



BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA

Pastor E, Turienzo A, González A, Simó V, Canseco R, Diago MV, De Francisco T

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital de León.

PALABRAS CLAVE:

Ganglio centinela. Melanoma. Biopsia. Drenaje linfático.

KEY WORDS:

Sentinel node. Melanoma. Biopsy. Lymphatic drainage.

Correspondencia:

E. PASTOR TESO
Servicio de Cirugía General y
del Aparato Digestivo
Hospital de León.
C/ Altos de Nava s/n. 24008-León.
Tfno: 987237400. Ext 2308.
E-mail: epastort@ono.com

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El objetivo de este estudio es valorar los resultados de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (GC) en el tratamiento del melanoma cutáneo. **PACIENTES Y MÉTODO.** Estudio prospectivo en el que se incluyeron 32 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en estadios I y II a los que se les realizó biopsia selectiva del GC desde junio de 2001 hasta diciembre de 2004. **RESULTADOS.** En la linfogammagrafía 22 pacientes presentaron captación en un área de drenaje ganglionar y 10 en dos áreas de drenaje distintas. Se extirpó el ganglio centinela en 40 de las 42 áreas de drenaje (95,2%). El GC presentó metástasis en 7 pacientes (21,8%), a los cuales se les realizó linfadenectomía regional que fue negativa para el resto de los ganglios (GC único afectado) en 6 pacientes (85,7%). **CONCLUSIÓN.** La biopsia selectiva del GC es una técnica mínimamente invasiva que permite el estudio exhaustivo del ganglio extirpado, mejorando el estadiaje y proporcionando información sobre el pronóstico del paciente. Además evita la linfadenectomía innecesaria en un número elevado de pacientes.

SUMMARY

BACKGROUND. The aim of this study is evaluated the results of the sentinel node (SN) biopsy technique in the cutaneous melanoma treatment. **PATIENTS AND METHOD.** A prospective study include 32 patients with diagnosis of cutaneous melanoma stage I and II, who underwent selective sentinel lymph node biopsy from June of 2001 to December of 2004. **RESULTS.** In 22 patients, lymphoscintigraphy presents captation in one area of lymphatic drainage and in ten patients in two different areas of drainage. The sentinel node was excised in 40 of the 42 areas of drainage (95.1%). The sentinel node present metastasis in seven patients (21.8%), who underwent regional lymphadenectomy, and negative for the rest of nodes (unique SN affected) in six patients (85.7%). **CONCLUSION.** The selective sentinel node biopsy is a minimally invasive technique that allows an exhaustive study of the excised node, improve the staging and provide information about the prognosis. Furthermore, unnecessary lymphadenectomy could be prevented in a high number of patients

INTRODUCCIÓN

La incidencia de melanoma maligno (MM) ha aumentado en las últimas décadas en poblaciones de raza blanca de Estados Unidos, Australia y Europa, donde se calcula un incremento de un 4% a un 8% en su incidencia anual. En España, su incidencia actual es de 1,7 a 2,5 por 100.000 habitantes en varones, y de 2 a 3,2 por 100.000 habitantes en mujeres, multiplicándose por cuatro en relación con la década pasada¹.

El pronóstico está influido por el espesor y/o el nivel de invasión del melanoma, el índice mitótico, la presencia de infil-

tración tumoral de linfocitos, el número de ganglios linfáticos regionales implicados y la presencia de ulceración o hemorragia en el sitio primario^{2,3}. El grosor de Breslow es el factor pronóstico con mayor influencia en la tasa de supervivencia si se considera aisladamente, aunque en la práctica se valora de forma conjunta con el grado de invasión de Clark⁴. Si se encuentran metástasis en los ganglios linfáticos regionales, la supervivencia a cinco años disminuye hasta un 30 a 40%. Tradicionalmente se ha recomendado la disección de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con tumores sólidos primarios para la clasificación por etapas, el control regional y la

prevención de recurrencias regionales o sistémicas. La extirpación de una cuenca ganglionar que muestra resultados negativos sólo daría por resultado morbilidad sin beneficio terapéutico alguno ⁵.

