

Estudio comparativo entre el azul de isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama

Antonio Piñero^a, Julián Illana^a, Pedro José Galindo^a, Francisco Nicolás^b y Pascual Parrilla^a

^aUnidad de Cirugía de la Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

^bServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Resumen

Introducción. Aunque el azul de isosulfán es el colorante más utilizado en la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, su limitación comercial en nuestro medio ha llevado a un uso creciente de otros colorantes, especialmente el azul de metileno. En este trabajo comparamos la utilidad del azul de metileno y el azul de isosulfán en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.

Método. Se ha estudiado de forma prospectiva y aleatorizada a 89 pacientes en las que se realizaron 91 marcajes con 94 biopsias del ganglio centinela. En todos se usó un marcador isotópico peritumoral y colorante periareolar: en 45 azul de metileno y en 46 azul de isosulfán. Se registraron la detección o no de ganglio centinela, la concordancia del resultado con el isótopo, la producción de efectos adversos, el número de ganglios detectados y su localización (axilar o mamaria interna), y se compararon los 2 grupos.

Resultados. Sólo en un caso no se encontró el ganglio centinela (1,06%). No hemos encontrado diferencias significativas en el número medio de ganglios por drenaje ni en la proporción de drenajes extraaxilares. La tasa de concordancia con el isótopo fue del 100% en ambos grupos. En ninguna de las pacientes intervenidas se detectaron reacciones adversas atribuibles al uso del colorante.

Conclusiones. El azul de metileno es una alternativa al azul de isosulfán en la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: Biopsia del ganglio centinela. Cáncer de mama. Azul de metileno. Azul de isosulfán.

ISOSULFAN BLUE COMPARED WITH METHYLENE BLUE IN LOCALIZING SENTINEL LYMPH NODES IN BREAST CANCER

Introduction. Isosulfan blue is the most frequently used vital dye in selective sentinel lymph node biopsy in breast cancer. However, because of its limited availability in Spain, other vital dyes are increasingly being used, especially methylene blue. The aim of this study was to compare the utility of methylene blue vs isosulfan blue in localizing sentinel lymph nodes in patients with breast cancer.

Method. We performed a prospective, randomized study in 89 patients in whom 91 traces and 94 sentinel lymph node biopsies were performed. In all procedures, a peritumoral isotopic tracer injection and subareolar vital dye injection were performed: methylene blue was used in 45 patients and isosulfan blue in 46 patients. The parameters recorded were: sentinel node detection or not, agreement between isotopic and vital dye results, adverse effects, the number of sentinel nodes and their location (axillary basin/internal mammary basin). These parameters were compared between the two groups.

Results. Sentinel lymph nodes were not detected in only one patient (1.06%). No significant difference was found in the mean number of sentinel nodes per drainage or in extra-axillary location. The agreement between isotope and vital dye was 100% for both groups. No adverse effects attributable to vital dye were recorded.

Conclusions. In patients with breast cancer, methylene blue is an alternative to isosulfan blue in sentinel lymph node biopsy.

Key words: Sentinel lymph node biopsy. Breast cancer. Methylene blue. Isosulfan blue.

Correspondencia: Dr. A. Piñero.
Unidad de Cirugía de la Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. 3.ª planta. 30120 El Palmar. Murcia.
Correo electrónico: apm.cg@ono.com

Manuscrito recibido el 17-6-2003 y aceptado el 16-7-2003.

Introducción

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica que permite conocer la afección ganglionar en la estadificación del cáncer de mama^{1,2}. Para una adecuada localización del ganglio centinela 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, en caso de producirse. La identificación del ganglio en cuestión se realiza bien tiñéndolo y haciéndolo visible, como en el caso de los colorantes vitales, bien 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 marcadores³⁻⁶.

Entre los colorantes vitales utilizados destaca el azul de isosulfán⁷, isómero del azul patente, también usado para tal fin, aunque se han utilizado también el azul de metileno^{8,9} y el azul de Evans¹⁰, entre otros. En nuestro medio, al contrario de lo que sucede en Estados Unidos y algunos países europeos, la no disponibilidad del azul de isosulfán, salvo si se importa de estos países, nos ha llevado a utilizar con más frecuencia el azul de metileno.

