

Detección del ganglio centinela en el melanoma maligno: importancia de la localización del tumor primario

El melanoma maligno (MM) es el cáncer cutáneo que ha suscitado más estudios en las últimas décadas por diversos motivos. Su mortalidad sigue aumentando, así como su incidencia, la cual se ha visto triplicada en los últimos 40 años y tiende a duplicarse cada 10-15 años. Se prevé que en el presente año el riesgo de desarrollar un MM a lo largo de la vida es de 1 por cada 75 individuos en Estados Unidos (frente a 1 por cada 1.500 en el año 1930). Por este motivo, el reto para los médicos es realizar la detección y la escisión del MM en sus etapas más precoces, dado que el grosor tumoral sigue siendo el factor pronóstico más importante de este cáncer^{1,2}.

Según la clasificación de la UJCC/UICC de 2002, seguida por la mayoría de los estudios, la enfermedad clínicamente localizada sin afección ganglionar se define como en estadios I y II. La afección de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis en tránsito se clasifican en el estadio III, mientras que la enfermedad metastásica corresponde al estadio IV.

El tratamiento quirúrgico del MM consiste en la exéresis completa de toda la lesión tumoral hasta la fascia muscular, con un margen de piel clínicamente sana que depende del grosor de la tumoración. Los márgenes de la exéresis se basan en la posibilidad de acumulaciones microscópicas de células tumorales que podrían ocasionar recidivas posteriores a la exéresis y en la necesidad de eliminar el tejido celular subcutáneo para suprimir el drenaje linfático y vascular de la lesión.

En las últimas décadas se ha observado, en los tratamientos quirúrgicos del cáncer, una progresiva tendencia hacia el conservadurismo y a evitar las "grandes intervenciones radicales" preconizadas en la primera mitad del siglo XX y que se extendieron hasta la década de los años ochenta. Con el creciente conocimiento de la fisiología y distribución de las células tumorales han aparecido estrategias terapéuticas menos radicales y con una eficacia teóricamente similar³.

Respecto a la cirugía ganglionar, en los pacientes en estadio III, el vaciado ganglionar terapéutico (linfadenectomía) puede suponer la curación del paciente. La mayor polémica suscitada en el campo de la cirugía del MM reside en la indicación de la linfadenectomía en los estadios I y II con enfermedad clínicamente localizada. Esta

exéresis ganglionar regional, conocida como linfadenectomía regional electiva profiláctica, se basa en la posible presencia de micrometástasis ganglionares. El debate se centra principalmente en el papel de la linfadenectomía profiláctica en los MM de grosor intermedio (0,76-4,0 mm), puesto que los MM delgados (< 0,76 mm) presentan una tasa de supervivencia a los 5 años excelente (96-99%) únicamente con la resección del tumor primario, mientras que los MM gruesos (> 4,0 mm) presentan un elevado riesgo de desarrollar metástasis sistémicas, lo que reduce cualquier beneficio potencial de la linfadenectomía.

Hoy día se acepta que la intención de la linfadenectomía es más diagnóstica y de estadificación que curativa. No obstante, en general, se acepta que la información proporcionada por el análisis de los ganglios regionales extirpados sigue siendo muy importante para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento adyuvante.

La base principal de la linfadenectomía profiláctica se basa en la presunción de que el tumor metastatizará de forma predecible a los ganglios regionales antes de diseminarse hacia otros órganos². Los grupos que apoyan la realización de la linfadenectomía profiláctica mantienen que, al realizar una exéresis de los ganglios linfáticos regionales a los que drena el MM, es posible erradicar las micrometástasis subclínicas de forma adecuada y potencialmente curativa. La opción alternativa de adoptar una postura expectante implica el riesgo de desarrollar metástasis sistémicas antes de que los ganglios linfáticos se hagan clínicamente palpables. Los grupos que se oponen a la linfadenectomía profiláctica argumentan que la presunción de las metástasis regionales puede que no sea válida debido a que la afección ganglionar puede ser el reflejo de una metástasis sistémica, ya que el tumor puede metastatizar por vía hematogena sin pasar por los ganglios linfáticos³. Además, en los pacientes con tumores en estadios precoces, únicamente alrededor del 30% puede presentar metástasis ganglionares, por lo que el resto de los pacientes a los que se realiza la linfadenectomía presenta una morbilidad innecesaria.