A principios de los años 70, Cabanas utilizó la linfangiografía para estudiar el drenaje linfático de diversos cánceres (pene, testículo, mama, melanoma ...), acuñando en 1977 el término de ganglio centinela (GC) para el cáncer de pene ⁶. El GC es el que tiene más probabilidades de contener una metástasis por ser la primera estación del drenaje linfático desde el tumor primitivo ^{7,8}.

La técnica de la biopsia selectiva del GC consiste en la realización de una linfogramagrafía preoperatoria tras la inyección intradérmica, alrededor del tumor o del lecho de la biopsia previa, de un radioisótopo que permitirá determinar las áreas linfáticas de riesgo (mapa linfático). La extirpación del GC se realiza en el quirófano guiados por una sonda manual de detección de radiación gamma.

El objetivo de este estudio es valorar los resultados de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el tratamiento del melanoma cutáneo en el Hospital de León.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 32 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en estadios I y II (ausencia de adenopatías palpables y enfermedad a distancia) derivados desde el Servicio de Dermatología desde junio de 2001 hasta diciembre de 2004. A todos los pacientes se les realizó la técnica de biopsia selectiva del GC. Eran 20 mujeres (62,5%) y 12 varones (37,5%) y la edad media fue de 57,3 años (rango: 26-82). La localización más frecuente del melanoma fue en miembros inferiores (43,7%), seguida del tronco (28,1%) y de miembros superiores (21,8%). En un caso se localizó en la mama (3,1%) y en otro en el cuello (3,1%) (**Figura 1**). El espesor de Breslow fue intermedio (0,75-4 mm) en 26 casos (81,2%). Tres casos (9,3%) fueron de grosor delgado (<0,75 mm) y otros tres casos melanomas gruesos (>4 mm).

En cuanto a los tipos histológicos, en un 50% eran melanomas de extensión superficial, en un 34,3% melanomas nodulares y en un 16,6% melanomas lentiginosos acrales. Diez de los melanomas estaban ulcerados. En 9 casos la biopsia del tumor primitivo había sido incisional y durante el acto quirúrgico se

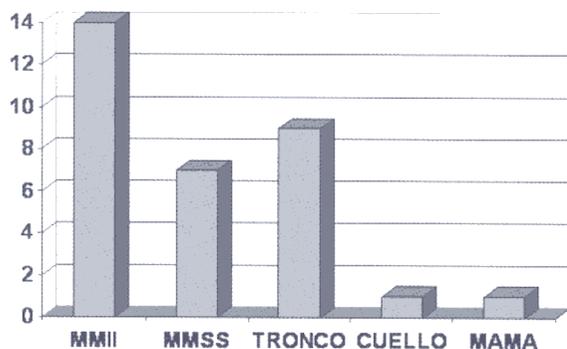


Figura 1.- Localización de los melanomas (MMII: miembros inferiores, MMSS: miembros superiores)

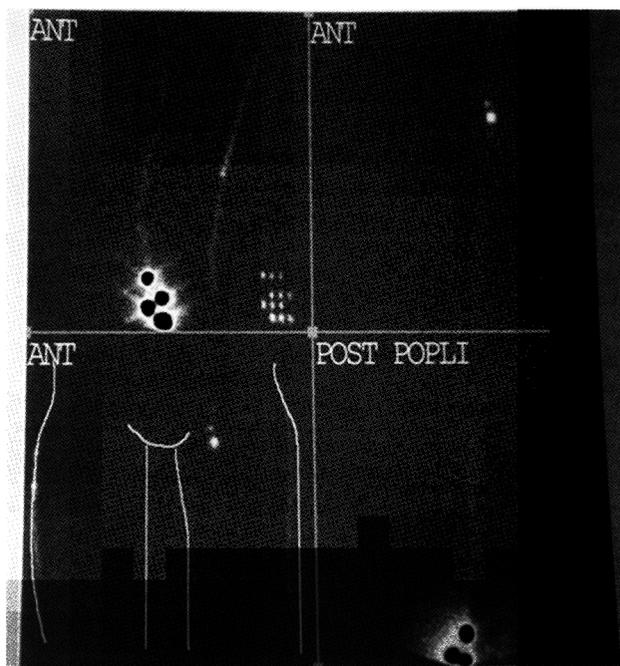


Figura 2.- Linfogramagrafía.