En este trabajo comparamos la utilidad del azul de metileno frente al azul de isosulfán en la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama.

Pacientes y método

Se ha estudiado de forma prospectiva a 89 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio T₁-T₂, con tumores menores de 3 cm, sin evidencia clínica de afección ganglionar (N₀), a las que se realizó en su estadificación la biopsia selectiva del ganglio centinela. Se excluyeron los tumores multicéntricos, los casos con administración de terapia neoadyuvante y los tumores mayores de 3 cm o con adenopatías palpables. La intervención se realizó previa información a la paciente del contexto investigador del procedimiento, así como sus fines y riesgos, y se obtuvo su autorización a través de un consentimiento informado, siguiendo las directrices de la Ley 41/2002 básica de autonomía del paciente.

En todos los casos se realizó la técnica de marcaje mixta con colorante e isótopo: la inyección del isótopo se realizó peritumoralmente (guiada por arpón en el caso de las lesiones no palpables) con 3 mCi (111 MBq) de albúmina marcada con ^{99m}Tc (Nanocoll, Nicomed-Italia, Saluggia, Italia), entre 2 y 12 h antes de la intervención, y se procedió a una linfogammagrafía para determinar el número y la localización de los drenajes linfáticos. En las 89 pacientes se realizaron 91 marcajes, ya que en 2 de ellas existían lesiones en ambas mamas.

Para el estudio comparativo de los colorantes, los marcajes se dividieron de forma aleatoria y consecutiva en 2 grupos: en el primero se inyectó como colorante azul de isosulfán (Lymphazurin 1%; Ben Venue Laboratories, Inc., Bedford, Ohio, Estados Unidos); en el siguiente se utilizó azul de metileno, y así consecutivamente, realizándose un total de 45 marcajes con azul de metileno y 46 con azul de isosulfán. En ambos casos se inyectó en el subcutáneo de los 4 cuadrantes, en localización periareolar, usando el mismo volumen (5 ml) y la misma concentración (1%). La inyección del colorante se realizó una vez anestesiada e intubada la paciente, y se procedió al masaje durante 15 min antes de la intervención en la zona de inyección.

Los grupos fueron homogéneos. La edad, el sexo y la distribución de los casos, según fueran lesiones palpables o no palpables, la realización de cirugía conservadora o radical y la proporción de carcinomas intraductales se muestran en la tabla 1. Se procedió a la detección del ganglio centinela, considerando como tal el que presentaba captación del isótopo (con actividad mayor de 10 veces la del "fondo") y/o estaba teñido por el colorante total o parcialmente. En todos los casos se realizó biopsia intraoperatoria (impronta y cortes por congelación con hematoxilina-eosina [HE]) para decidir la linfadenectomía en los casos en que estaba afectado. En los casos negativos se estudiaba con inmunohistoquímica para citoqueratinas de forma diferida.

En los 91 marcajes se realizaron 93 biopsias, debido a que en 3 casos se evidenciaron 2 drenajes simultáneos a la axila y la cadena mamaria interna (47 en el grupo de azul de metileno y 46 en el de azul de isosulfán, ya que en un caso de este último grupo no se identificó drenaje linfático desde la lesión).

TABLA 1. Características de los grupos estudiados respecto a edad, sexo, tipos de lesiones y técnica utilizada

	Global	Azul de metileno	Azul de isosulfán	p
Edad, años (n = 89)	54,8 ± 10,8	55,1 ± 11,1	54,6 ± 10,7	0,770
Sexo, % mujeres (n = 89)	98,8	97,8	100	0,536
Lesiones palpables (%) (n = 91)	41,5	42,2	43,4	0,973
Cirugía conservadora (%) (n = 91)	60,6	60	65,2	0,618
Proporción <i>in situ</i> (%) (n = 91)	9,6	11,1	8,69	0,940

TABLA 2. Resultados en los marcajes de cada grupo

	Azul de metileno (n = 45)	Azul de isosulfán (n = 46)	p
Detección del ganglio centinela	45 (100%)	45 (97,8%)	0,989
Drenajes a cadena mamaria interna	2 (4,4%)	1 (2,1%)	0,617

