grupo fue el del GC con resultado negativo sin linfadenectomía. Al otro grupo sí le realizaban linfadenectomía, y estaba compuesto por aquellas mujeres con GC positivo. Encontró diferencias significativas en lo referente a percepción subjetiva de molestias y del entumecimiento en la extremidad superior, con muchas menos quejas en el grupo de sólo ganglio centinela ($p < 0,001$).⁴⁷

Las diferencias en las mediciones de la circunferencia en la mitad del bíceps y de la fosa antecubital eran significativas. 88% de las pacientes de GC fueron operadas ambulatoriamente en comparación al 15% de las otras ($p < 0,001$). 71% de las primeras volvieron a su actividad normal en menos de 4 días y sólo 7% en el otro grupo ($p < 0,001$).⁴⁷ Kosir (2001) encontró que el 35% de las pacientes tenían a los tres meses síntomas postquirúrgicos del tipo de entumecimiento, dolor o prurito en toda la extremidad, sin cambios en el volumen del brazo.⁶³

Roumen (2001) siguió una mediana de 24 meses a 100 mujeres en las que habían realizado ganglio centinela sin disección axilar. Sólo en un caso hubo

recurrencia axilar, en una paciente que falleció dos años después por enfermedad metastásica. Ninguna paciente desarrolló linfedema ni necesitó fisioterapia tras la operación.⁶⁷ Se deberá de contemplar, a *posteriori*, la reevaluación de control a las pacientes de éste estudio para detectar tempranamente, en caso de presentarse, recidivas tumorales.

Haid (2002) comparó series de pacientes, 140 abordadas con linfadenectomía axilar y 57 con ganglio centinela, encontró también diferencias significativas a favor de éstas últimas en lo referente a molestias generales, asimismo era significativamente menor la duración de la estancia hospitalaria.⁶⁸ Temple (2002) destaca que la extirpación de sólo el ganglio centinela frente a la linfadenectomía estaba asociada a una menor morbilidad sensorial.⁶⁹

Mincey (2001) no encontró relación entre el *estatus* de positividad o no para receptores estrogénicos en los tumores y la afectación ganglionar ($p=0.3$), mientras que resaltó que el riesgo de afectación ganglionar axilar era mayor en los tumores con receptor de progesterona negativos ($p=0.29$) y significativamente mayor en los tumores negativos para ambos tipos de receptores ($p=0.04$).⁷⁰

En el aspecto técnico, en la realización de la BGC en el cáncer de mama, es indudable la utilidad del colorante a la hora de asistir al cirujano en su localización, o mediante la acumulación en su interior de una sustancia radiactiva y localizándolo con una sonda de detección de radiación gamma, o bien, con una técnica mixta usando ambos tipos de marcadores contribuyendo así a aumentar la eficacia técnica de la prueba.⁴⁷ Entre los colorantes vitales utilizados destaca el azul de isosulfán, azul patente, el Azul de Metileno y el azul de Evans, entre otros. La pregunta en cuestión que cabe plantearse es, ¿cuál de los colorantes disponibles, es el mejor para éste uso?

Si comenzamos por analizar los posibles efectos secundarios asociados al uso de los colorantes, encontramos que con el azul de isosulfán se han descrito

reacciones adversas, que pueden ser graves entre el 1.1 y el 1.6%, con amenaza vital para el paciente.⁴¹ Aunque con el Azul de Metileno también se han descrito reacciones anafilácticas, éstas no han ocurrido en su aplicación como trazador en la BGC. Posiblemente, la mayor frecuencia en el uso del isosulfán con este fin sea una de las explicaciones a ésta diferencia en la prevalencia. Incluso se ha descrito la administración de Azul de Metileno en el tratamiento del shock anafiláctico.^{40,41}

Con los dos colorantes se han descrito también efectos indeseables “menores”. Así, con el azul de isosulfán se han observado cuadros moderados de urticaria, eritema y disnea. Uno de los efectos adversos locales más importantes con el Azul de Metileno es la posibilidad de lesiones cutáneas, incluso necrosis, al inyectarlo intradérmicamente.⁷² Es debido a esto que se considera que su administración debe realizarse por vía subcutánea, evitando la inyección intradérmica y sus potenciales complicaciones locales, por lo que en éste estudio se administró por vía subcutánea sin obtener resultados desfavorables local ni sistemáticos en ninguna paciente.

Con respecto al sitio de la inyección del Azul de Metileno, no está bien definido existiendo series que lo hacen peritumoral, intradérmico, subcutánea y otras en la región periareolar.⁴⁶ En el estudio se inyectó de forma subcutánea y peritumoral, por ésta vía de administración del colorante, en el tejido subcutáneo periareolar, se recoge de manera centrípeta el drenaje linfático de la totalidad de la mama para después, difundir por el sistema ganglionar, y de forma eferente, dirigirlo mayoritariamente hacia los ganglios linfáticos axilares por los conductos descritos por Klimberg y Kern hasta la primera estación ganglionar, siendo el Ganglio Centinela, donde son fagocitadas las partículas. Por lo cual, sería una forma útil de inyectar el trazador especialmente en los casos de lesiones no palpables o en pacientes con intervenciones previas (biopsias), siempre y cuando éstas no interfirieran con la trayectoria de los conductos linfáticos aferentes hacia la axila.

Por último, un aspecto importante en la comparación de los dos colorantes, es el económico. Así, la diferencia que supone el uso de uno u otro es más que significativa, teniendo en cuenta que el costo por el Azul de Metileno es de 1.13 euros (\$ 18.87^{MN}) y el del azul de isosulfán de 186.7 euros (\$ 3,118.92^{MN}).⁴⁶ Asociado a que se puede realizar una linfogammagrafía prequirúrgica, la cual proporciona un mapa linfático previo de cada paciente, si consideramos que la linfogammagrafía preoperatoria es imprescindible y que la técnica de marcaje doble con isótopo y colorante es la óptima, entonces, la disminución en el costo de ésta técnica que puede conseguirse eligiendo adecuadamente el colorante es otro argumento importante que apoya el uso del Azul de Metileno disminuyendo así los costos sin afectar la sensibilidad del estudio.^{40,46}

Se han realizado estudios (Piñero y col 2004)⁴¹ en los que no se han encontrado diferencias significativas en el número de ganglios linfáticos identificados mediante el empleo de estos dos colorantes, llegando a la conclusión que la utilidad del Azul de Metileno en la detección del Ganglio Centinela en el cáncer de mama es similar a la del azul de isosulfán, lo que aunado con el hecho de su menor costo y su mayor accesibilidad, hace que sea una alternativa óptima como colorante durante la realización de esta técnica,⁴⁶ por lo cual, se ha empleado éste colorante para la realización de éste estudio obteniendo resultados favorables, ya que en el 100% de los casos se identificó adecuadamente el Ganglio Centinela corroborándose mediante el estudio histopatológico del mismo.

Así mismo, Liberman y cols. en un extenso estudio no encontraron mayores diferencias en la identificación del Ganglio Centinela con colorante o radiofármaco al ser utilizados individualmente, pero al igual que otros autores refieren que el uso de ambos métodos combinados aumenta el índice de detección y disminuye la tasa de falsos negativos.⁴¹ También, cabe mencionar que se han realizado estudios para valorar la sensibilidad del procedimiento intraoperatorio encontrando que el valor predictivo del GC no sólo depende de su correcta identificación, de la uni-multifocalidad del tumor primario o de la

posibilidad de metástasis “en salto” (a otros ganglios posteriores al centinela), sino también, y de manera decisiva, del protocolo utilizado para el estudio intraoperatorio del GC. Ello explica, al menos en parte, la gran variación en la tasa de falsos negativos referida en la literatura, que oscila entre el 0 y el 24%.^{8,46,73}

En base a lo anterior, es indudable que se requiere de un equipo multidisciplinario en el cual participen y se involucren de forma coordinada y en conjunto no sólo el personal de oncología y quirúrgico, sino también, el personal del servicio de imagenología, enfermería y patología ya que solamente trabajando de forma vinculada y manteniendo una comunicación directa no unidireccional es posible la realización de este tipo de protocolos establecidos y validados con la efectividad adecuada esperada.

