



**ARTÍCULO CIENTÍFICO/ SCIENTIFIC PAPER**

MEDICINA

Volumen 3. Número 1. Enero - Junio 2016

ISSN 1390-910X

**GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA  
USO DE AZUL PATENTE EN UNIDADES  
DE SEGUNDO NIVEL**

SENTINEL NODE IN BREAST CANCER USE OF PATENT BLUE UNITS SE-  
COND LEVEL

**Barros Bravo Douglas Humberto**

DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA/ ESPECIALISTA EN CIRUGIA/ ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA/ CIRUJANO ONCÓLOGO UOSI / DOCENTE UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE

**Veronica Alicia Vega Martinez**

MEDICO/ RESIDENTE DE CIRUGÍA UOSI

Autor para correspondencia: douglasbarros60@yahoo.es

Manuscrito recibido 18 de Febrero del 2016  
Aceptado, tras revisión el 16 de Mayo del 2016

**RESUMEN**

La disección quirúrgica del ganglio centinela descrita desde la década de los años 80 cumple un papel muy importante en la predicción del estado ganglionar en el Cáncer de mama. Aceptada como procedimiento de elección para estadificación axilar.

Por ser un procedimiento mínimamente invasivo disminuye la morbilidad provocada por disecciones axilares amplias, que abarcan los tres niveles anatómicos descritos, como son el linfedema, lesiones vasculares y nerviosas.

En el presente artículo se realiza una revisión del estado actual del arte estableciendo una comparación entre la técnica descrita y la realizada mediante el uso de marcadores radioactivos y Medicina nuclear, sus virtudes y defectos, y la razón por las que la disección del ganglio centinela utilizando azul patente es factible y debe constituirse en una herramienta fundamental en el manejo del paciente con patología oncológica mamaria en Centros de atención con Nivel 2. Se describe además, la técnica propuesta y descrita en el Hospital Padre Hurtado de Santiago de Chile, por el Doctor Simón Buhler, la validación del método en un grupo de Cirugía Oncológica y la consecución de la curva de aprendizaje.

**Palabras clave:** Ganglio centinela, Cáncer de mama, Azul patente, biopsia ganglionar, medicina nuclear.

## ABSTRACT

Surgical sentinel lymph node dissection as described since the decade of 80s plays a very important role in predicting lymph node status in breast cancer. It has been accepted as a selection procedure for axillary cancer staging.

Since it is a minimally invasive procedure, it diminishes morbidity provoked by wide axillary dissections reaching three anatomic levels: lymphedema, vascular and nervous injuries.

This paper goes over the state of the art and establishes a comparison between the described technique and the one that uses radioactive tracers and nuclear medicine, their pros and cons. The reason why sentinel lymph node dissection using patent blue is feasible and should become the main tool in breast cancer management in level 2 centers.

This paper deals as well with the technique, as proposed and described by Doctor Simon Buhler at Padre Hurtado Hospital in Santiago, Chile. This goes over the validation of the method in a group of oncological surgery and the evolution of the learning curve.

**KEY WORDS:** Sentinel node, breast cancer, blue patent, node biopsy, nuclear, medicine.

## INTRODUCCIÓN

Desde la década del 80, Morton sugiere el estudio del primer ganglio que drena un tumor que es llamado ganglio centinela, como factor predictor del status linfático. Umberto. Veronesi,

del Instituto del Tumor de Milán (Italia), efectúa un estudio prospectivo randomizado del mapeo linfático en el cáncer de mama, determinando por medio de la aplicación de colorantes naturales, (azul patente) y detección

radioisotópica (gamma-probe), con Tecnecio 99., la presencia del ganglio centinela (primera estación ganglionar de drenaje linfático tumoral). La posibilidad de estudiar histológicamente el mismo, (detectando su negatividad tumoral) puede evitar linfadenectomías innecesarias y prevenir linfedemas postquirúrgicos. Ello obligó a revisar las diferentes vías de drenaje linfático y comparar la anatomía quirúrgica con la tradicional.

### **Definición.**

El concepto de Ganglio Centinela se basa en la teoría de Halsted sobre la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: primero, la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, como vemos en un trabajo de Rosenen (1), los estadios iniciales de la enfermedad la incidencia de las llamadas “skip metastases” (metástasis saltadoras) es solo del 1,6%; segundo, la existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar. (2)

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogamagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático.

Desde el punto de vista quirúrgico, se considera Ganglio Centinela aquel o aquellos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gama gráficamente.

