

# Conferencia de Consenso sobre biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma

Valencia, 8 de octubre de 2001

Organizada por la Sociedad Española de Cirugía Oncológica (SECO)

*Moderador:* L. Cabañas Navarro<sup>a</sup>.

*Coordinador:* R. Botella Estrada<sup>b</sup>.

*Ponentes:* *Dermatología:* C. Ferrándiz Foraster<sup>c</sup>, A. Vilalta Solsona<sup>d</sup>, S. Serrano Ortega<sup>e</sup> y C. Guillén Barona<sup>b</sup>. *Medicina Nuclear:* M. Fraile López-Amor<sup>c</sup>, S. Vidal Sicart<sup>d</sup>, C. Martínez Carsí.

*Cirugía:* J. Jiménez Climent<sup>b</sup>, A. Alastrúe Vidal<sup>c</sup> y A. Rull Ortuño<sup>d</sup>.

*Anatomía Patológica:* T. Fernández Figueras<sup>c</sup> y S. Almenar Medina<sup>b</sup>. *Oncología Médica:* A. Moyano Jato<sup>a</sup> y J. I. Mayordomo Cámara<sup>f</sup>. *Biología Molecular:* E. Caso Peláez<sup>g</sup>.

<sup>a</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>b</sup>Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. <sup>c</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

<sup>d</sup>Hospital Clínico. Barcelona. <sup>e</sup>Hospital Clínico. Granada. <sup>f</sup>Hospital Clínico. Zaragoza.

**Presidente:** C. Vázquez Albaladejo

## INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas se mantuvo una constante discusión sobre la efectividad de la linfadenectomía electiva en el tratamiento del melanoma. Aunque muchos de los trabajos publicados fueron criticados por sus oponentes aludiendo errores en los grupos de pacientes incluidos, localización de los tumores, sexo y otros parámetros, la mayor parte de la comunidad quirúrgica había adoptado la actitud conservadora, planteando la linfadenectomía regional con carácter terapéutico en el momento que la metástasis ganglionar fuese objetivable clínicamente.

A raíz de los trabajos de Morton de 1992<sup>1</sup> sobre el melanoma, basados en los estudios de los años sesenta del urólogo Ramón Cabañas<sup>2</sup> para el drenaje linfático del carcinoma de pene, se ha iniciado una vía intermedia acerca del estudio del ganglio centinela que, tras ser aceptada por la práctica generalidad de los cirujanos, ha acabado siendo un *gold standard* para el estadiaje y tratamiento del melanoma.

La técnica se basa en dos hipótesis: ¿podemos ser capaces de localizar y biopsiar el primer ganglio de drenaje de un tumor, en este caso del melanoma?; ¿la ausencia de afectación tumoral de dicho ganglio centinela es la expresión de la situación de toda la estación de drenaje linfático del tumor?

Si ambas premisas son válidas, la técnica sería de gran valor en el correcto estadiaje e indicación de la linfadenectomía para tumores sin ganglios clínicamente afectados. Los múltiples trabajos publicados

con acumulación de miles de pacientes así lo han demostrado y en el momento presente se considera que a la mayor parte de los pacientes diagnosticados de melanoma sin ganglios clínicamente afectados se les debe indicar la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

## MÉTODO

Aunque existen multitud de publicaciones sobre el tema no hay un auténtico consenso al respecto y algunos autores utilizan colorantes para la BSGC, otros radiotrazadores o ambos. Tampoco existe acuerdo sobre el espesor mínimo y máximo del tumor para indicar la técnica, ni en las técnicas anatomopatológicas a realizar. No están unificados ni el tamaño de partícula del radiotrazador ni la dosis. Aunque no existe una importante disparidad de criterios, cada grupo ha elaborado su método y ha verificado su eficacia.

