

# Azul de Metileno como herramienta en el Mapeo Linfático en Cáncer de Mama

Luis Fernando Tale, M.D, Jorge Oswaldo Tello Mérida, M.D., José Roberto Contreras Ramírez, M.D.

Hospital Juan José Arévalo, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (LFT), Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (JOTM y JRCR), todos en Guatemala. Autor correspondiente: Luis Fernando Tale, 6ta Av 6-91 zona 9. Edificio Consedi, 6to nivel, Centro Clínico Reforma, ciudad Guatemala, Guatemala; email: drtalesman@hotmail.com

## Resumen

**Introducción:** Dentro del abordaje para el estudio de la cadena ganglionar en cáncer de mama la marcación con azul de metileno es una opción, el propósito del trabajo es evaluar este método como una prueba diagnóstica para identificar el ganglio centinela en el estudio de la cadena ganglionar del cáncer de mama en estadios tempranos.

**Diseño, lugar, participantes:** Se realizó un estudio transversal durante dos años en un hospital del Seguro Social Guatemalteco en el que se incluyeron pacientes a quienes se les realizó cirugía por cáncer de mama; se compararon los resultados de la identificación del ganglio centinela al aplicar azul de metileno contra el estándar de oro que es el estudio histopatológico obtenido a través de disección de linfonodos axilares.

**Resultados:** Se realizó el análisis por cada paciente, se presentaron un total de 20 casos, encontrando que 19 de los mismos la prueba con azul de metileno se correlacionó con el informe de patología, solo en un caso la técnica tuvo un ganglio con resultado falso positivo. La prueba tuvo una sensibilidad de 1 y un valor predictivo positivo de 0.95

**Conclusiones:** La marcación del ganglio centinela con azul de metileno es una prueba con alta sensibilidad y alto valor de predicción positiva, resultando ser una herramienta útil y accesible en nuestro medio.

**Palabras clave:** Ganglio Centinela, Cáncer de Mama, Mapeo Ganglionar.

## Abstract: Methylene Blue Dye as a Tool in Lymphatic Mapping in Breast Cancer

**Background:** For the study of the lymphatic chain in breast cancer, the use of methylene blue as a marker is an option. The purpose of this study is to assess this method as a diagnostic tool to identify the sentinel lymph node in the study of the lymphatic chain in patients with early stage breast cancer.

**Design, setting and participants:** We carried out a transverse study for two years at a Hospital of the Guatemalan Institute of Social Security, in which patients who had surgery for breast cancer were included. We compared the results of being able to identify the sentinel lymph node after applying methylene blue versus the gold standard which is the histo-pathological study of tissue obtained after axillary lymph node dissection.

**Results:** We carried an individual analysis for each patient. We had a total of 20 cases. Finding out that in 19 of them, the use of methylene blue correlated with the pathology report. Only in one case, did we obtain a false positive result. The use of methylene blue has a sensitivity of 1 and positive predictive value of 0.95.

**Conclusions:** Marking of the sentinel lymph node with methylene blue is a method that provides a high degree of sensibility and a high positive predictive value. Therefore, is a useful and easily accessible method in our medium.

**Keywords:** Sentinel lymph node biopsy, Breast Neoplasm, Methylene Blue

## Introducción

Actualmente en el Hospital Juan José Arévalo Bermejo el cáncer de mama se maneja realizando mastectomía radical modificada, conociendo el impacto negativo que produce sobre la paciente esta cirugía consideramos que debemos incluir otras opciones terapéuticas menos mutilantes los cuales son tratamientos aceptados internacionalmente con cirugías más conservadoras como la lumpectomía o cuadrantectomía entre otras. Con el afán de mejorar el tratamiento en las enfermedades malignas y considerando la alta frecuencia del cáncer de mama en todo el mundo, se han