El estudio realizado por el Intergroup Melanoma en 740 pacientes en estadios I y II de la AJCC con MM entre 1 y 4 mm no mostró una mayor supervivencia a los 5

años en el grupo que recibió linfadenectomía regional (86%) respecto al grupo de observación (82%). No obstante, sí se observó un efecto beneficioso en los pacientes < 60 años, con MM entre 1 y 2 mm y en MM no ulcerados⁴. En el estudio realizado bajo los auspicios de la OMS y presentado por Cascinelli et al⁵, la linfadenectomía no mejoró de forma significativa la supervivencia a los 5 años en los pacientes con MM en el tronco con un grosor < 1,5 mm.

Biopsia del ganglio centinela

Este novedoso procedimiento puede obviar la necesidad de realizar una linfadenectomía electiva basándose en que el primer ganglio linfático de la zona de drenaje regional, denominado ganglio centinela (GC), predice la presencia o ausencia de tumor en esa región, dado que el flujo linfático eferente de los tumores sigue un patrón ordenado de progresión. Por tanto, esta técnica, desarrollada por Morton et al⁶ a partir de la idea original de Cabañas, permite seleccionar, de forma mínimamente invasiva, a los pacientes en estadios precoces de tumores como melanoma, cáncer de mama, vulva o pene que presentan metástasis en el GC para recibir posteriormente a una linfadenectomía regional⁶.

En los albores de su utilización, esta técnica empleó colorantes vitales (azul de isosulfán, azul patente, azul de metileno) para la detección del GC. No obstante, la localización quirúrgica del GC teñido de azul precisa una gran experiencia y un elevado tiempo de quirófano, pues debe realizarse una disección cuidadosa siguiendo el canal linfático desde el punto de inyección peritumoral hasta la región linfática de drenaje. Por otra parte, especialmente en los MM de localización central, el drenaje puede dirigirse a más de una región linfática, por lo que puede infravalorarse la posible diseminación linfática del MM. La utilización del colorante permite la visualización de los ganglios, aunque asumiendo que se conoce previamente la región linfática de drenaje. De este modo, un ganglio linfático teñido puede no ser el único GC. Este punto justifica la utilización de la linfogammagrafía antes del acto quirúrgico. En los estudios originales, Morton et al consiguieron identificar el GC en el 81% de 243 pacientes con melanoma y observaron metástasis en el 21% de los GC. La eficacia técnica inicial aumentó considerablemente con la posterior introducción de la linfogammagrafía mediante trazadores con isótopos radiactivos y la utilización de una sonda detectora portátil⁷⁻⁹.

La riqueza del tejido linfático de la piel se traduce en una rápida migración del trazador. Por este motivo, si en la linfogammagrafía se utilizan partículas de tamaño reducido es esencial realizar estudios dinámicos inmediatamente después de la inyección, aunque deben complementarse con imágenes tardías (2-3 h). El propósito de la linfogammagrafía previa a la intervención quirúrgica es triple. Por una parte, permite la identificación de las regiones linfáticas en riesgo en los pacientes en los que la situación del MM puede presentar drenajes impredecibles (tórax, abdomen, cabeza y cuello), lo cual no es infrecuente en los MM localizados en el tronco, el abdomen y la región cervical, evidenciándose hasta en un 49% de

los casos. Por otra parte, la linfogammagrafía muestra con frecuencia discordancias con los patrones de drenaje pronosticados clínicamente y puede alterar el tratamiento quirúrgico hasta en un tercio de los pacientes. También determina el número y la localización de GC dentro de un área linfática concreta y permite identificar la presencia de GC "en tránsito", localizados entre el MM primario y el área linfática regional de drenaje habitual^{10,11}.