En nuestro país encontramos bastantes grupos con la suficiente experiencia para intentar unificar criterios sirviendo de guía para futuros grupos que se inicien en la técnica. Ése fue el motivo por el que la Sociedad Española de Cirugía Oncológica (SECO) organizó una Conferencia de consenso sobre la BSGC. Se constituyó una mesa con 15 ponentes de distintas especialidades implicadas en el diagnóstico y tratamiento del melanoma, un moderador y un coordinador. Se envió a cada uno de los ponentes un primer cuestionario con los temas más polémicos o de difícil acuerdo. Durante tres meses los ponentes, coordinador y moderador estuvieron en contacto modificando y ampliando el documento a tratar en la mesa de consenso. De esta forma se llegó a la celebración de la misma, donde se desarrollaron una a una las cuestiones a consensuar, dando primero la palabra al ponente al que se le había asignado la pregunta, con posterioridad al resto de la mesa y finalmente a los asistentes, que, dado su elevado número, se les solicitó intervenir sólo si tenían algo que aportar al acuerdo de la mesa sobre cada cuestión. Dicho documento se ha enviado con posterioridad a cada uno de los ponentes para las correcciones oportunas y transcurrido este último requisito se expone a continuación para su difusión.

Correspondence: Dr. L. Cabañas Navarro.  
Departamento de Cirugía General y Aparato Digestivo.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar Viejo, km. 9,100.  
28034 Madrid.

Received 26 June 2002; Revised 15 July 2002; Accepted 16 July 2002.

El documento de consenso contiene las conclusiones del mismo que hubieran sido suficientes para su publicación, pero, de acuerdo con la SECO, los ponentes, coordinador y moderador hemos considerado adecuada la difusión en su totalidad con cada una de las cuestiones y las contestaciones de los participantes a las mismas. Sólo se ha hecho mención al nombre del ponente cuando existía algún tipo de disconformidad con el acuerdo o creía necesaria su ampliación.

## PREGUNTAS A LA MESA

**¿En melanomas con Breslow menor de 1 mm estaría indicada la realización de la BSGC? ¿Y si se acompaña de factores de riesgo (ulceración) o dificultad de valoración (signos de regresión importantes)?**

No está indicada la realización de ganglio centinela si Breslow es inferior a 1 mm.

En ciertos casos, como los referidos de ulceración (mal pronóstico) o existencia de signos de regresión importantes debe contemplarse realizar biopsia de ganglio centinela. La misma consideración se extiende a aquellos tumores con un nivel de Clark IV.

**¿Los melanomas con Breslow mayor de 4 mm tienen indicación de BSGC? ¿Existe un límite superior para la indicación de la BSGC?**

Se recomienda realizar BSGC en los pacientes con melanoma maligno con Breslow superior a 4 mm a pesar del riesgo conocido que existe en este grupo de pacientes de diseminación a distancia vía hemática. Sin embargo, y dada la baja morbilidad de la intervención, no existen razones suficientes en este momento para privar de este procedimiento a pacientes con estudio de extensión negativo, por lo que debe valorarse cada caso de forma individual.

**¿Biopsia escisional o incisional de lesión sospechosa de ser un melanoma? ¿Cuál es la fiabilidad diagnóstica de una biopsia incisional (*punch*)?**

A los tumores pequeños (< 1 cm) se les aplica biopsia escisional con margen de 0,5 cm; y a los tumores grandes (> 1 cm), biopsia con *punch*.

Al realizar una biopsia con un *punch* debe considerarse la zona, evitando si hay una zona que sugiera un nevus previo, o las zonas con signos clínicos de regresión. El doctor Serrano aconseja evitar para la biopsia *punch* la zona más gruesa del tumor, mientras que el doctor Ferrándiz cree que debería hacerse siempre de la zona más gruesa, ya que es la mejor forma para conocer con antelación el Breslow máximo del tumor y planificar el tratamiento (por ejemplo, si precisa o no BSGC).