Sin embargo, se ha sugerido que la enfermedad metastásica oculta puede ser un predictor de recurrencia en el 25% de los casos sin metástasis ganglionares que desarrollan recurrencia a lo largo del tiempo. Hasta el momento, no hay evidencia definitiva de que un GC negativo se correlacione invariablemente con una axila negativa, excepto tal vez en los tumores T1a-b. Si el GC es positivo, por el contrario, existen seis veces más posibilidades de encontrar metástasis en el vaciamiento axilar (linfadenectomía), es por ello que se requiere el realizar de una valoración y estudios minucioso para establecer un diagnóstico más preciso.^{8,70}

La elección del tratamiento o de las posibles combinaciones entre ellos dependerá de variables diversas, entre las que destacan la afectación ganglionar axilar, el tamaño tumoral, características del tumor, o incluso, preferencias del paciente y/o especialista.⁴⁶ La práctica habitual en los tumores de mama *in situ* es no realizar linfadenectomía, porque se supone que no se han diseminado aún, pero distintos autores señalan que en algunos de éstos tumores puede haberse realizado la afectación a ganglios regionales, por lo que habrían sido clasificados erróneamente como tumores *in situ*. El estudio de Cox (2001) en

240 pacientes con CDIS a los que realizó la técnica del ganglio centinela encontró que en 26 de ellas (13%) presentaron metástasis en el Ganglio Centinela.⁷⁴

Silverstein (2001) encontró en 391 pacientes con CDIS que tres de ellas tenían metástasis (0.8%).⁷⁵ Cserni (2002) recomienda realizar la técnica del ganglio centinela en los CDIS de mayor tamaño, o con grado histológico alto o en los de tipo comedón, por ser tumores de mayor riesgo de diseminación. La técnica posibilita también el diagnóstico de micrometástasis.⁴⁸

Rahusen (2001) en un estudio de casos y controles con 225 pacientes en estadios T1 o T2, encontró que la incidencia de afectación en ganglios distintos al centinela estaba relacionada con el número de Ganglios Centinelas afectados y con el tamaño de las metástasis en el GC. No obstante, en los pacientes con GC afectado no les fue posible identificar un subgrupo sin metástasis en los demás ganglios.⁷⁶

En base a lo postulado en el Consenso de Salamanca:⁴⁴ “ante micrometástasis en el GC se debe practicar la linfadenectomía axilar”, por lo cual, durante la realización del estudio al obtenerse el reporte transoperatorio de una BGC positiva se procedió a realizar la linfadenectomía axilar ipsilateral a las pacientes, encontrando que el 100% de los casos, solamente se encontraba afectado el GC.

Grube (2000) afirmó que en base a datos obtenidos de centros con gran volumen de casos mostraban que el Ganglio Centinela era el único ganglio afectado entre el 40% y el 60% de los casos, lo que en su opinión sugeriría que un alto porcentaje de cánceres localizados estarían adecuadamente estadiados y controlados a nivel local por la extirpación del GC.⁷⁷

En cualquier caso que el porcentaje de posible afectación de otros ganglios axilares sea entorno al 50% nos lleva a pensar que en caso de un Ganglio

Centinela positivo, la decisión de realizar una linfadenectomía axilar sería la que tomarían todos los profesionales, independientemente de que además realizaran otros enfoques terapéuticos a la vez, tales como la radioterapia axilar, la quimioterapia o la hormonoterapia.⁴⁶

3.2 CONCLUSIONES

La tendencia en el campo de la cirugía conservadora para el tratamiento del cáncer de mama se concentra cada vez más en el desarrollo de técnicas más medidas y menos invasivas no solo en la mama, sino también para la axila, donde el principio fundamental es preservar los ganglios axilares cuando exista la probabilidad que éstos estén libres de enfermedad. En base a la literatura reportada, se estima que cuando el diámetro máximo de una neoplasia es menor a 1 cm, la probabilidad de metástasis ganglionares es inferior al 5%, lo que significa que la disección axilar probablemente no sea necesaria.⁴⁰

No obstante, aunque la linfadenectomía sea de fundamental importancia en el estadiaje de la enfermedad en fases más avanzadas, frecuentemente se acompaña de efectos colaterales, como la pérdida de sensibilidad en la axila, la limitación en el movimiento y edema del brazo así como de linfedema.

Con la introducción de la BGC se ofrece un modelo para pronosticar la negatividad de los ganglios axilares con un grado de seguridad casi comparable al ofrecido por la disección axilar convencional, sin la morbilidad a corto y largo plazo que ésta última condiciona, y el uso de colorantes vitales como el Azul de Metileno, a un costo menor sin comprometer la sensibilidad del estudio, hace que sea una importante herramienta para la identificación del GC durante el estudio en las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas de la enfermedad. Hacemos hincapié, en que éste procedimiento es reproducible, factible, confiable, costeable y seguro incluso en Hospitales Generales donde se

disponga del personal capacitado y el equipo multidisciplinario para efectuar la BGC y su estudio posterior.

Por lo tanto, la BGC es un procedimiento mínimamente invasivo que permite un adecuado estadiaje de la axila, con la ventaja que reduce tanto la morbilidad como los costos de hospitalización comparados con la disección axilar clásica en pacientes con cáncer de mama. En éste estudio, se describe el uso de Azul de Metileno como una alternativa que ayuda a la identificación del Ganglio Centinela el cual, mediante su estudio, proporciona un alto grado de confianza para determinar la necesidad o no de realizar una linfadenectomía axilar.

3.3 RECOMENDACIONES

Se recomienda a los profesionales en las áreas de salud con enfoque en la oncología, en particular con pacientes con cáncer de mama, así como a los especialistas en formación, la realización de la Biopsia de Ganglio Centinela en las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas (T1-2, N0), utilizando el Azul de Metileno como colorante vital, siendo su uso de menor costo sin comprometer los resultados del estudio. Es factible que se tomen de base a las pacientes de éste estudio para la realización de líneas de investigación así como de estudios *a posteriori* para determinar si alguna presenta actividad tumoral axilar, metástasis, linfedema, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. Giuliano AE. *Mapping a pathway for axillary staging a personal perspective on the current status on sentinel lymph node dissection for breast cancer. Arch Surg* 1999;134:195-1999
2. Davis JT, Brill YM, Simmons S, et al. *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph node versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastases. Ann Surg Oncol* 1992;13:1545-1552.
3. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti, et al. *A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify axillary metastases. Ann Oncol* 2007;18:473-478.
4. Wall RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. *Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group. J Clinical Oncol* 2004;22:277-285
5. Cabanas RM. *An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer*;1977;39:456-466
6. Wong J, Cagle L, Morton D. *Lymphatic drainage of the skin to a sentinel lymph node in a feline model. Ann Surg* 1991;214:637-641.
7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg* 1994;220:391-401.
8. Bernet Laia, Cano R, Bustamante M, Cordero JM, *Evaluación intraoperatoria del Ganglio Centinela en carcinoma infiltrante de mama. Revista Española de Patología* 2002; 35: 325-330
9. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, Castella E, Gonzalez JR, Vallejos V, Alastrue A, Broggi MA. *Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. Ann Oncol* 2000; 11: 701-5.
10. Hardisson D. *Ganglio Centinela en Cáncer de Mama*. Departamento de anatomía patológica del Hospital Universitario La Paz, Madrid. Pag 1-7
11. Skandalakis JE, Skandalakis PN. *Anatomía y Técnicas Quirúrgicas*. 2da Ed. Mc Graw Hill 2003;89-108. Anatomía de la mama
12. Romrell, L. J. & Bland, K. I. *Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, editors. The breast comprehensive*

- management of benign and malignant disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998.
13. Netter, F. H. *The Ciba collection of medical illustrations. A compilation of paintings on the normal and pathologic anatomy of the reproductive system.* 10th ed. New Jersey: Ciba-Geigy Corporation; 1996.
 14. Williams, P. L.; Warwick, R.; Dyson, M. & Bannister, L. H. *Gray's anatomy.* 37th ed. London, Churchill Livingstone, 1989
 15. Hollinshead, W. H. & Rosse, C. *Anatomía.* 4a ed. Rio de Janeiro, Interlivros, 1991
 16. Fawcett, D. W. *A textbook of Histology.* New York, Chapman & Hall, 1994
 17. Moore KL. *Anatomía con orientación Clínica.* Ed. Panamericana 2000;47-51,63,122
 18. Snell, R. S. *Anatomía clínica para estudiantes de Medicina.* 5a ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1999
 19. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer.* *JAMA* 1996;276:1818-1822
 20. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe.* *Surg Oncol* 1993;2:335-339
 21. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Strom K: *Technical detail of intraoperative Lymphatic mapping for early stage melanoma.* *Arch Surg* 1992: 127:392-399.
 22. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. *Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.* *Lancet* 1997;349:1864-1867.
 23. INTERNET: <http://www.microinmuno.qb.fcen.uba.ar/SeminarioTinciones.htm>
 24. Keshtgar MRS, Ell JP. *Sentinel lymph node detection and imaging.* *Eur J Nucl Med* 1999; 26:57-67
 25. Wilhem AJ, Mijnhout GS, Franssen EJJ. *Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection. An overview.* *Eur J Nucl Med* 1999; 26:s36-s42
 26. Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Niewg OE, Jansen L, Rutgers EJT, Borger J et al. *Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge.* *Eur J Nucl Med* 1999; 26:s2-s10
 27. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EFI, Boom RPA. *Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium^{99m} colloidal albumin in breast cancer.* *J Nucl Med* 1997; 38:366-368

28. Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KA, *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Eur J Nucl Med* 1999; 26: S11-S16
29. Gulec SA, Moffat FL, Carrol RG. *The expanding clinical role for intraoperative gamma probes. En Medicine Annual 1997.* Ed LM Freeman. Lippincot Raven Publishers. Ph
30. Bergquist L, Strand SE, Persson B. *Paricle sizing and biokinetics of interstitial lymphosciting agents. Semin Nucl* 1983; 12: 9-19
31. Alazraki NP, Eshhima D, Herda SC, *Lymphoscitigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potencial cancer. Semin Nucl Med* 1997; 27:55-67
32. Krag DN, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, *Technique of selected resection of radiolabeled lymph nodes in breast cancer patients. Semin Breast Dis* 1998;1:111-116
33. Hill ADK, Tran KN, *Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping fro breast cancer. Ann Surg* 1999; 229-535
34. Jager PL, Giuliano AE. *Sentinel node localization in breast cancer. Semin Nucl Med* 1998; 25:838
35. Kern KA. *Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. J Am Coll Surg* 1999; 189:539-545
36. Daway EL, Giuliano R, Haddad F. *Lymphatic mapping in breast cancer. Semin Nucl Med* 1999; 29:57-68
37. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, *Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. Ann Surg Oncol* 1998; 5:315-321
38. Fraile M, Rull M. *Biopsia selectiva del Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Med Clin* 1999; 113:52-53
39. Lee Bourland W. *Biopsia del Ganglio Centinela. El proceso de decisiones en el tratamiento de cáncer de mama. Jun 25, 2001.*
40. J.M. del Val Gil. M.F. López Bañeres. F.J. Rebollo López. A.C. Utrillas Martínez. M. González González. *Linfadenectomía axilar y ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico actual del cáncer de mama*
41. Piñero A, Galindo P, Nicolás F, Parrilla P. *Estudio comparativo entre el azul de isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama. Cir Esp.* 2004;75:81-84

42. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. *Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. Ann Surg* 1983; 197: 276-283
43. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Peterse JL, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. *Impact of non-axillary sentinel node biopsy on staging and treatment of breast cancer patients. Br J Cancer* 2002 Sep 23;87(7):705-10.
44. Sección de Patología Mamaria de la Asociación Española de Cirujanos. *Reunión Nacional Consenso de Salamanca. Ganglio Centinela y Cáncer de Mama*. 5 de Octubre de 2001
45. Recht A, Houlihan MJ. *Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. Cancer* 1995 Nov 1;76(9):1491-512
46. Alvarez RS, Rueda MSJ, *Evaluación de la Efectividad de la Detección Intraoperatoria del Ganglio Centinela en Tumores sólidos. Depto. Sanidad Gob Vasco*. 2006;29-49
47. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, Olsen JO, Pozderac R, Farrar WB. *Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. Am J Surg* 1999; 177: 445-9.
48. Cserni G, Rajtar M, Boross G, Sinko M, Svebis M, Baltas B. *Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. World J Surg* 2002 May;26(5):592-7.
49. Cserni G. *Sentinel lymph node biopsy as a tool for the staging of ductal carcinoma in situ in patients with breast carcinoma. Surg Today* 2002;32(2):99-103.
50. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: *Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Am J Clin Pathol* 2001;115:799-801
51. Weaver DL. *Sentinel lymph nodes and breast carcinoma. Which micrometastases are clinically significant? Am J Surg Pathol* 2003;27:842-45
52. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, et al. *Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinomas: a multicenter study. Cancer* 2000; 88:1099-107.
53. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver DL, et al. *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78

54. Kuehn T, Bembenek A, Decaer T, et al. *A concept for the clinical implementation of sentinel node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Cancer* 2005;103:451-61
55. Viale G, Maiorano E, Mazaarol G, et al. *Histologic detection and clinical implications of micrometastasis in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. Cancer* 2001;92:1378-84.
56. Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. *Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. Virchows Arch* 2006;448:241-247.
57. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
58. Van Zee KJ, Manase DM, Bevilacqua JL, et al. *A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol* 2003;10:1140-1151.
59. Villa Romero A. *Cáncer de mama, cuarto mal en México*. Investigador de la UNAM. 2010; 18 de Octubre.
60. Grube BJ, Hansen NM, Ye X, Giuliano AE. *Tumor characteristics predictive of sentinel node metastases in 105 consecutive patients with invasive lobular carcinoma. Am J Surg* 2002 Oct;184(4):372-6.
61. Rioja Martín ME. *Medicina Nuclear. Centro Oncológico M.D. Anderson España, Madrid. Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Información Transcendental en Cirugía Oncológica*. Junio 2011.
62. Ramos Boyero M *Objetivos actuales de la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama. Biopsia del ganglio centinela y linfadenectomías axilares*. En: Santos Benito F, Gómez Alonso A, editores. *Oncología* 1999. Cáncer de mama. Madrid: Sanidad y Ediciones S.A., 1999
63. Kosir MA, Rymal C, Koppolu P, Hryniuk L, Darga L, Du W, Rice V, Mood D, Shakoore S, Wang W, Bedoyan J, Aref A, Biernat L, Northouse L. *Surgical outcomes after breast cancer surgery: measuring acute lymphedema. J Surg Res* 2001 Feb; 95(2):147-51.
64. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ, Vreugdenhil G, Coebergh JW, Crommelin MA, Luiten EJ, Repelaer van Driel OJ, Schijven M, Wissing JC, Voogd AC. *Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after*

- axillary lymph node dissection for breast cancer. Eur J Cancer* 2001 May;37(8):991-9.
65. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, Leight G, Winer EP. *Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. Cancer* 1998 Oct 1;83(7):1362-8.
 66. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. *Lymphedema: current issues in research and management. CA Cancer J Clin* 2000 Sep-Oct;50(5):292-307.
 67. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. *Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. Br J Surg* 2001 Dec;88(12):1639-43.
 68. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Kreienberg R, Zimmermann G. *Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 705-10.
 69. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd, Fey JV, Thaler HT, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Petrek JA, Van Zee KJ. *Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. Ann Surg Oncol* 2002; 9: 654-62.
 70. Mincey BA, Bammer T, Atkinson EJ, Perez EA. *Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. Arch Surg* 2001 Jul;136(7):779-82.
 71. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, *Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. JAMA*, February 9, 2011; 305: 569-575.
 72. M Salhab M, Al sarakbi W and Mokbel K. *Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. International Seminars in Surgical Oncology* 2005, 2:26
 73. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J, Meijer S. *Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. Arch Surg* 2001 Sep;136(9):1059-63.
 74. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T et al *Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Ann Surg* 1998; 227: 645-651 y 651-653
 75. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. *Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. World J Surg* 2001 Jun;25(6):767-72.

76. Recht A, Houlihan MJ. *Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. Cancer* 1995 Nov 1;76(9):1491-512.
77. Grube BJ, Hansen NM, Ye X, Giuliano AE. *Tumor characteristics predictive of sentinel node metastases in 105 consecutive patients with invasive lobular carcinoma. Am J Surg* 2002 Oct;184(4):372-6.
78. Macea, J. R. & Fregnani, J. H. T. G. *Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006

ANEXOS

ANEXO I: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO II: FIGURAS

ANEXO III: TÉCNICA DE BGC CON AZUL DE METILENO EN CÁNCER DE MAMA

ANEXO IV: GRAFICAS DE RESULTADOS

ANEXO V: TABLAS DE RESULTADOS

ANEXO I: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE MAMA

Nombre: _____

Nº de expediente: _____

Declaro que el Dr (a): _____ me ha informado que para una correcta estadificación y, por tanto, para un tratamiento más adecuado de mi cáncer de mama (**derecha / izquierda**) es necesario realizar una biopsia selectiva del ganglio centinela (GC).

El GC es el primer ganglio linfático que entra en contacto con las células cancerosas cuando estas se diseminan desde el tumor primario. La localización más habitual es en la grasa axilar (bajo el brazo); otras localizaciones son en la cadena de la arteria mamaria interna (entre las costillas), el hueco supraclavicular o el cuello.

Mediante este procedimiento se pretende identificar la(s) zona(s) de drenaje del tumor mamario, localizar el (los) ganglio(s) centinela y extirparlos de forma independiente para poder hacer un estudio selectivo de los mismos. De este análisis depende el tratamiento posterior.

Esta técnica consiste en la inyección (**alrededor de la tumoración / alrededor de la areola / en la piel**) de un colorante, **Azul de Metileno**. Posteriormente se procederá a la biopsia del GC, asociándola o no al tratamiento quirúrgico de su tumor. Se realizará un análisis intraoperatorio del GC y si dicha biopsia fuera positiva, se hará una linfadenectomía axilar. Si fuese negativa, habrá que esperar al estudio histológico definitivo para decidir el tratamiento.

Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento.

- ❖ Poco graves y frecuentes: infección o sangrado de la herida quirúrgica, colección de líquido en la herida (seroma), flebitis, edema transitorio, cicatrices dolorosas, hipertróficas o retráctiles, dolor en la zona de la intervención.
- ❖ Poco frecuentes y graves: inflamación grave de los linfáticos, recidiva tumoral, hemorragia importante, alteraciones locales de los nervios, reacciones alérgicas al colorante vital, necrosis de piel y tejido subcutáneo con el azul de metileno.

El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros).