La linfogammagrafía nos ayuda en la localización del GC y permite realizar un marcaje externo cutáneo de la región donde se encuentra el GC para, posteriormente, realizar la incisión quirúrgica y la localización intraoperatoria del GC dirigida con la sonda de detección¹². La localización del GC puede realizarse el mismo día o al día siguiente de la linfogammagrafía, lo que permite una gran flexibilidad en la programación y manejo de los pacientes sin que por ello, como reflejan diversos estudios, disminuya la eficacia técnica de este método, que es cercana al 100%^{12,13}.

Para obtener una mayor eficacia en la correcta visualización de los territorios ganglionares "en riesgo" a partir del MM primario deben adquirirse imágenes de elevada calidad y es importante realizar las inyecciones al lado de la cicatriz, pero no en ella, debido a que podría conducir a un drenaje más dispar que el de la lesión intacta, lo que no reflejaría necesariamente el drenaje del MM original. En caso de que los pacientes hayan recibido una incisión amplia, el drenaje linfático puede estar alterado e incluso interrumpido. No obstante, se puede realizar la técnica de identificación del GC, aunque hay un mayor número de áreas de drenaje y de GC que en los pacientes en los que únicamente se ha realizado la biopsia escisional.

Las imágenes siempre se deben adquirir, como mínimo, en 2 proyecciones. Una proyección anterior y una lateral identifican la localización del GC en el espacio; además, la lateral nos permite observar ganglios enmascarados tras la zona de inyección. Las imágenes oblicuas son muy interesantes para identificar el GC en situaciones equívocas y, además, facilitan el marcaje de la proyección del GC sobre la piel. Este procedimiento de marcaje cutáneo facilita el abordaje quirúrgico en la sala de operaciones¹⁴.

En el presente número de CIRUGÍA ESPAÑOLA, el grupo multidisciplinario que integra la Unidad de Melanoma del Hospital Virgen de la Arrixaca ofrecen un excelente ejemplo de la utilidad de la linfogammagrafía prequirúrgica basándose en los resultados obtenidos en una serie de 212 pacientes con melanoma a los que se realizó la localización del GC. El objetivo principal del estudio es determinar la influencia de la localización del MM primario en la detección del GC. Entre los resultados obtenidos debemos destacar la peor localización del GC en los MM situados en la cabeza y el cuello, con especial importancia en los GC localizados en las glándulas salivares. Otro hallazgo destacado es la gran variabilidad y multiplicidad (hasta un 40%) de drenajes que presentan los MM situados en la región del tronco con respecto a la cabeza y cuello y las extremidades. Finalmente, parece haber un peor pronóstico en los MM localizados en el tronco, debido posiblemente, según los autores, a drenajes linfáticos profundos e inabordables (mediastínicos, retroperitoneales) para localizar el GC.

Diversos grupos han estudiado diferentes variables relacionadas con el drenaje del MM en distintas regiones. Así, en un trabajo realizado por el grupo del Hospital Clínic de Barcelona, en colaboración con la Cátedra de Anatomía de la Universitat Autònoma de Barcelona, se valoró el drenaje linfático, utilizando la linfogammagrafía para la localización del GC, en 74 pacientes con MM situados en la cabeza y el cuello y se compararon con los patrones anatómicos clásicos derivados de la disección de 5 cadáveres. Los resultados se agruparon según diversas regiones de localización del MM primario (frontal, temporal, parietal, auricular, malar, preauricular, etc.) y mostraron que la linfogammagrafía ofrecía unos drenajes que presentaban una variabilidad del 10-30% con respecto a los patrones anatómicos clásicos, según la región donde se encontraba el MM primario. Desde el punto de vista quirúrgico, la localización de un GC intra-parotídeo o en esa zona no fue un impedimento para su resección, excepto en 4 casos (identificación intraquirúrgica del GC del 94,5%)¹⁵. Por otra parte, la compleja red linfática observada en la región de la cabeza y el cuello, así como la proximidad al MM primario y el pequeño tamaño de los ganglios linfáticos es la base de los hallazgos de un mayor índice de recidivas de MM en esta región y un mayor número de falsos negativos, a pesar de una elevada localización del GC (97%).