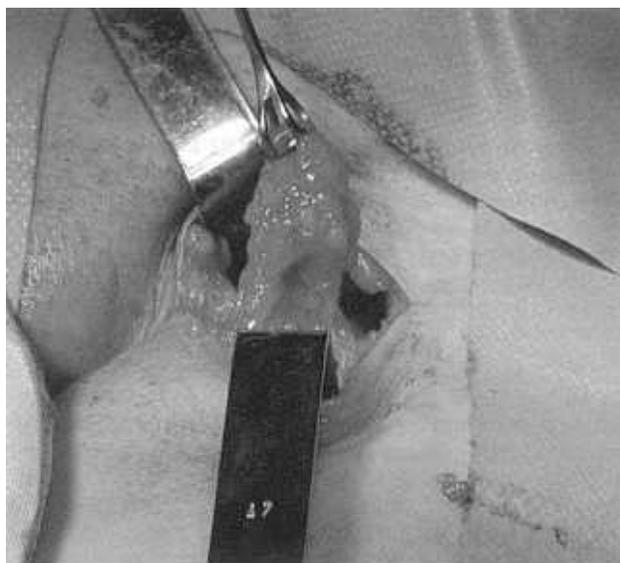


Figura 3.- Biopsia selectiva de GC.

completó la resección del melanoma; en los 23 restantes el melanoma estaba extirpado completamente y en 20 de ellos se realizó ampliación de los márgenes de la lesión primitiva.

La localización del ganglio se hizo tras inyectar 2 horas antes de la cirugía un trazador isotópico subcutáneo en el lugar de extirpación del melanoma, seguida de linfogramagrafía. Durante el acto quirúrgico se procedió a la detección del GC guiados con una sonda manual de radiación gamma (Navigator®) (**Figuras 2 y 3**). Se comprobó la correcta extirpación del GC midiendo la actividad isotópica de la pieza ex

Tabla I.

DISTRIBUCIÓN DE LOS MELANOMAS CON DOBLE ÁREA DE DRENAJE

| Nº CASOS | LOCALIZACIÓN DEL MELANOMA | ÁREAS DE DRENAJE |
|----------|---------------------------|----------------------------|
| 1 | Extremidad superior dcha. | Codo + axila dcha. |
| 1 | Extremidad superior izda. | Cara int.brazo+axila izda. |
| 1 | Extremidad inferior izda. | Poplítea + inguinal izda. |
| 6 | Tronco | |
| | (1) suprapúbico | Inguinal bilateral |
| | (1) espalda | Axila + retroescapular |
| | (2) espalda | Axilar bilateral |
| | (1) espalda | Cervical bilateral |
| | (1) región esternal | Axilar bilateral |
| 1 | Cuello | Cervical bilateral |

vivo y del lecho quirúrgico. El estudio anatomopatológico se realizó con tinción de hematoxilina-eosina y se completó con técnicas de inmunohistoquímica (HMB-45 y S-100).

RESULTADOS

En la linfogammagrafía, 22 de los 32 pacientes presentaron captación en un área de drenaje ganglionar y 10 en dos áreas de drenaje distintas (Tabla I). Se consiguió extirpar el GC en 40 de las 42 áreas de drenaje (95,2%), ya que en 2 de los pacientes con área de drenaje doble no se pudo extirpar el GC de una de ellas por poner en peligro estructuras vasculares y nerviosas (un área en el codo y otra en la axila por detrás de la vena axilar).