Para su estudio, en las biopsias de cada grupo se registraron la detección o no de ganglio centinela, la concordancia del resultado del colorante con el resultado del isótopo (entendida como el porcentaje de ganglios centinela que fueron captantes del isótopo y del colorante simultáneamente), el número de ganglios detectados en cada cuenca linfática y su localización (axilar o en cadena mamaria interna) y, en los pacientes, la existencia de efectos adversos locales o sistémicos. Las variables se compararon entre los 2 grupos de colorantes utilizando las pruebas de la t de Student y de la χ^2 , dependiendo de que fueran variables cuantitativas o cualitativas, respectivamente. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

Resultados

En ninguna de las 89 pacientes intervenidas se han detectado efectos indeseables o reacciones adversas sistémicas ni locales atribuibles al uso del colorante, con independencia del que se usase. Sólo se evidenció una desaturación facticia transitoria en la pulsioximetría y la coloración azul de la orina en las siguientes 24 h.

Sólo en uno de los 91 marcajes realizados no se encontró el ganglio centinela (1,09%); en éste se había utilizado azul de isosulfán y no se evidenció drenaje alguno con el colorante ni con el isótopo. En esta paciente se llevó a cabo una linfadenectomía axilar, y ninguno de los ganglios extirpados mostró afección metastásica. Tampoco hubo diferencias significativas en la proporción de drenajes hacia la mamaria interna con cada uno de ellos: 2 casos de 47 en el grupo de azul de metileno y uno en el de azul de isosulfán (tabla 2).

En las restantes 93 biopsias realizadas (47 con azul de metileno y 46 con azul de isosulfán) no hemos encontrado diferencias significativas en el número medio de ganglios por drenaje linfático entre los dos colorantes (tabla 3). La tasa de concordancia con el isótopo a la hora de loca-

TABLA 3. Resultados en las biopsias de cada grupo

	Azul de metileno (n = 47)	Azul de isosulfán (n = 46)	p
Concordancia de colorante e isótopo	47 (100%)	46 (100%)	NS
Número de ganglios por drenaje	1,30 ± 0,6	1,36 ± 0,6	0,400

NS: no significativa.

lizar el ganglio ha sido del 100% en los 2 grupos: todos los ganglios identificados como centinela eran captantes del isótopo y, además, estaban teñidos.

Discusión

En el aspecto técnico, en la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, es indudable la utilidad del colorante a la hora de asistir al cirujano en su localización, contribuyendo a aumentar la eficacia técnica de la prueba^{11,12}. La siguiente cuestión que cabe plantearse es cuál de los colorantes disponibles es el mejor para este uso.

Si comenzamos por analizar los posibles efectos secundarios asociados al uso de los 2 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^{13,14}. Aunque con el azul de metileno también se han descrito reacciones anafilácticas¹⁵, en el conocimiento de los autores éstas no han ocurrido en su aplicación como trazador en la biopsia del ganglio centinela. Posiblemente, la mayor frecuencia en el uso del isosulfán con este fin sea una de las explicaciones a esta diferencia en la prevalencia de estas reacciones. Es más, incluso se ha descrito la administración de azul de metileno en el tratamiento del shock anafiláctico¹⁶⁻¹⁸. Aunque, lógicamente, por el tamaño de las muestras analizadas no podemos destacar ninguna conclusión al respecto, no hemos encontrado ningún caso en ninguno de los grupos. De todas formas, aconsejamos la inyección del colorante después de haber anestesiado e intubado convenientemente al paciente, y usar anestesia general.

Con los 2 colorantes se han descrito también efectos indeseables "menores". Así, con el azul de isosulfán se han observado cuadros moderados de urticaria, eritema y disnea^{14,19,20}. Uno de los efectos adversos locales más importantes con el azul de metileno es la posibilidad de lesiones cutáneas, incluso necrosis, al inyectarlo intradérmicamente²¹. Por ello consideramos que su administración debe realizarse por vía subcutánea, evitando la inyección intradérmica. En nuestra experiencia, no sólo en estos grupos de pacientes, sino en las que fueron intervenidas durante la fase de validación del método y posteriormente (lo que supone casi 200 pacientes en nuestra unidad), no hemos detectado ninguna reacción adversa atribuible a los colorantes, salvo la consabida desaturación facticia^{22,23} y la coloración de la orina.