propuesto algunas alternativas para brindar cada vez mejores tratamientos a los pacientes que las padezcan, se han descrito varias técnicas que proponen el estudio de la cadena ganglionar que involucra el drenaje de la glándula mamaria y con ello optimizar el manejo quirúrgico que se le dará a la axila, para ello han sido propuestos tinturas con isosulfan y marcadores radioactivos que se detectan ultrasonográficamente entre otros<sup>(1, 2, 4)</sup> el principal objetivo es realizar cada vez menor injuria quirúrgica en el tratamiento persiguiendo tener mejores resultados en la reconstrucción de dicho órgano, en vista de lo que significa esto para la calidad de vida en los pacientes que

padecieron esta enfermedad<sup>(3, 8)</sup>. Los avances en el conocimiento de la fisiología de los tumores han conducido a una mejor adecuación de las distintas modalidades terapéuticas y diagnósticas. Este es el caso del cáncer de mama en el que el tratamiento quirúrgico, hace unas décadas representado por la denominada mastectomía radical, ha sido sustituido por metodologías más accesibles que entran en el concepto de la cirugía conservadora.<sup>(1, 2)</sup>

El ganglio centinela se refiere al primer ganglio de una cadena linfática que drena un territorio tisular determinado, este ha sido descrito en múltiples países desde hace por lo menos 20 años, seguidamente se reprodujo la técnica en países latinoamericanos, en nuestro país la técnica ha sido empleada y publicada por Dr. Sergio Ralón, y se recomienda hacer en toda paciente con Cáncer de mama que aún no se tenga certeza que está invadida la cadena linfática axilar, por lo que el estudio de éste es importante para la estadificación, pronóstico y tratamiento. El objetivo es practicar la linfadenectomía selectivamente en aquellos casos de invasión del citado ganglio. La biopsia selectiva es el método estándar para la estadificación axilar del cáncer de mama.<sup>(2,3)</sup>

Luego de la resección del tumor y los ganglios afectados, el estándar de oro actualmente es el estudio anatomopatológico, con lo cual el cirujano puede saber si la resección que realizó fue suficiente. La posible afectación axilar en el cáncer de mama se estudia con el examen anatómo-patológico y radiológico del ganglio centinela localizado mediante colorantes y radioisótopos. Sin embargo, la utilización en la técnica de este método implica un alto costo, manejo de las normas para la radiación y disponibilidad de personal capacitado y equipo necesario<sup>(3, 5, 6)</sup>

Algunos autores del extranjero y guatemaltecos han publicado su experiencia de la detección del ganglio centinela con la utilización del azul de metileno (cloruro de metiltionina) con resultados muy certeros, el cual se utiliza como tinte para teñir células implicadas en neoplasias que toman cadenas linfoides en patologías como el cáncer de mama.<sup>(7)</sup> Se desconoce el mecanismo

exacto en el marcaje del núcleo celular de esta tinción, no obstante es una técnica fácilmente reproducible y totalmente factible en nuestro país. Es importante hacer notar que pese a que la técnica es fácilmente reproducible, debe ser aprendida de un cirujano que tenga experiencia en la misma. El Dr. Ralón publica en una de sus series sensibilidad del 96% para la prueba con azul de metileno en un estudio transversal en Guatemala.<sup>(8)</sup>

En un estudio comparativo entre el uso de azul de isosulfan y azul de metileno se encontró que a pesar de que se han descrito reacciones anafilácticas con el uso de este último los autores no observaron ningún caso al utilizarlo como trazador en la biopsia del ganglio centinela.<sup>(4)</sup>

En el 2003 la Asociación de Cirugía Oncológica Americana publicó en su simposio anual un artículo en el cual se comparaba la efectividad del uso de azul de metileno contra el azul de isosulfan reportando un 96% de eficacia en la detección de cadenas linfáticas tomadas en pacientes con cáncer de mama utilizando la inyección subderrmica de azul de metileno.<sup>(5)</sup>