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado y el facultativo que me ha atendido me ha contestado las dudas que he planteado. También comprendo que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Y en tales condiciones **CONSIENTO** que se me realice la biopsia del ganglio centinela. En HERMOSILLO, SONORA, a (DÍA) de (MES) de 20____.

Paciente o representante legal: _____

REVOCACIÓN

Nombre:

REVOCO el consentimiento prestado en fecha ____ / ____ / ____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado. En Hermosillo Sonora, a ____ / ____ / ____ (fecha).

FIRMA: _____ (Paciente o representante legal).

ANEXO II: FIGURAS

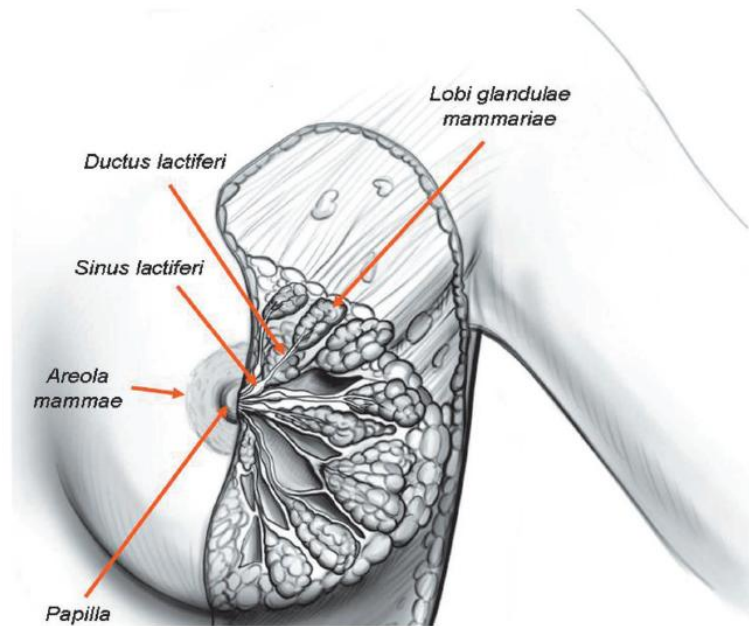


Fig. 1: Glándula Mamaria derecha. Se observan las partes que integran a la mama: ductos galactóforos, papila mamaria, areola (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, **24(4)**:691-704, 2006).

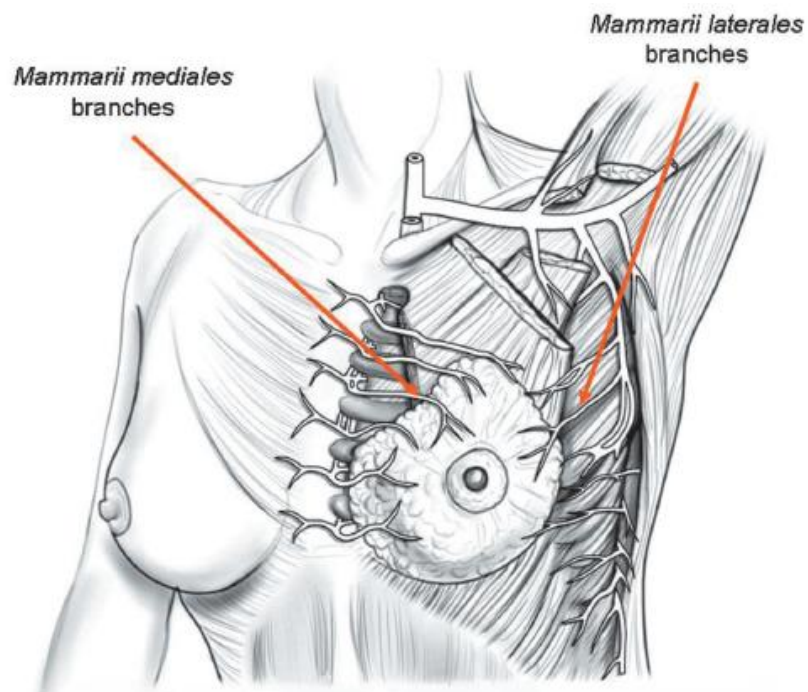


Fig. 2: Glándula Mamaria. Irrigación arterial areola (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, **24(4)**:691-704, 2006).

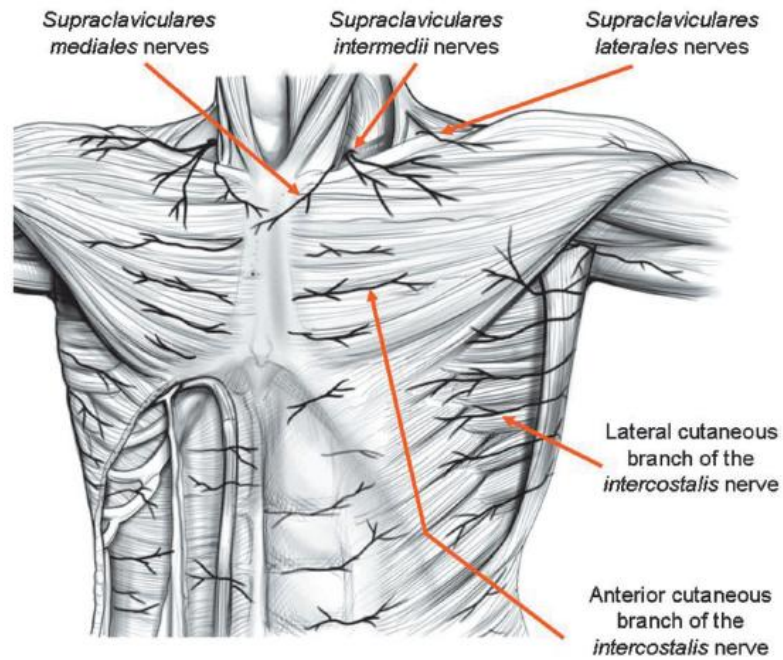


Fig. 3: Pared Torácica anterior. Inervación (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006).

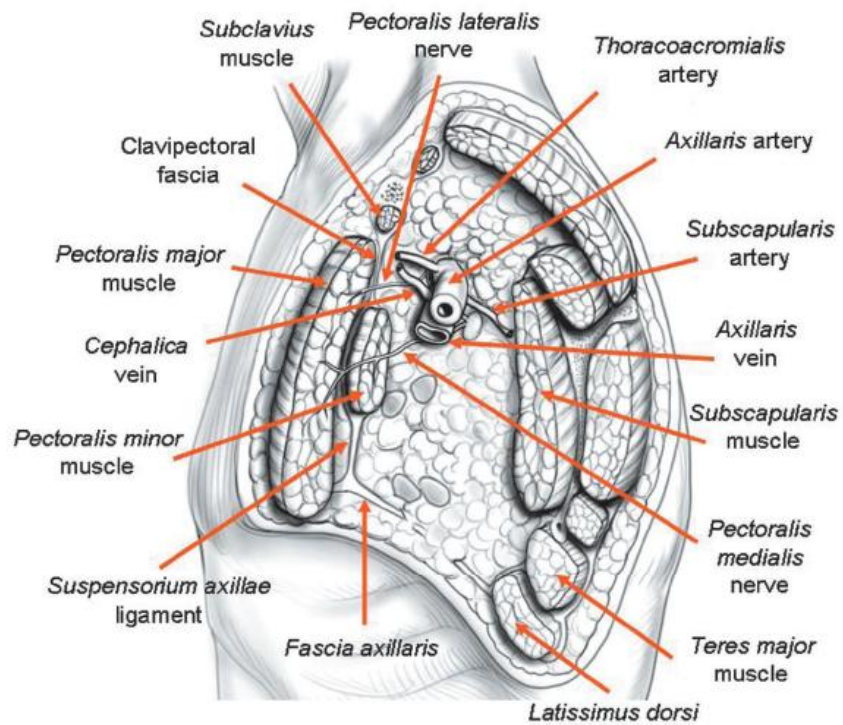


Fig. 4: Región Axilar Izquierda (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006).

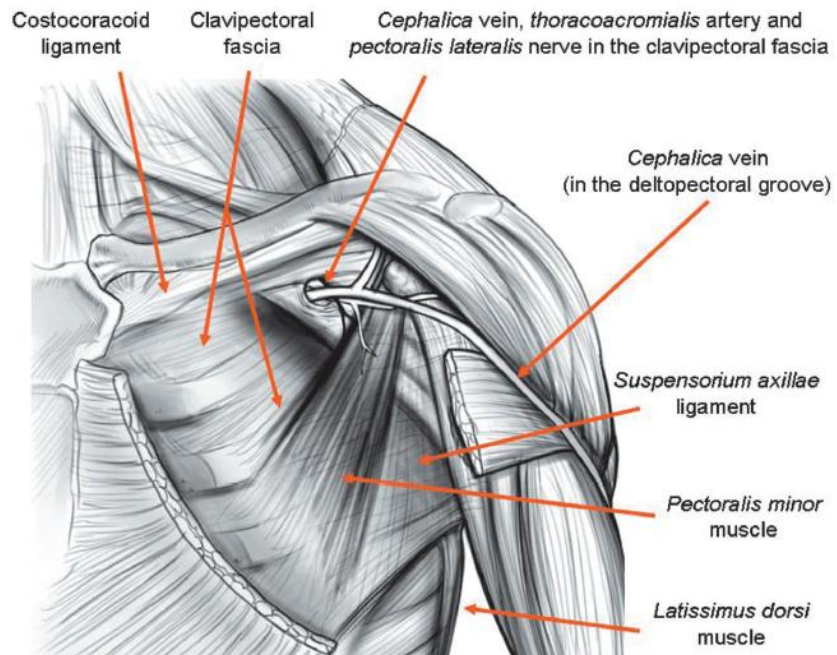


Fig. 5: Ligamento de Halsted (*Imagen tomada de Int. J. Morphol., 24(4):691-704, 2006*).