Respecto a la tasa de localización del ganglio centinela con el colorante, así como la concordancia con el isótopo

a la hora de marcarlo, no hemos observado diferencias entre los 2 grupos estudiados. Además se ha detectado una alta efectividad técnica (un 98,9% de localización de los marcajes realizados en estas 89 pacientes y un 100% de concordancia con el isótopo en los 2 grupos de colorante). En el estudio retrospectivo realizado por Simmons et al²⁴ la tasa de concordancia con el isótopo en 113 biopsias con azul de metileno fue del 94,9%. Tampoco hemos comprobado una diferencia significativa entre el número de ganglios marcados en los drenajes de cada grupo ni en su localización.

La elevada tasa de concordancia con el isótopo en cualquiera de los grupos de colorante, y con independencia de la localización del drenaje (tanto hacia la axila como en los casos de la cadena mamaria interna), refuerza la utilidad de la vía de inyección subcutánea periareolar. Esto concuerda, además, con los resultados de otros estudios en los que se compara la inyección peritumoral y periareolar, identificando los mismos drenajes linfáticos²⁵⁻²⁷. Esta vía de administración del colorante en el tejido subcutáneo periareolar recoge de manera centrípeta el drenaje linfático de la totalidad de la mama para, después, de forma eferente, dirigirlo mayoritariamente hacia los ganglios linfáticos axilares por conductos bastante constantes descritos por Klimberg et al²⁸ y Kern^{29,30}. Sería, pues, 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 a la axila.

Por último, un aspecto reseñable en la comparación de los 2 colorantes es el económico. Así, la diferencia que supone el uso de uno u otro es más que significativa, teniendo en cuenta que el coste por vial del azul de metileno es de 1,13 euros y el del azul de isosulfán, también por vial, de 186,7 euros. Si consideramos que la linfogammagrafía preoperatoria es imprescindible y que la técnica de marcaje doble con isótopo y colorante es la óptima, la disminución en el coste de esta técnica que puede conseguirse eligiendo adecuadamente el colorante es otro argumento importante que apoya el uso del azul de metileno.

Como conclusión cabe reseñar 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 junto con el hecho de su menor coste y su mayor accesibilidad, al menos en nuestro medio, hace que sea una alternativa interesante como colorante en esta técnica.

Bibliografía

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
2. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1882-3.
3. Giuliano AE, Kirgan D, Guenther M, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.

4. De Cicco C, Cremonesi M, Lum A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:2080-4.
5. Bass SS, Cox E, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.
6. Martin RC, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. *Surgery* 2000;128:139-44.
7. Tsopelas C, Sutton R. Why certain dye are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002;43:1377-82.
8. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7:181-3.
9. Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002;184:341-5.
10. Tsopelas C. Technetium 99m labelling of a molecule bearing easily reducible groups. *Nucl Med Biol* 2002;27:797-802.
11. 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;227:645-53.
12. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Trank KN, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimise sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999;6:450-4.
13. Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-6.
14. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-8.
15. Rzymyski P, Wozniak J, Opala T, Wilczak M, Sajdak S. Anaphylactic reaction to methylene blue dye after laparoscopic chromoperturbation. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;81:71-2.
16. Evora PR, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997;30:240.
17. Yiu P. Should methylene blue be the drug of choice to treat vasoplegias caused by cardiopulmonary bypass and anaphylactic shock? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:632-4.
18. Evora PR, Oliveira Neto AM, Duarte NM, Vicente WV. Methylene blue as treatment for contrast medium -induced anaphylaxis. *J Postgrad Med* 2002;48:327.
19. Sadiq TS, Burns WW, Taber DJ, Damitz L, Ollila DW. Blue urticaria. A previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. *Arch Surg* 2001;136:1433-5.
20. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-8.
21. Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-2.
22. Hoskin RW, Granger R. Intraoperative decrease in pulse oximeter readings following injection of isosulfan blue. *Can J Anesth* 2001;48:38-40.
23. Koivusalo AM, Von Smitten K, Lindgren L. Sentinel node mapping affects intraoperative pulse oximetric recordings during breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:411-4.
24. Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003;10:242-7.
25. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81-9.
26. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:169-72.
27. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2002;195:467-75.
28. Klimberg V, Rubio I, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860-5.
29. Kern K. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999;189:539-45.
30. Kern K. Lymphoscintigraphy anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2001;193:601-8.