**Tiempo a transcurrir entre la biopsia confirmatoria de melanoma y la realización de la BSGC. ¿Existe el atrapamiento de células tumorales en tránsito?**

El tiempo a transcurrir no tiene una respuesta concreta; depende mucho del centro y situaciones puntuales.

Sí que parece existir atrapamiento. El sistema linfático posee una alta complejidad y variaciones individuales.

Por todo ello podría resultar aconsejable demorar la BSGC en dos o tres semanas tras la biopsia del tumor primario.

**¿Estaría indicada la repetición de la BSGC de una metástasis en tránsito en paciente intervenido previamente de un melanoma de extremidades con BSGC negativa en aquel momento?**

Aconsejan realizar una linfadenectomía directamente, aunque no haya ganglio palpable. Se vaciaría la región de drenaje teórico de esa metástasis. En extremidades esto puede predecirse, pero en tronco estaría indicado realizar una nueva linfogammagrafia para precisar el área de drenaje de la nueva lesión.

**¿Es imprescindible o sólo recomendable la realización de la linfoescintigrafía dinámica? ¿La exploración estática se realizaría siempre?**

La realización de la linfogammagrafia dinámica depende del protocolo de cada centro: es imprescindible si el coloide es pequeño, mientras que si el coloide es de mayor tamaño no lo es.

La linfogammagrafia estática debe llevarse a cabo siempre. Recomiendan esperar al menos tres horas tras la inyección del contraste.

**Coloide ideal para la exploración. Tamaño de partícula, dosis de radiotrazador, volumen total a inyectar y número de inyecciones**

Respecto al coloide ideal, no existe uno mejor que otro, depende de cada centro, que estén acostumbrados a utilizarlo y que el protocolo sea el adecuado.

El tamaño partícula será entre 50 y 300 nm.

La dosis, 1 milicurio o menos si se inyecta el mismo día y 2 milicurios si se inyecta el día antes.

El volumen a inyectar será de 0,5 ml y el número de inyecciones, 4 por término medio.

**Demora aceptable entre la exploración linfogammagrafica y la biopsia ganglionar. ¿Es necesaria una segunda dosis antes de la biopsia?**

La tendencia actual es realizar la linfogammagrafia en el mismo día de la intervención, y a ser posible la biopsia ganglionar debe realizarse en las 6 horas posteriores tras la inyección.

Sin embargo, en algunos hospitales se realiza el protocolo en dos días (intervalo de 24 horas).

De todas formas, el intervalo entre la inyección y la biopsia depende mucho del tamaño de la partícula, ya que el coloide circula más rápido (tiempo de paso menor) en el caso de los coloides con una partícula más pequeña, y más lento cuando la partícula es mayor. Por tanto, con coloides pequeños, la biopsia puede realizarse con un intervalo menor en el mismo día de la inyección, mientras que con coloides grandes

debe demorarse más, siempre por encima de las tres horas o incluso al día siguiente y sin necesidad de inyectar una segunda vez.

**¿Se deben rastrear «regiones no habituales» de drenaje linfático, como regiones poplítea o epitroclear, en melanomas distales de extremidades? ¿Aunque hayamos obtenido imagen confirmatoria de ganglio centinela inguinal o axilar?**

Definitivamente, Sí que se deben rastrear «regiones no habituales» de drenaje linfático: región poplítea, epitroclear y escápula. Incluso aunque hayamos obtenido imagen confirmatoria de ganglio centinela inguinal o axilar.

En su casuística existe un 15% de drenaje a zonas aberrantes.

**¿Se puede obviar la linfogammagrafia utilizando sólo la inyección y posterior rastreo durante la biopsia con sonda manual?**

No, hay zonas de difícil rastreo con la sonda y luego se encuentran las zonas mencionadas «aberrantes».

**Melanoma de localización subungueal. ¿Dónde inyectar el radiotrazador?**

Se aplicará anestesia troncular y se inyectará a ambos lados subungueal.