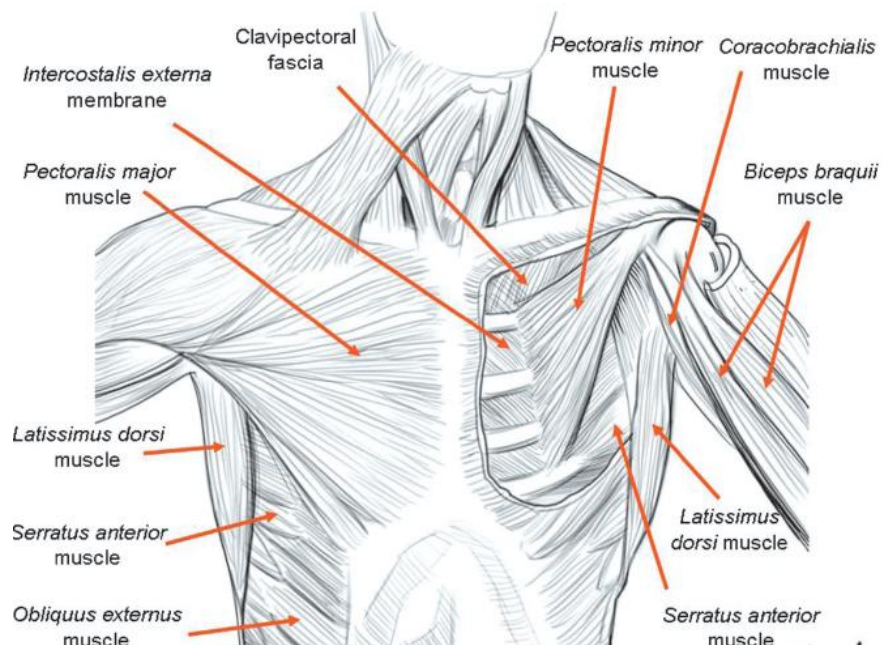


Fig. 6: Región Axilar, paredes (*Imagen tomada de Int. J. Morphol., 24(4):691-704, 2006*).

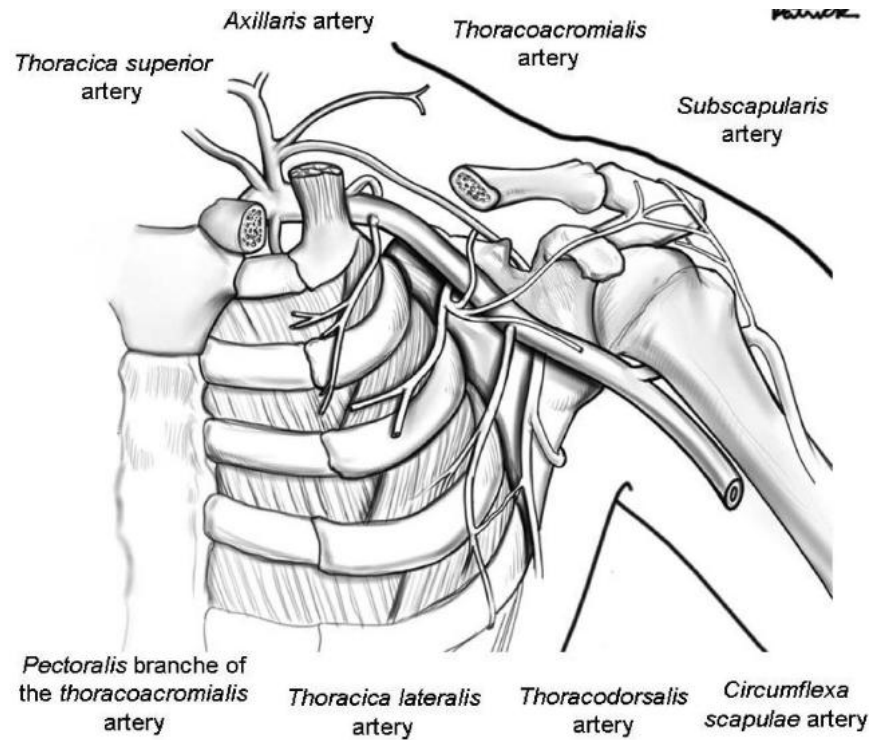


Fig. 7: Región Axilar y su irrigación (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006)

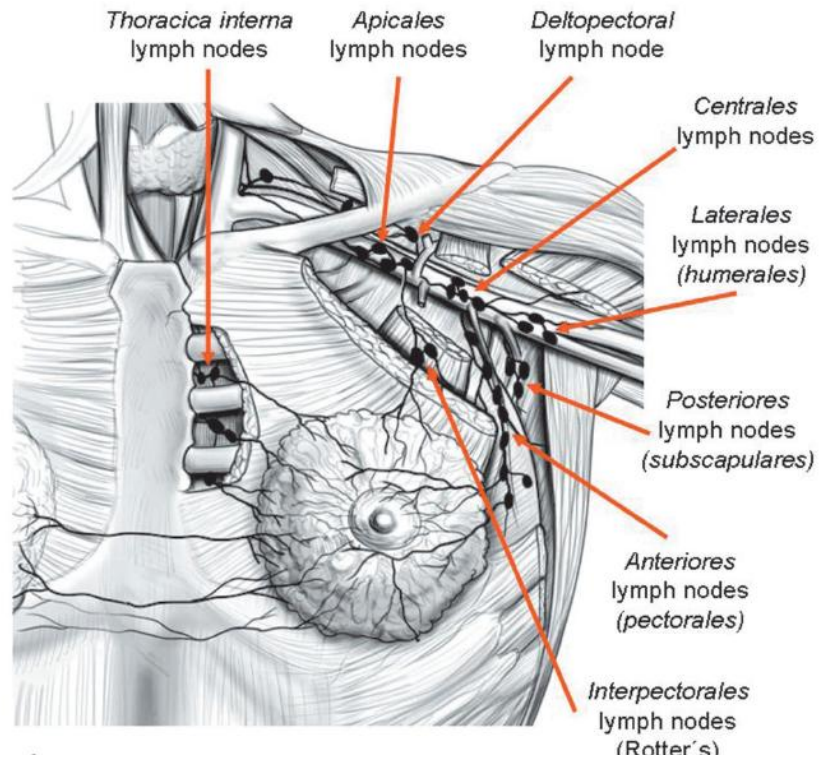


Fig. 8: Drenaje linfático de la mama (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006)

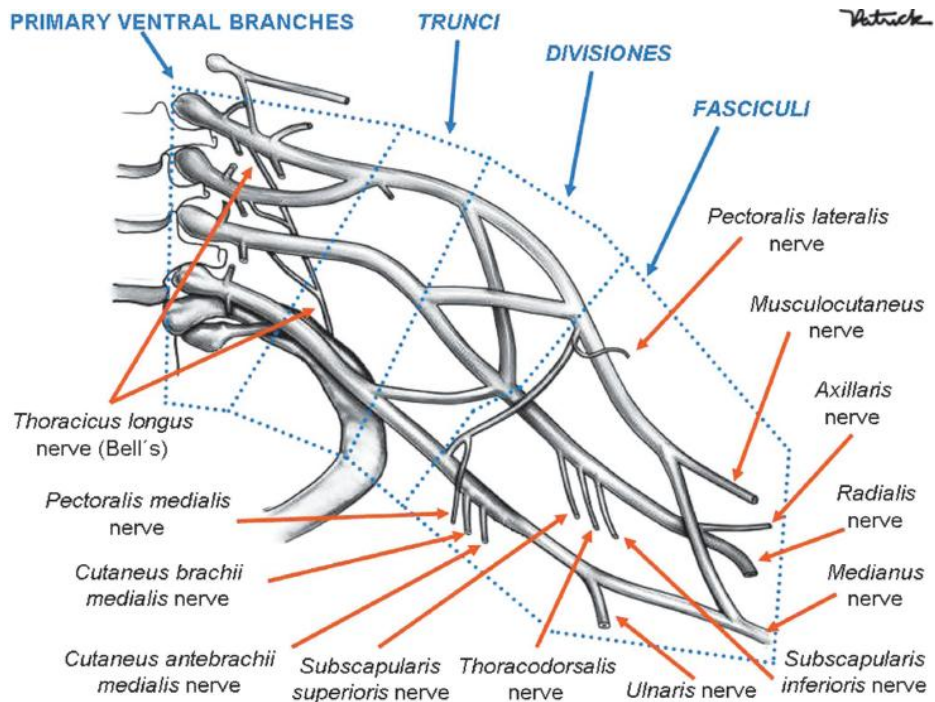


Fig. 9: Representación esquemática del Plexo Braquial Izquierdo (Imagen tomada de *Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006)