Un panel de expertos reunidos por la ASCO (American Society of Clinical Oncology) en el 2005, desarrolló recomendaciones para el uso de SNB (sentinel node biopsy) en la práctica oncológica con el fin de determinar la sensibilidad de la estadificación y manejo de las etapas tempranas del cáncer de mama, ya que en estas describe la diferencia en el tipo de resección dependiendo del estadio de la enfermedad, en estas recomendaciones menciona las cirugías conservadoras con métodos que permitan trabajar por separado la glándula mamaria y las cadenas ganglionares afectadas, tratando de mejorar las pruebas diagnósticas para ser más específicos en los ganglios que se deben extirpar, las mismas señalan que la estadificación de la enfermedad basada en nódulo linfático axilar es el factor pronóstico más significativo.<sup>(3)</sup>

Esta revisión nos presenta un nuevo cambio en el paradigma del tratamiento loco-regional del cáncer de mama, debido a que actualmente en algunos hospitales de nuestro país se realiza la mastectomía radical modificada sin importar si están involucrados los ganglios axilares,

sin embargo al realizar la prueba del azul de metileno esta podrá contribuir para definir a que pacientes hay que realizarles resección de la cadena ganglionar y a cuales no es necesario, lo cual brinda como beneficio al paciente poder determinar cuáles casos pueden ser tratados con cirugías más conservadoras. Consideramos que el utilizar el ganglio centinela como marcaje de los niveles ganglionares tomados mediante el estudio del ganglio centinela con la utilización de azul de metileno, es una alternativa a la linfadenectomía rutinaria establecida hace ya muchos años.

**Materiales y Métodos**

Se condujo un estudio transversal, en el cual se realiza la revisión de dos años en el cual se presentaron 20 casos de Cáncer de Mama en pacientes que fueron sometidas a Mastectomía Radical Modificada durante el periodo de Enero 2011 a Diciembre de 2012 en el Hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama por medio de técnicas de imagen convencionales: mamografía, ultrasonido y luego diagnóstico definitivo hecho por biopsia incisión, en los cuales se implementó la técnica del ganglio centinela, la cual se realizó utilizando como trazador azul de metileno en el momento preoperatorio, (Ver Figura 1), se administraron 5 cc de azul de metileno de la siguiente manera: cuatro centímetros cúbicos en el área peritumoral en el borde más cercano a la axila, dejando el ultimo cc para el área subdérmica, (Ver Figura 2) aplicada por el cirujano con técnica estéril, luego el equipo quirúrgico espera 5 minutos y empieza la cirugía, todos los marcadores fueron administrados por los autores del presente estudio. A estas pacientes se les realizó la mastectomía radical modificada, la cual consiste en abordar toda la glándula con la porción de piel que incluya por completo el complejo pezón-areola, llegando como borde más profundo la fascia del pectoral mayor, hacia el área cefálico caudal son los límites del tamaño de la glándula mamaria y se realiza escisión de la cadena ganglionar de la

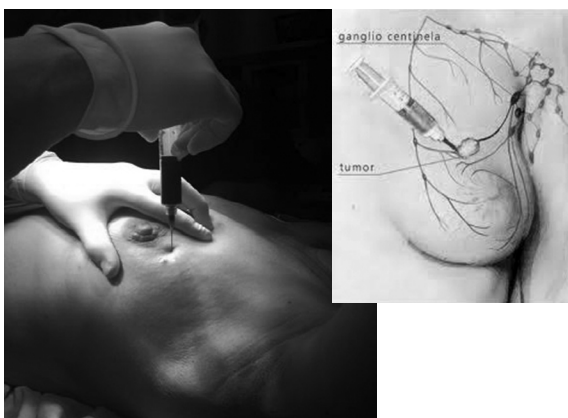
cola mamaria hasta los niveles I y II, llegando a ver la vena axilar, se aseguró la extirpación del ganglio que se marcó con la técnica de azul de metileno (el ganglio centinela) para observar la correlación de los resultados del mismo con los hallazgos anatómo-patológicos (Ver Figura 3) Se anotaron los resultados en una boleta de recolección de datos, luego de lo cual se pasaron a una tabla de Excel Profesional Plus versión 2010, para realizar la base de datos y su análisis estadístico en frecuencia, porcentaje, fórmula de sensibilidad e índice de predicción positiva según las fórmulas bayesianas. El estudio cumple con las normas bioéticas descritas en la declaración de Helsinki.