Ganglio secundario Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es aquel o aquellos que presentan una captación del trazador en la línea de progre-

sión linfática desde el Ganglio Centinela, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada. Desde el punto de vista quirúrgico, es aquel o aquellos identificados o no previamente en la linfogamagrafía, que tienen una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del Ganglio Centinela. (3)

Los colorantes recomendados son el azul de metileno, el azul patente y el azul de isosulfán. (3)

Azul Patente V Fórmula química:  $C_{54}H_{62}N_4O_{14}S_4Ca$  Peso molecular: 1.159,4. Es un colorante habitualmente administrado por vía subcutánea o intradérmica ya sea superficial o profunda (peritumoral o intratumoral), para identificar el ganglio centinela en el carcinoma invasivo de mama. (4, 15)

La característica estructural más destacada del endotelio linfático es la discontinuidad de su lámina basal, lo que facilita el acceso de las macromoléculas intersticiales a la superficie luminal de las células endoteliales y por lo tanto a las vías de transporte que proporcionan la entrada a la linfa.

El Azul Patente V es el medio de contraste preferente para la técnica de detección del ganglio centinela, debido a su elevado peso molecular que le permite una mínima difusión por los tejidos circundantes y un rápido acceso a estos tejidos linfáticos; y además por su vía de administración ya que en la piel se encuentra gran cantidad de vasos linfáticos. (5)

La dosis terapéutica utilizada es 0,5-5ml de una solución al 1-2,5% diluido con un volumen igual de solución fisiológica o clorhidrato de lidocaína 1%. (6)

En cuanto a la anatomía de la región mamaria; esquemáticamente la glándula mamaria está formada por lóbulos con un conducto excretor, el conducto galactóforo (Epitelio Ductal) que desemboca en el pezón. Cada lóbulo a su vez está constituido por el agrupamiento de los acinos glandulares (Epitelio acinoso). Esta estructura glandular se encuentra rodeada por tejido adiposo que la separa de las estructuras vecinas: piel y aponeurosis muscular. Se dispone en celdas separadas por tabiques fibrosos que le dan una consistencia distinta a otros tejidos grasos.

La circulación linfática de la mama tiene especial significado por ser la vía de metástasis tumoral más frecuente. Los linfáticos cutáneos y glandulares se reúnen en el plexo areolar y subareolar y desde allí puede tomar dos vías principales: hacia la axila o hacia la cadena de la mamaria interna; también puede seguir caminos accesorios. La vía axilar está dada por el camino de la linfa entre la mama y la axila, en la cual se encuentran:

- Nivel I: grupo linfático mamario externo situado en el borde inferior de pectoral menor.
- Nivel II: grupo ganglionar situado por detrás del músculo pectoral menor.
- Nivel III: grupo ganglionar del vértice de la axila.

La vía mamaria interna corresponde al trayecto linfático del mismo nombre que presenta tres estaciones ganglionares y drena la mitad interna de la mama. Estas dos vías principales continúan su drenaje linfático hacia el grupo ganglionar del confluente yugulo-subclavio. Los ganglios supraclaviculares son invadidos desde este nivel por lo que su invasión es considerada

como diseminación sistémica. Las vías secundarias son:

- a) siguiendo los linfáticos intercostales posteriores.
- b) hacia la otra mama.
- c) siguiendo la vaina de los rectos hacia abajo.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.

Es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para indicar la BSGC. También puede considerarse la indicación en casos de pruebas de imagen altamente indicativas de carcinoma y citología compatible con carcinoma.

### **A. Criterios de inclusión:**

1. Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa.
2. En los casos de carcinoma intraductal con:
  - a. Indicación de mastectomía, o
  - b. Alto riesgo para micro infiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:
    - Diámetro  $\geq 3$  cm.
    - Palpable.
    - Alto grado histológico.
    - Comedo necrosis.
3. En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

### **B. Criterios de exclusión:**

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante

pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.

2. Carcinoma inflamatorio.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50Gy.
4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

### **C.- No constituyen criterios de exclusión:**

1. Biopsia escisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
2. Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
3. Tumores multifocales y multi céntricos.
4. Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila.
5. Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital. (3, 16)

### **PROCEDIMIENTO UTILIZADO EN UOSI**

Se puede hacer por Cirugía ambulatoria con biopsia diferida del ganglio centinela (GC) pero con biopsia por congelación de márgenes quirúrgicos (biopsia rápida en Chile).