En un estudio derivado del Sunbelt Melanoma Trial se observó que las diversas regiones muestran drenajes múltiples y que es la zona troncular la que muestra un mayor número de regiones linfáticas de drenaje (el 28 frente al 17% en la región cervical y al 5,3% en las extremidades). Estos hallazgos son refrendados en el presente estudio realizado por el grupo del Hospital Virgen de la Arrixaca. Por otra parte, debe destacarse que en todas las regiones, pero especialmente en la región del tronco, pueden aparecer drenajes hacia GC en tránsito, fuera de las regiones habituales de drenaje. Globalmente, pueden representar un 5-10% de los casos, pero deben ser considerados como GC verdaderos y, por tanto, es imperativo que sean biopsiados^{16,17}.

La presencia de drenajes muy variables en el MM ha sugerido la búsqueda de nuevas estrategias de diagnóstico para cribar a los pacientes con este tumor, especialmente los de riesgo elevado (> 4 mm). Así, se ha propuesto la realización de una tomografía por emisión de positrones previa a la realización del GC para descartar la enfermedad macroscópica y evitar posibles hallazgos falsos negativos del GC. No obstante, esta técnica de imagen presenta el inconveniente de la escasa detección de micrometástasis ganglionares y su disponibilidad limitada, lo cual no ha permitido su implementación dentro de las directrices diagnósticas en el MM¹⁸.

En resumen, la localización anatómica del MM primario debe considerarse un factor de especial importancia en el momento de realizar la detección del GC, ya que en función de dicha localización podemos considerar la posibilidad de un drenaje múltiple, aberrante o de elevada dificultad técnica que implicará un comportamiento terapéutico diferente según el caso.

Todos los resultados descritos anteriormente llevan a la conclusión de que la linfogammagrafía prequirúrgica,

que se utiliza para determinar el GC, no sólo localiza dicho GC, si no que también permite trazar un “mapa de carreteras” de las vías linfáticas eferentes del MM y, por tanto, puede ser de gran utilidad en el planteamiento terapéutico, tanto quirúrgico como oncológico, de estos pacientes.

Dr. Sergi Vidal-Sicart

Servei de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Bibliografía

- González M, Espinosa J, Ordoñez A. Aspectos controvertidos en el melanoma maligno cutáneo. En: Pérez G, Cortés H, Díaz E, et al, editores. *Controversias en oncología II*. Barcelona: Ed. Doyma; 1993. p. 165-84.
- Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. En: De Vita VT jr, Hellmann S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice in oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1989. p. 1499-542.
- Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol*. 1988;6:163-72.
- Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg*. 1996;224:255-66.
- Cascinelli N, Morabito A, Santimani M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet*. 1998;351:793-6.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
- Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*. 1993; 2:303-8.
- Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, et al. Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med*. 1993;34:1435-40.
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Am Surg*. 1994;220:759-67.
- Berger DH, Feig DW, Podoloff D. Lymphoscintigraphy as a predictor of lymphatic drainage from cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:247-51.
- Krasnow AZ, Hellman RS. Lymphoscintigraphy revisited: 1999. En: Freeman LM, editor. *Nucl Med Ann 1999*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 17-97.
- Alazraki NP, Eshima D, Herda SC, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers. *Sem Nucl Med*. 1997;27:55-67.
- Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, et al. Detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y sonda detectora intraoperatoria en pacientes con melanoma maligno. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112:681-4.
- Thompson JF, Uren RF. Teaching points on lymphatic mapping for melanoma from the Sydney Melanoma Unit. *Semin Oncol*. 2004; 31:349-56.
- Ortega M, Vidal-Sicart S, Vilalta A, Rull R, Paredes P, Ortín J, et al. Localización del ganglio centinela en melanomas de cabeza y cuello. *Rev Esp Med Nucl*. 2004;23 Supl 1:30.
- Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:S179-85.
- Vidal-Sicart S, Pons F, Fuertes S, Vilalta A, Rull R, Puig S, et al. Is the identification of in-transit sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients really necessary? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:945-9.
- Acland KM, Healy C, Calonge HE, O'Doherty M, Nunan T, Page C, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:2674-8.