**Resultados**

Durante el tiempo del estudio se realizaron 20 mastectomías radicales modificadas indicadas luego de la biopsia incisión que confirmaban enfermedad maligna. Las veinte pacientes fueron de género femenino, con edades que van de los 40 a los 75 años con una Mediana de 68 años. Los diagnósticos de cáncer después de analizadas las piezas quirúrgicas correspondieron a los tipos: Carcinoma ductal infiltrante 14 casos, Carcinoma lobulillar 5 casos, Carcinoma medular de la mama 1 caso. Los estadios de las pacientes mediante la clasificación del TNM, fueron T2N0M0 (1 caso), T1N1M0 (1 caso) T2N1M0 (12 casos) y T3N1M0 (6 casos).

**Tabla 1** Resultados Comparativos del Ganglio Sentinela Teñidos con Azul de Metileno vs Histopatología en Cáncer De Mama

	Histología Positiva	Histología Negativa	
Teñido	19	1	
No Teñido	0	0	
	19	1	20



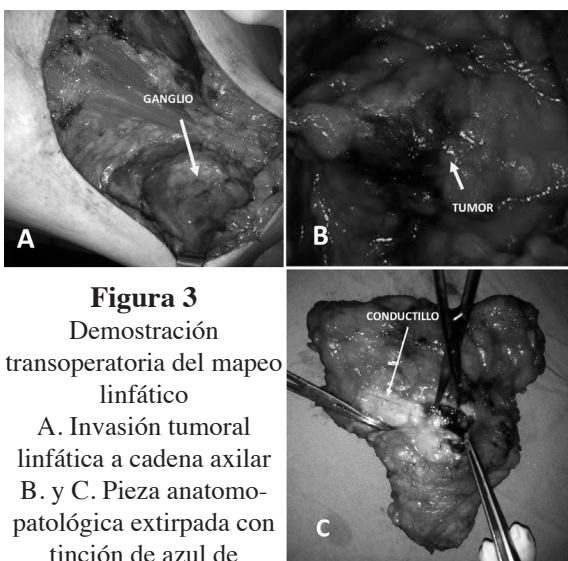
**Figura 1**

Técnica de la Inyección<sup>(4)</sup> de 4 cc de azul de metileno en la región peritumoral



**Figura 2**

Inyección sub dérmica de 1cc de azul de metileno en el sitio de la tumoración



**Figura 3**

Demostración transoperatoria del mapeo linfático

A. Invasión tumoral linfática a cadena axilar  
B. y C. Pieza anatómica extirpada con tinción de azul de metileno peritumoral y sobre cadena ganglionar

En el presente trabajo (**Ver Tabla 1**) se tiñeron con azul de metileno 19 ganglios los cuales fueron confirmados histológicamente con invasión metastásica (verdaderos positivos) secundaria a cáncer de mama, y se tiñó un ganglio el cual fue reportado como negativo histológicamente para enfermedad metastásica, (Falso positivo). Con estos datos tenemos una Sensibilidad (S) de 1, y una Especificidad (Esp) de 0.

El Valor Predictivo Positivo para la técnica de Azul de Metileno en el presente trabajo es de 0.95 (VP/VP+FP). Y la Razón de Verosimilitudes Positiva (S/1-Esp) es de 1. Con estos valores podemos saber que la prueba es muy confiable para diagnosticar casos positivos, no obstante no lo fue para diagnosticar casos negativos lo cual consideramos que se pudo deber a la escasa cantidad de pacientes sin enfermedad ganglionar tal como se comentó en el párrafo anterior.