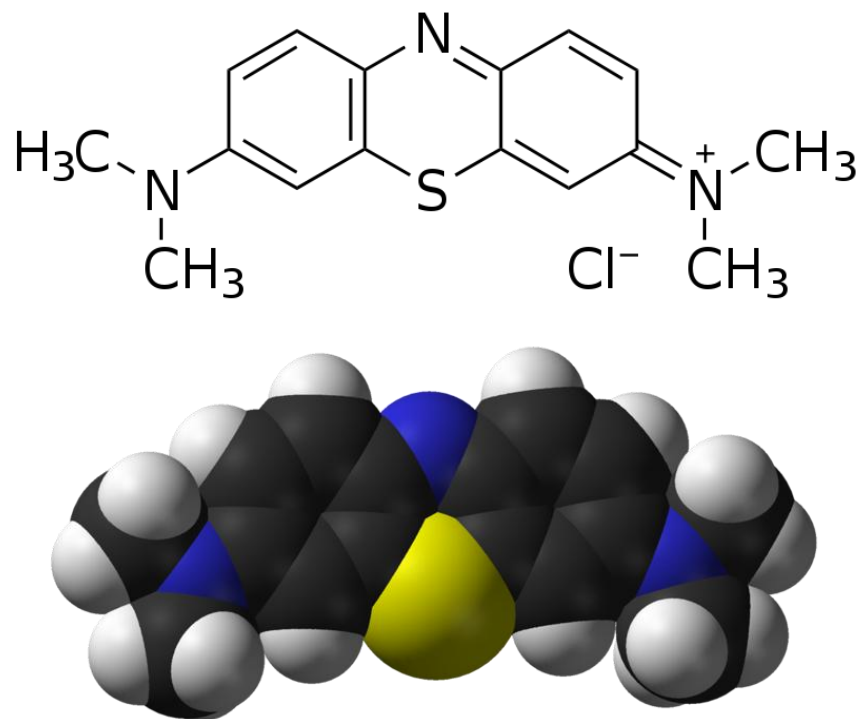


Fig. 10: Representación esquemática de la estructura molecular del Azul de Metileno

ANEXO III: TÉCNICA DE BGC CON AZUL DE METILENO EN CÁNCER DE MAMA



Se utilizó el Azul de Metileno para infiltrar en el área peritumoral y subareolar para la realización de la BGC.

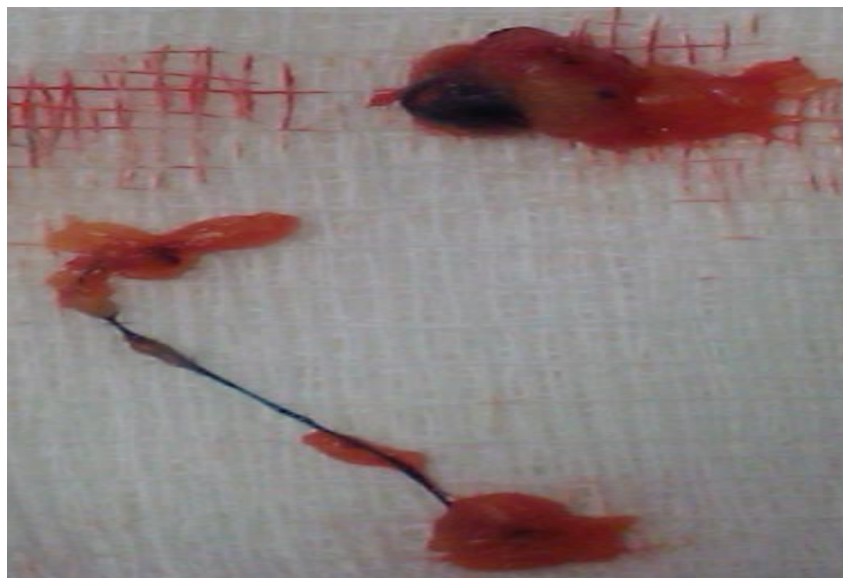
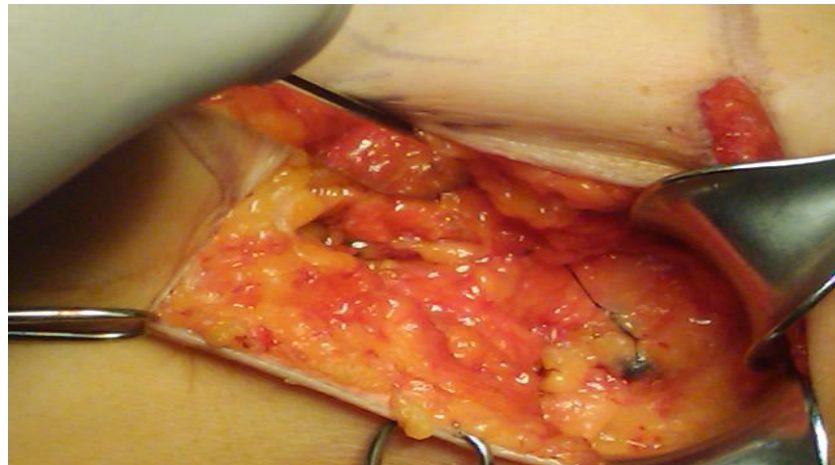




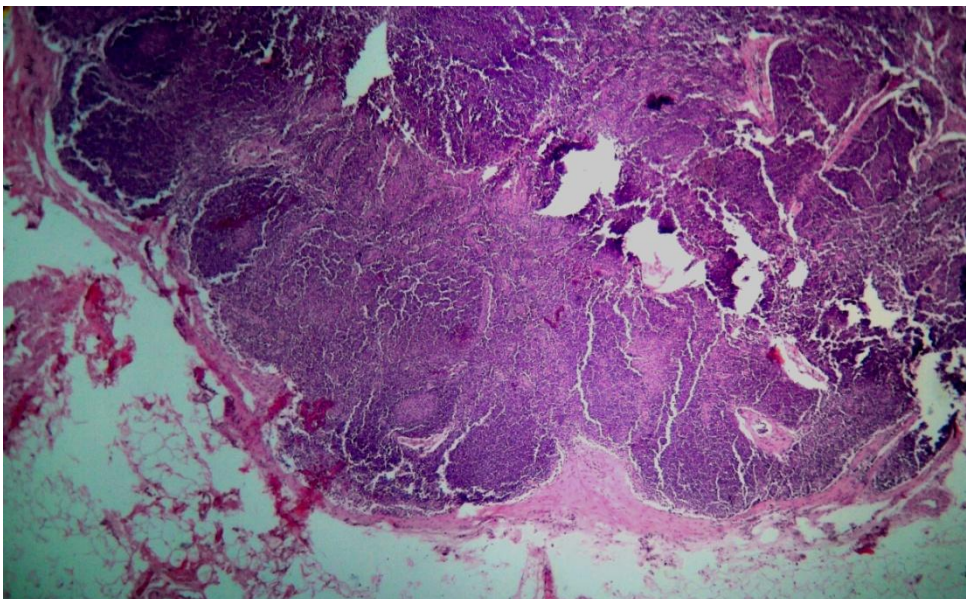
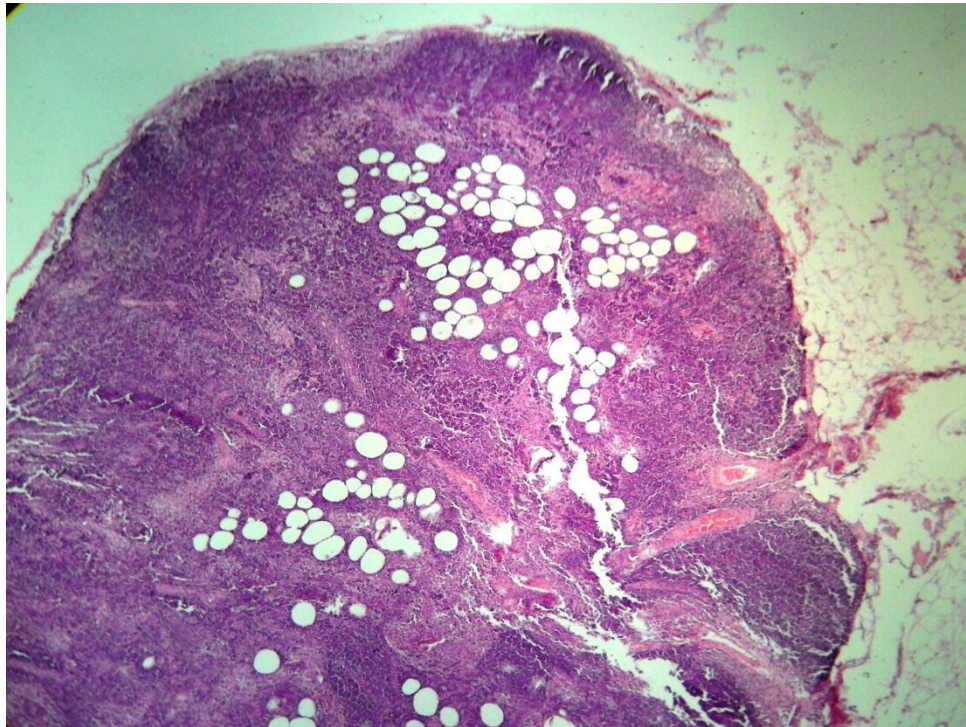
En sala de quirófano se procedió a infiltrar en la mama afectada 3 cc de Azul de Metileno a nivel peritumoral y 2 cc en el área subareolar por vía subcutánea.