Nunca utilizar anestesia local por la vasoconstricción que produce en los tejidos circundantes y esto evita la migración del colorante por los canales linfáticos.

Se puede realizar el procedimiento con GAMMA PROBE o AZUL PATENTE exclusivo, dependiendo esto de los recursos con que se cuenten y en el lugar donde se realice el procedimiento, pero lo importante es que este método se realice con una validación adecuada del equipo quirúrgico y de patología, es ideal que el trabajo sea realizado por el mismo equipo de cirugía y patología.

### **TÉCNICA**

1. Inyección de 1 cc de azul patente subdérmico entre las 9 y las 12 del complejo areola pezón derecho y entre las 12 y las 3 de mama izquierda, con una profundidad máxima de 0,5 cm para evitar, que si al ser muy profundo, se vaya al sistema de la mamaria interna. Se esperan 10 a 15 minutos para la migración del colorante.

2. Mientras se espera que se pigmente el GC con el colorante se hace la biopsia "escisional" amplia con margen de seguridad de por lo menos 0,5 cms (es clave colocar un dedo operador y paralelo a la uña realizar la incisión tal como lo hace el Dr. Buhler) se llega en profundidad hasta la fascia superficial del pectoral mayor. Esta lesión extraída se la marca en todos los límites con hilo largos y cortos y de inmediato se envía a patología para hacer la "biopsia rápida" o congelación.

3. Hecho esto se vuelve a la axila para realizar la búsqueda del GC. La incisión (Figura 1) se realiza trazando límites con el borde del dorsal ancho por detrás, el borde del pectoral mayor por delante y el borde la glándula mamaria antero inferior.



En la unión de las líneas que unen la glándula mamaria hacia dentro y el límite inferior del pectoral se forma un triángulo que es lugar donde a pintarse el GC e inmediatamente por debajo de esta se realiza la incisión (Figura 2.)



La incisión debe ser realizada inmediatamente por debajo de la línea de implantación de los vellos axilares paralela a los pliegues de la misma debe tener una extensión de 4 a 5 centímetros. (Figura 3 y 4).

La dirección de la incisión es hacia la mama buscando el vaso aferente, encontrado éste se le sigue hasta encontrar el GC.

En la disección de ésta área se trata de utilizar lo menos posible electrocauterio para evitar dañar el vaso aferente y utilizarlo exclusivamente cuando se esté seguro de que es un vaso sanguíneo.



Se busca luego el vaso eferente para tratar de ubicar en lo posible otro GC. (Figura 5). Cuando se dispone de Gamma Probe se guía con el mismo para ubicar mejor los ganglios que den más señal. Se realiza hemostasia muy prolija para evitar dejar drenaje, por la posibilidad potencial de que el GC sea positivo y haya que volver para realizar la disección axilar y el drenaje provocaría más reacción en los tejidos con fibrosis que dificultaría la adecuada disección.



4.- Ya cerrada la axila se vuelve a la mama y si se conoce el estado de los bordes libres cerrar con adecuada hemostasia para evitar el uso de drenajes (aunque esto depende mucho de cada caso) se marca luego con Clips de

titanio (como los que se usan en laparoscopia pero radiopacos) en tres lugares distintos y colocando uno en el borde del pezón.