El estudio anatomopatológico encontró metástasis en el GC en 7 pacientes (21,8%) y fue negativo en 25 (78,1%). En 4 de los 26 pacientes del grupo de grosor intermedio el GC fue positivo (15,3%). De los tres casos de melanoma grueso, en 2 el GC fue positivo, y de los tres de grosor delgado, 1 fue positivo. En 7 de las 42 áreas ganglionares biopsiadas el GC fue positivo (16,6%) y en 35 (83,3%) resultó negativo. Ningún paciente presentó 2 áreas ganglionares con metástasis del melanoma.

A los 7 pacientes que presentaron metástasis en el GC se les realizó linfadenectomía de la cadena ganglionar afectada. En ellas no se evidenció afectación por melanoma del resto de los ganglios (GC único afectado) en 6 pacientes (85,7%) y en uno sí se demostraron metástasis en otros ganglios de la cadena (14,2%).

DISCUSIÓN

Actualmente existe una tendencia a la "penetración corporal mínima" para clasificar por etapas los ganglios linfáticos regionales en pacientes con cáncer mamario y melanoma. En general, cuando las tasas de metástasis en estos ganglios han

sido de menos de 5% se ha aceptado evitar la extirpación de los ganglios, como en los carcinomas ductales in situ de mama y en los melanomas de 1mm ó menos de grosor⁷.

Respecto a la cirugía ganglionar del melanoma, en los pacientes en estadio III (afectación ganglionar) el vaciado ganglionar terapéutico (linfadenectomía) puede suponer la curación del paciente. Las cifras de supervivencia en este grupo de enfermos se sitúan entre un 13% y un 45% a los 5 años⁹.

La mayor polémica suscitada en el campo de la cirugía del melanoma reside en la indicación de la linfadenectomía en los estadios I y II con enfermedad clínicamente localizada. El debate se centra principalmente en el papel de la linfadenectomía electiva en los melanomas de grosor intermedio (0,76-4,0 mm), puesto que los melanomas delgados (< 0,76 mm) presentan una muy buena tasa de supervivencia a los 5 años (96-99%) únicamente con la resección del tumor primario, mientras que los melanomas gruesos (> 4,0 mm) presentan un elevado riesgo de desarrollar metástasis sistémicas, reduciendo de este modo cualquier beneficio potencial de la linfadenectomía electiva¹⁰.

La base principal de la linfadenectomía electiva se fundamenta en la presunción de que el melanoma metastatiza de forma predecible en los ganglios regionales antes de diseminarse hacia otros órganos. Los grupos que apoyan la realización de la linfadenectomía electiva mantienen que al realizar una exéresis de los ganglios linfáticos regionales a los que drena el melanoma, 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 electiva se basan en que en algunos casos el melanoma puede metastatizar por vía hematogena sin afectar previamente a los ganglios linfáticos regionales¹¹. Además, únicamente alrededor del 30% de los pacientes con melanoma de grosor intermedio presentan micrometástasis ganglionares, sometiéndolo, por tanto, al resto de los pacientes a los que se realiza la linfadenectomía electiva a una morbilidad innecesaria.

La biopsia selectiva del GC es el predictor más importante de supervivencia en los pacientes con melanoma. Los pacientes con metástasis en el GC evolucionan mucho peor que aquellos sin afectación del GC, en lo que se refiere a la supervivencia libre de enfermedad^{5,12-14}.

En nuestra serie se encontraron metástasis de melanoma en el GC en un 21,8% de los pacientes, lo que supone evitar más de un 75% de linfadenectomías innecesarias. Si nos fijamos en los melanomas de grosor intermedio, presentaron metástasis ganglionares un 15,3% de los pacientes, evitando la linfadenectomía a un 84,7% de ellos.