Posterior a su administración, se dejó actuar durante 15 minutos practicando un suave masaje desde la zona de inyección hacia la región axilar.

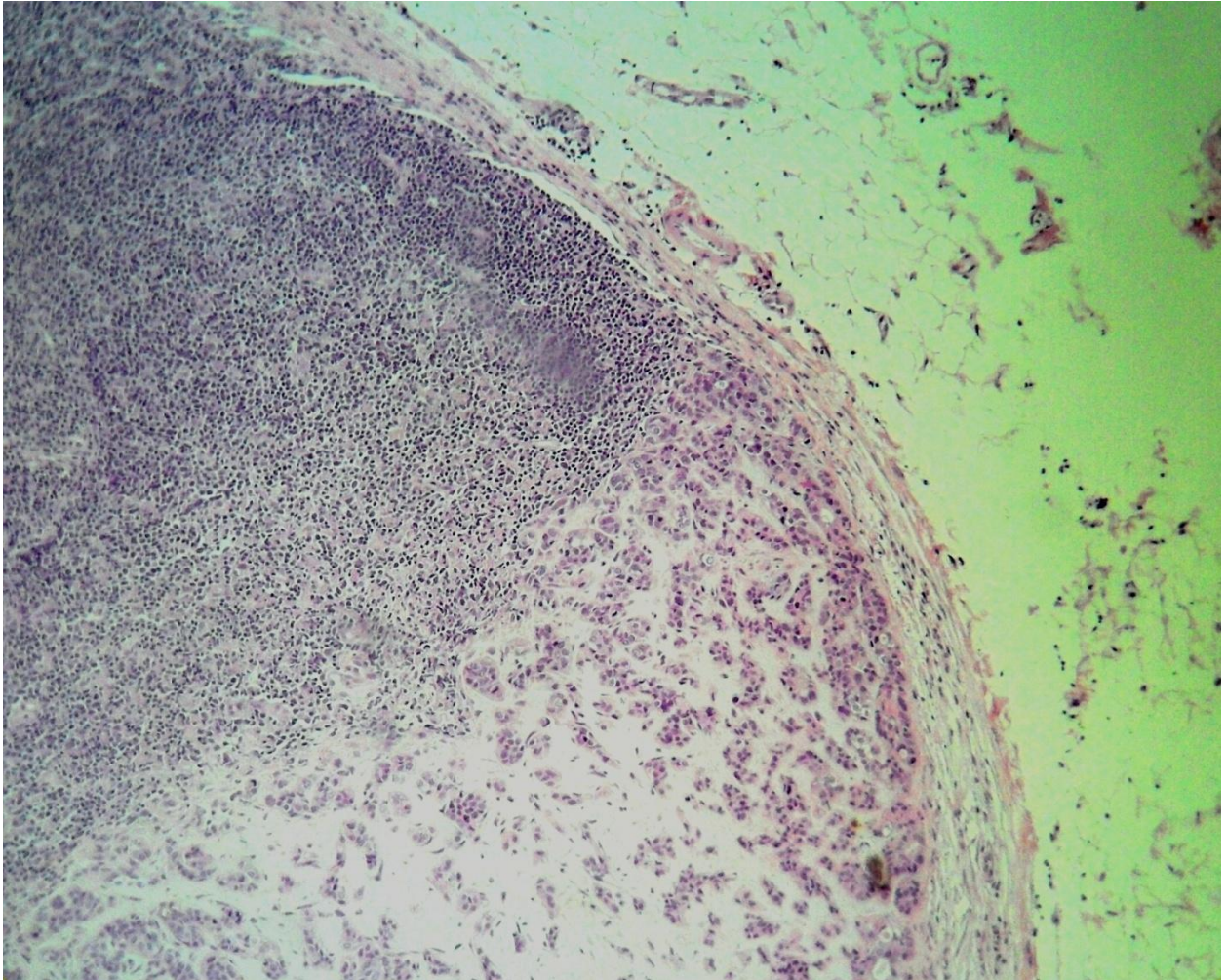
Se realizó una disección cuidadosa y se identificó el conducto linfático teñido de azul disecándolo en forma proximal y distal, hasta identificar el Ganglio Centinela teñido de azul.



Se envió el espécimen al servicio de patología para su estudio.

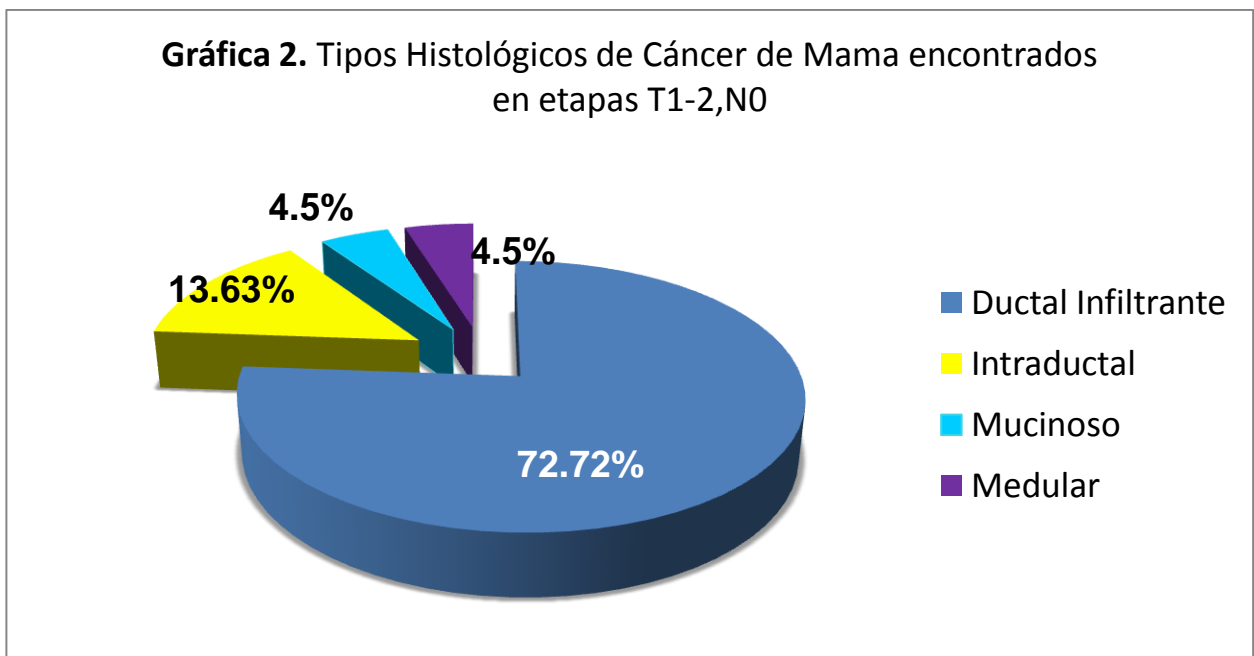
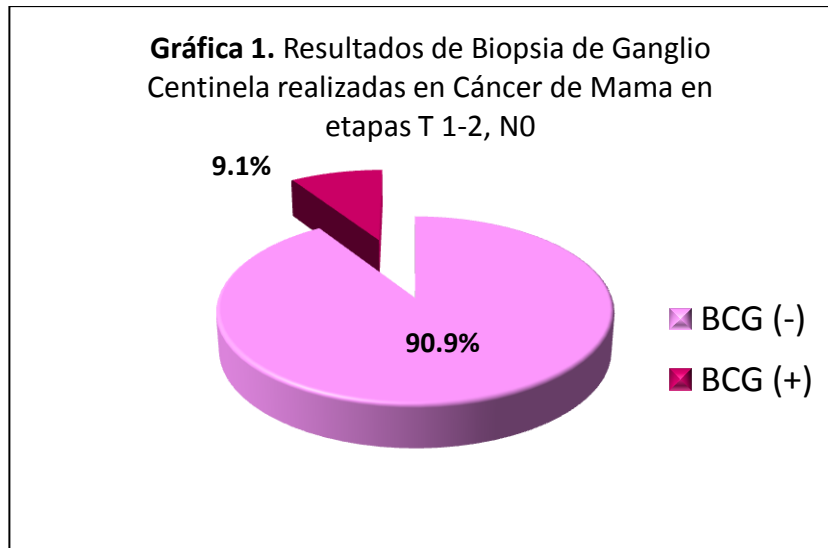


Ganglio Centinela con reporte Negativo. Se observa en las imágenes superiores dos microfotografías a 10x y 40x donde se visualiza el GC encontrándose en la periferia del mismo la capsula integra, el seno subcapsular y la población linfoide normal, los folículos linfoides con centros germinales normales. Sin evidencia de células tumorales.