- 5.- Es importante el tipo de incisión en la mama, en los cuadrantes superiores concéntrica o semilunar, en los cuadrantes inferiores deben ser radiadas.
- 6.- Si es que se ha hecho una biopsia por una patología benigna y el resultado de Histopatología es maligno se puede realizar el procedimiento del GC hasta 3 semanas luego.
- 7.- Si es que se tiene que volver a realizar la disección axilar por Metástasis presentes en el GC se puede hacer hasta en 6 semanas esto tiene un (EVIDENCIA II CATEGORIA A).
- 8.- El tatuaje debe empezar a desaparecer 3 semanas luego, aunque recordar que el Dr. Benjamín Paz mostró un caso de persistencia del mismo hasta 1 año.
- 9.- Cuando el tumor se encuentre en el cuadrante supero externo o en la cola de la mama o distante más de 4 cm del complejo areola pezón, es decir entre la inyección del colorante y el sitio de la incisión no iniciar la biopsia del tumor hasta no haber encontrado el centinela, luego de encontrado el mismo se realiza la biopsia del tumor.
- 10.- El tamaño del nódulo se puede tolear hasta 4 o 5 cm. Siempre que la axila sea clínicamente negativa.
- 11.- Se deben hacer de 20 a 25 casos para validar el método junto con el servicio de patología, es decir, al principio se debe hacer GC hasta en las pacientes en las que se va hacer mastectomías para luego comparar los resultados.
- 12.- No olvidar que el procedimiento se puede realizar en forma ambulatoria.
- 11.- Para mantener el sobrante de la ampolla se puede mantener en refrigeración en jeringuillas selladas o en su defecto en frascos sellados con caucho, es importante que no contengan aire para evitar la contaminación.
- 13.- Es clave dejar colocada sobre la mama tensoplast o fixomull especialmente cuando nos edejadrenaje.
- 14.- Cuando se va a realizar la disección axilar por que el GC fue positivo no hace falta disecar el nivel III porque esto aumenta la morbilidad y no tiene importancia en el período libre de enfermedad o en la mejoría de la sobrevida.
- 15.- En mamas flácidas la incisión se hace rechazando un poco la mama hacia delante de lo contrario es muy difícil encontrar el ganglio.
- 16.- Cuando se encuentra el vaso aferente y el Ganglio adyacente no se pinta es generalmente por que el ganglio es positivo para Metastasis en esos casos es mejor hacer biopsia rápida para realizar la disección axilar, cuando se pueda.
- 17.- La misma incisión que se utilizó para el GC se amplía en longitud para la eventual disección axilar, esto es un poco incómodo por lo lejos que puede quedar de la vena axilar pero la paciente se beneficia notablemente.



## DISCUSIÓN

El concepto del Ganglio centinela basado en la teoría de Halstedt sobre la diseminación secuencial del Cáncer de Mama y tiene dos principios básicos:

1. Existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible de tal forma que en los estadios iniciales de la enfermedad la incidencia de las “skip metastasis” o metástasis saltadoras es solo del 1.6%.
2. La existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar.

El GC ha evolucionado y se ha convertido en una importante herramienta que evita la ejecución de procedimientos quirúrgicos de gran magnitud que se consideran como sobre tratamiento en estadios iniciales en el Cáncer de mama y de ésta forma evita la morbilidad asociada a la disección ganglionar axilar innecesaria.

Se considera Metástasis un ganglio con >2mm de células tumorales y Micrometástasis en células tumorales < 2mm.

Dentro de las indicaciones para realizar BSGC consideramos:

-Carcinomas infiltrantes, T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica y ecográficamente negativa.

-Carcinoma intraductales con indicación de mastectomía radical, alto riesgo para micro infiltración o infiltración en base a los siguientes criterios; diámetro >3cms, palpables, alto grado histológico.

Una de las contraindicaciones es la verificación preoperatoria de afectación ganglionar por Ultrasonografía y/o Citología, Cáncer inflamatorio, Radio terapia en axila a dosis de 50 Gy y Cáncer de mama localmente avanzado con afectación ganglionar.

Dentro del procedimiento se deben obtener como mínimo 2 ganglios, mediante el procedimiento con azul patente propuesto en la presente revisión y con la implementación de nuevas técnicas de estudios de patología molecular como el OSNA (One step nucleic acid amplification) que realiza un estudio de la totalidad del ganglio y permite objetivizar científicamente los resultados, además su alto grado de automatización facilita su implementación en Servicios de escasos recursos económicos y humanos. Entonces, la gran ventaja del OSNA consistirá en conseguir una estandarización de resultados altamente sensibles y específicos a fin de poder comparar grupos pronósticos semejantes que o dependan del procedimiento de estudio, ni del patólogo que lo interprete. ( 3 )

Por lo tanto la Biopsia selectiva del GC sea con la utilización de radio marcadores y Medicina nuclear o colorantes exclusivos, es una técnica que requiere el trabajo de un equipo multidisciplinario y que implica la interrelación de diferentes especialidades.

Algunos autores desaconsejan el uso exclusivo del colorante, porque presenta reacción alérgica en 1% y por la dispersión del colorante a nivel tumoral, ante tales conceptos consideramos que el riesgo; beneficio es menor frente a la morbilidad que presenta una disección ganglionar axilar innecesaria, en el primer caso; y en el Segundo, el azul patente tiene un alto Peso mole-

cular (1159 mmol),(15 ). que minimiza esta dispersión y por sobre todas las consideraciones los costos de la utilización del colorante son bajos al lado de las ventajas que puede ofrecer su uso en Centros de Segundo nivel.