### Discusión

Podemos notar en los resultados que el tipo de cáncer de mama más frecuente para el presente estudio es el cáncer ductal infiltrante, y que en todos los casos se reportaron ganglios locales con lesión metastásica. Demostramos que la prueba resulta ser práctica, reproducible y que por su alto índice de sensibilidad puede ser utilizada como herramienta confiable para el tratamiento conservador de la mama. Las otras pruebas disponibles para mapeo ganglionar son onerosas y no están disponibles en los hospitales de nuestro medio. En cuanto a la especificidad, consideramos que en la serie de casos que se analizaron la cantidad de pacientes con enfermedad ganglionar negativa (N0) es muy escasa ya que solo es un paciente y la prueba registró en este caso un falso positivo, por dicho fenómeno la especificidad es muy baja. Consideramos necesario realizar estudios que abarquen pacientes con enfermedad metastásica ganglionar y pacientes sin metástasis ganglionar en presencia de cáncer de mama, para continuar presentando los valores de Sensibilidad y Especificidad del método del Azul de Metileno. La inclusión del azul de metileno en la técnica del ganglio centinela en cáncer de mama ha sido implementada como alternativa para la

identificación del primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un tumor primario y refleja la condición del resto de esa red.<sup>(4)</sup> En este proceso de validación de prueba diagnóstica se identificó el ganglio centinela con azul de metileno en 19 de los 20 casos donde se aplicó dicha técnica, lo cual demuestra una alta sensibilidad y se correlaciona con la reportada en la literatura extranjera así como de las series publicadas en Guatemala (94%)<sup>(5)</sup> evidenciando únicamente un falso positivo en nuestra serie.

### Conclusiones

La marcación del ganglio centinela con azul de metileno para el mapeo ganglionar en Cáncer de Mama, es una prueba con alta sensibilidad, alto valor de predicción positiva y alta eficiencia, resultando ser una herramienta confiable, útil y

accesible en nuestro medio, la especificidad en este trabajo fue baja.

### Recomendaciones

Tomar en cuenta los resultados de otros estudios realizados en nuestro país adicionándolos a este trabajo, para fortalecer la confiabilidad de esta prueba, con el objetivo de unificar criterios para la reproducción de la técnica en nuestro medio, esto con el propósito de utilizar esta herramienta en el tratamiento del cáncer de mama para que la cirugía sea menos mutilante, continuar haciendo series utilizando herramientas como el azul de metileno con más casos, con el objetivo final de proporcionar mejor calidad de vida para las pacientes que ameritan tratamiento quirúrgico por cáncer de mama en nuestro país.

### Referencias

1. Asea B., Candia B., Sobrido M., Ramos M., Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Asociación española de cirujanos. Sección de patología mamaria. Mar 2003. (1) 1-132
2. Factors affecting sentinel lymph node detection failure in breast cancer patients using intradermal injection of the tracer (rev esp med nucl 2010;29(2); 73-77
3. Sentinel lymph node biopsy in early – stage breast cancer american society of clinical oncology (ASCO) U.S.A 2005
4. Pinero A., Illana J., Galindo P., Nicolas 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. CirEsp 2004;75 (2): 81-4
5. Simonns R., Thevarajah S., Brennan M., Christos P., Osbourne M., Methylene Blue Dye as Alternative to Isosulfan Blue Dye for Sentinel Lymph Node Localization. Annals of Surgicaloncology. April 2003, vol 10, Issue 3, pp 242-247
6. Sanz N., Fernandez P., Identificación y diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama. Decimo congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica. No.1624 Patología quirúrgica. ISBN 978-84-692-76778. Hospital universitario de Holguin, Cuba 2009
7. Escobar J., García P., Validez y seguridad diagnóstica de la biopsia de ganglio centinela por medio de la técnica de mapeo linfático. Clasificación: 05 T(8928) Imp / Ed.: Guatemala : USAC, 2012. Descripción: 57 p. : il., 22 cm
8. Ralon S., Puente J., Mapeo linfático y ganglio centinela en el manejo del cáncer de mama en Guatemala. Primera cirugía de adultos. Hosp.General San Juan de Dios. Dic.2010 Guatemala, Guatemala.
9. Sosa A., La metodología bayesiana en la investigación medica. Ene 23, 2003. [http://www.sovuog.com/revison\\_temas/metodologia\\_bayesiana.doc](http://www.sovuog.com/revison_temas/metodologia_bayesiana.doc).