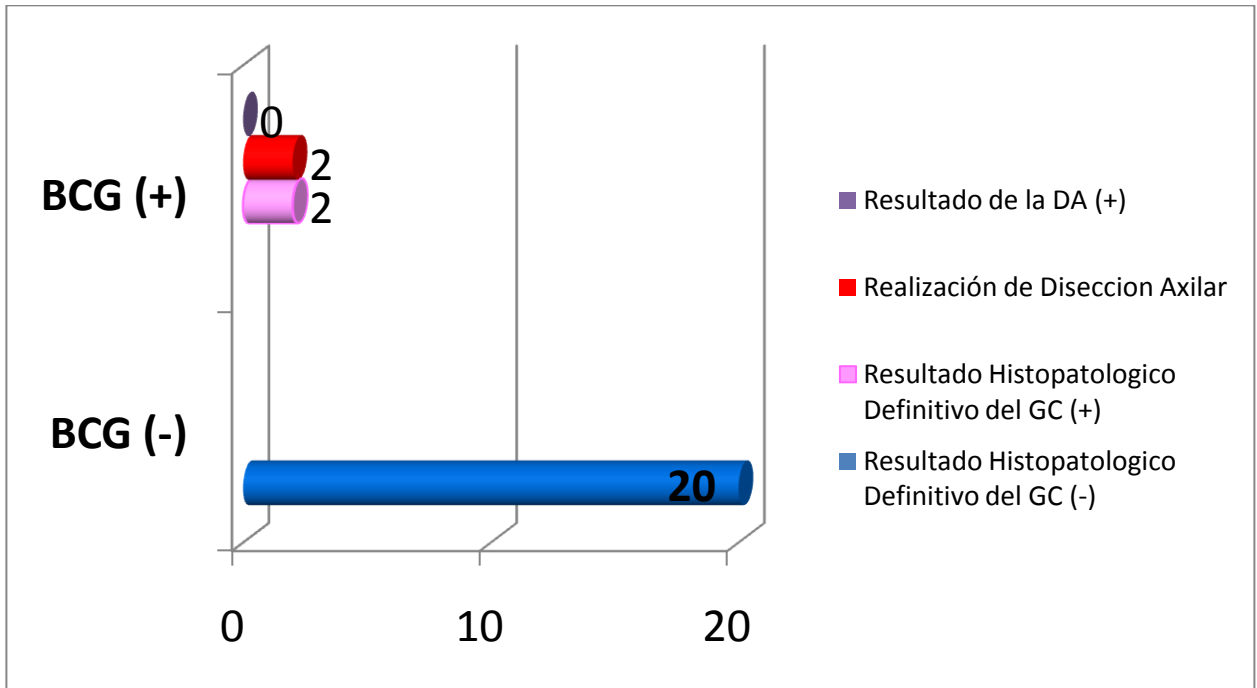


Ganglio Centinela con reporte Positivo. Nótese en la microfotografía de arriba la presencia del GC en el cual se observa junto a la zona periférica del ganglio, la cápsula e inmediatamente sustitución parcial de la población linfoide por células neoplasias que forman grupos y escasos túbulos.

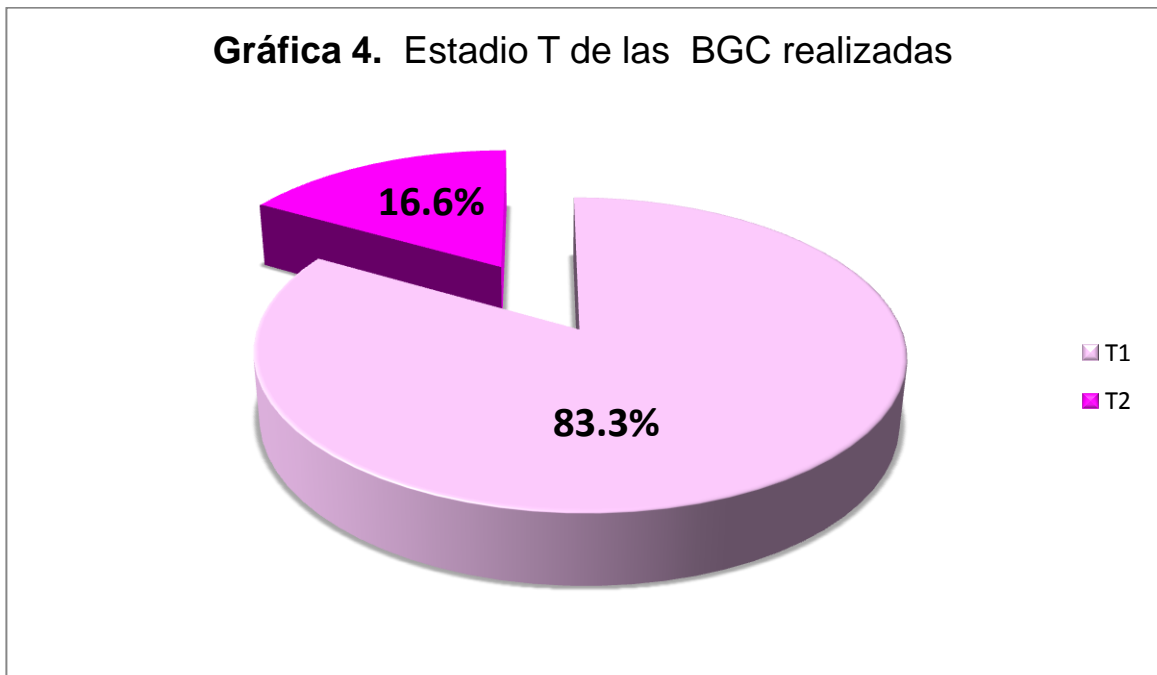
ANEXO IV: GRAFICAS DE RESULTADOS



Gráfica 3. Correlación de los Resultados de la BGC con el resultado Histopatológico Definitivo



Gráfica 4. Estadio T de las BGC realizadas



ANEXO IV: TABLAS

Tabla 1. Estudios realizados solo con tinción azul para identificar la BGC

Investigador y año de publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Sensibilidad	I.C. 95% Sensibilidad	Valor Predictivo negativo
Giuliano, 1994	174	65,5	114	37	5	0	72	88,1	74-95	93,5
Giulian, 1997	107	93,5	100	42	0	0	58	100	92-100	100,0
Guenter, 1997	145	71,0	103	28	3	0	72	90,3	73-97	96,0
Dale, 1998	20	70,0	14	5	0	0	9	100	48-100	100,0
Flett, 1998	68	82,4	56	15	3	0	38	83,3	58-96	92,7
Kapteijn, 1998	30	86,7	26	10	0	0	16	100	69-100	100,0
Koller, 1998	98	98,0	96	48	3	0	45	94,1	83-98	93,8
Miner, 1998	42	97,6	41	7	1	0	33	87,5	47-99	97,1
Ratanawichitrasin, 1998	40	87,5	35	7	2	0	26	77,8	40-96	92,9
Imoto, 1999	88	73,9	65	25	4	0	36	86,2	68-95	90,0
Kern, 1999	40	97,5	39	15	0	0	24	100	78-100	100,0
Morgan, 1999	44	72,7	32	10	2	0	20	83,3	51-97	90,9
Morrow, 1999	139	79,1	110	28	4	0	78	87,5	70-96	95,1
Gallegos, 2002	62	93,5	58	17	1	0	40	94,4	71-100	97,6

Tabla 2. Características Clínicas y Patológicas de las Pacientes en Estudio

Pacientes en el Estudio	21
BGC realizadas	22
Edad (media)	57 años (R: 34-78)
Tamaño Tumoral	
T1 (≤ 2 cm)	20 (83.3%)
T2 (< 5 cm)	4 (16.6%)
.....R:	2-30 mm
.....Media	14.69 mm
Tamaño del GC	
Media	11.2 mm
R:	5-20 mm
Localización	
CSE	11 (50%)
CIE	7 (31.8%)
CSI	3 (13.6%)
CII	1 (4.5%)
Central	1 (4.5%)
Variantes Histológicas	
Ca. Ductal Infiltrante	16 (72.72%)
Intraductal	3 (13.63%)
Mucinoso	1 (4.5%)
Medular	1 (4.5%)