La linfadenectomía axilar rutinaria en etapas iniciales de Cáncer sin ganglios palpables, genera morbilidad hasta en el 40% de los casos y sobre todo linfadenoma agudo o crónico y lesiones nerviosas. Es un procedimiento innecesario en el 60 % de los casos.

## CONCLUSIONES

El GC es un procedimiento probado verazmente en Medicina basada en evidencias nivel II, esto hace que la Cirugía conservadora sea el procedimiento de elección en el Cáncer de Mama, y además es válido el realizarlo con azul patente exclusivamente.

Factible de ser realizado en centros

de atención de Segundo nivel con una baja tasa de morbilidad y sin impacto económico.

Es muy importante validar el método en el equipo quirúrgico y la condición fundamental es que sea el mismo equipo quirúrgico y de Patología.

Se deben realizar 20 casos, en los que se analizará en Patología el grupo total de ganglios extirpados y comparar con el resultado histológico del ganglio centinela.

El colorante azul patente es inocuo y de fácil difusión por su alto peso molecular. Tiene un bajo costo, ocasionalmente puede tatar la piel cuya tintura debe desaparecer en tres semanas.

No se puede privar a las pacientes de las grandes ventajas de la cirugía conservadora y de la mínima disección axilar ganglionar en el contexto de la patología maligna de la mama.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Rosen P.P., Lesser M.L., Kinne D.W., Beattie E.J.: Discontinuous or “skip” Metastases in Breast Carcinoma. Analysis of 1228 Axillary Dissections. *Ann Surg* 1983; 197: 276-283.
- 2.- Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers Ejth, Kron BBR. History of Sentinel Node and Validation of the Technique. *Br Can Res* 2001;3:109-12.
- 3.- Bernet L, et al. Consenso Sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev. Esp. Patol.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2013.11.001>
- 4.- Paredes Barranco P. Nuevas Aplicaciones de la Cirugía Radioguiada en los Tumores Ginecológicos. Barcelona (España): Universidad de Barcelona; 2006/2007 [citado 07-09-2012]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2477/P>.
- 5.- O' Morchoe CC, O' Morchoe PJ. Differences in Lymphatic and Blood Capillary Permeability: Ultrastructural-functional correlations. *Lymphology.* (1987) 20 4): 205-209.
- 6.- Sweetman SC.: *The Complete Drug Reference.* Martindale. 36th edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
- 7.- Michael G. Mount, D.O., Nicholas R. White, M.D., Christophe L. Nguyen, M.D., Richard K. ORR, M.D., M.P.H., Robert B. HIRD, M.D. Evaluating One Day Versus Two Days Preoperative Lymphoscintigraphy Protocols for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer
- 8.- Gutman F, Sanson A, Piquenot JM, et al. Intra individual Comparison of Sentinel Node Scintigraphy on the day of Injections and on the Following day in Breast Cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27:5-9.
- 9.- Sadeghi R, Forghani M, Memar B, et al. How Long the Lymphoscintigraphy Imaging Should be Continued for Sentinel ILmph Node Mapping, *Ann Nucl. Med.* 2009;23:507-10.
- 10 .- Gabor C,serni, Maria rajtar and Gabor Boross, Blue Nodes Left Behind after Vital Blue Dye – guided Axillary Sentinel Node Biopsy in Breast cáncer Patients April 5: 2000 *Fundation for Promotion of Cancer Research.*
- 11.- Jones EL, Leak A, Muss HB. Adjuvant therapy of breast cancer in women 70 years of age and older: tough decisions, high stakes. *Oncology (Williston Park).* 2012;26(9):793-801.

- 12.- JAMA Surg. 2015;150(7):617-623. doi:10.1001/jamasurg.2014.3502 Published online May 27, 2015.
- 13.- Amira A. Elmadahm, Peter G. Gill, Melissa Bochner, Val J. Gebiski, Diana Zannino, Neil Wetzig, Ian Campbell: Martin Stockler, Owen Ung John Simes and Roger Uren: Identification of the sentinel lymph node in the SNAC-1 trial, 2014 Royal Australasian College of Surgeons.
- 14.- Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385–8.
- 15.- Carolina Bustos-Fierro, Farm. Esp. María Laura Seguro, Farm. Esp. Roxana Elizabeth Badesso, Mag. Carolina Beatriz Romañuk, Mag. Sonia Andrea Naeko Uema y Dra. María Eugenia Olivera. ; Methylene Blue and Patent Blue V: safety considerations related to their applications and routes of administration. España review article.
- 16.- Keith L. Moore. Anatomía con Orientación Clínica 7ma edición.