Además, es necesaria la correcta identificación del patrón de drenaje linfático. La aparición de la linfogammagrafía permitió cambiar el concepto clásico de drenaje linfático de Sappey, que divide la anatomía en cuatro cuadrantes a través de dos líneas perpendiculares que atraviesan el ombligo vertical y horizontalmente. Estas líneas marcaban los límites que teóricamente no podía atravesar el drenaje linfático de cualquier lesión situada en cada cuadrante de la piel¹⁵. El estudio linfogammagráfico demostró que una lesión puede tener más de un área de drenaje linfático y que además, puede ser dis-

tinta de la esperada. En nuestra serie, 10 pacientes (31,2%) presentaron dos áreas de drenaje distintas, siendo más frecuente en los melanomas que se localizaron en el tronco, de los cuales el 66% drenaron en dos áreas.

La biopsia selectiva del GC en pacientes con melanoma es una técnica con una baja incidencia de complicaciones, siendo la más frecuente la formación de seromas con buena evolución¹⁶. Permite el estudio exhaustivo del ganglio extirpado realizando múltiples secciones y técnicas inmunohistoquímicas. Debe considerarse un método estándar para clasificar por etapas el melanoma y, si es positiva, planificar el tratamiento quirúrgico posterior y el tratamiento farmacológico coadyuvante. Además evita la realización de linfadenectomías innecesarias en un 80% de los pacientes, eliminando las complicaciones que habitualmente acompañan a este procedimiento, fundamentalmente el linfedema crónico y la infección de la herida quirúrgica.

Por último, la disección profiláctica de los ganglios linfáticos regionales, en el caso de que la biopsia selectiva del GC sea positiva, proporcionará un mejor control local de la enfermedad. Si el GC es negativo, la probabilidad de tener enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos regionales es muy baja, lo cual le ofrece un considerable beneficio psicológico al paciente^{5,12,17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodenas JM, Delgado M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure pigmentary traits and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996; 7:275-83.
2. Balch CM, Soong S, Ross MI et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol* 2000; 7:87-97.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-8.
4. Noguera JF, Pozo J, Montsech L, Rifá J, Soro JA, Pujol JJ. Biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento del melanoma. *Cir Esp* 2002; 72:251-4.
5. Leong SPL. Participación de los ganglios linfáticos centinela en el melanoma maligno. En: *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Ganglios linfáticos centinelas en el cáncer sólido de seres humanos. Vol 6. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, DF 2000. p.1831-47.*
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
7. Gervasoni JE, Taneja Ch, Chung MA, Cady B. Importancia clínica y biológica de la linfadenectomía. En: *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Ganglios linfáticos centinelas en el cáncer sólido de seres humanos. Vol 6. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, DF 2000. p.1713-59.*
8. Wong JH. Perspectiva histórica de la creación de la cartografía linfática transoperatoria y de la linfadenectomía selectiva. En: *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Ganglios linfáticos centinelas en el cáncer sólido de seres humanos. Vol 6. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, DF 2000. p.1761-80.*
9. Calabro A, Singletary SE, Bach CM. Patterns of relapse in 101 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg* 1989; 124:1051-5.
10. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soon SJ. Cutaneous melanoma: St Louis, Quality Medical 1998:51-61.
11. Cady B. Prophylactic lymph node dissection in melanoma. Does it help? *J Clin Oncol* 1988; 6:2-4.
12. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol* 2001; 19:2851-5.
13. Stenius Muller MG, Van Leeuwen PA, Lange-de Klerk ES, Diese van PJ, Pijpers R, Ferwerda ChC et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001; 91:2401-8.
14. Mörle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Is sentinel node biopsy of therapeutic relevance for melanoma? *Dermatology* 2004; 209:5-13.
15. Perea J, Escat JL, Quijada B, Bueno C, Bittini A, Tomás J et al. Ganglio centinela en el melanoma cutáneo: nuevas perspectivas en el drenaje linfático. *Cir Esp* 2002; 71:224-7.
16. Roaten JB, Pearlman N, González R, McCarter MD. Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Arch Surg* 2005; 140:85-9.
17. Leong SPL. Linfadenectomía centinela selectiva por melanoma maligno. En: *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Melanoma maligno. Vol. 1. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, DF 2003; p. 149-75.*
18. Callejo I, Meneses J. Clinical and biological aspects of sentinel node biopsy in malignant melanoma - an update. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:145-9.