Respecto a la distancia a la que debe inyectarse existen trabajos que han encontrado los mismos resultados inyectando a 0,5 cm o a 1 cm de la cicatriz o lesión.

**¿El uso de colorantes puede mejorar la localización del ganglio centinela marcado con radiotrazador? ¿Utilizaría sólo colorante para la localización?**

La linfogammagrafia preoperatoria es fundamental. El uso del radiotrazador ha supuesto un gran avance en la localización del ganglio centinela.

En ciertas localizaciones la utilización del colorante puede suponer una ayuda importante. Esto ocurre cuando el melanoma primario está cerca de la zona de drenaje linfático, ya que la radiactividad de la zona de inyección se superpone con la de los ganglios de drenaje. El doctor Vilalta comenta que en la zona parotídea el colorante supone una ayuda importante.

Sin embargo, otros miembros de la mesa (doctor Alastrué, doctor Cabañas) no utilizan nunca el colorante y obtienen resultados similares en cuanto a la eficacia en la localización del ganglio centinela. Ninguno de los ponentes tiene experiencia con la inyección de carbón, como han publicado recientemente Lucci y Norton<sup>3</sup>.

**¿Qué hacer con un ganglio centinela (GC) en una localización no habitual como en las regiones poplítea o epitroclear?**

Recomiendan extirpar siempre los ganglios localizados en áreas no habituales, como regiones poplítea, epitroclear, escapular, etc. Sin embargo, no aconsejan

extirpar los ganglios localizados en áreas de muy difícil acceso, como mediastino o zona paraaórtica.

Si el ganglio centinela de estas áreas es positivo, se debe hacer linfadenectomía del siguiente escalón de drenaje (axila o ingle).

**¿Las extirpaciones del tumor primario con márgenes amplios dificultan la realización de la linfogammagrafia? ¿Hasta qué punto es fiable el ganglio centinela localizado en estos casos?**

No encuentran diferencias en su estadística en cuanto al porcentaje de detección del ganglio centinela en pacientes con ampliación o sin ampliación. Encuentran más áreas de drenaje linfático y más ganglios centinelas cuando se ha realizado ampliación de exéresis.

**Complicaciones de la BSGC: linfedema de la extremidad después de la BSGC y reacción anafiláctica tras la inyección de azul de isosulfán**

En las series de los hospitales Germans Trias i Pujol, Ramón y Cajal e IVO no se han observado casos de linfedema en pacientes sometidos sólo a la BGC. En un reciente número de los *Archives of Dermatology*<sup>4</sup> comunican 5 casos de linfedema de una serie de 235 pacientes con melanoma.

Reacciones anafilácticas: 289 pacientes entre melanoma y mama; 2 reacciones anafilácticas en pacientes con cáncer de mama. Se comprobó que estaban causadas por el azul de isosulfán (1% de reacciones anafilácticas).

**En caso de GC inguinal positivo, ¿linfadenectomía inguinal o ilioinguinoobturatriz?**

Recomienda linfadenectomía ilioinguinoobturatriz cuando se encuentran micrometástasis ganglionares en ingle. No encuentran diferencias significativas en la morbilidad.

**Melanoma de mucosas: ¿se ha planteado la realización de la BSGC?**

Sí, aunque no hay una experiencia publicada que lo avale.

**Tasa de recidiva regional tras la técnica de la BSGC (falsos negativos). Metástasis en tránsito distales al primario**

Tasa de recidiva: 2,2%, doctor Rull; 2 casos, doctora Jiménez; 3 casos, doctor Alastrue (2%).

Algunos cirujanos han encontrado metástasis en tránsitos distales al primario.

**Definición de la micrometástasis (tamaño, células aisladas, clones celulares)**

La micrometástasis es una definición cualitativa; es aquella detectada en la biopsia, no en la clínica ni radiológicamente.

La metástasis submicroscópica es aquella detectada por técnicas de biología molecular y no por el patólogo.

### Significación patológica y pronóstica de la micro-metástasis

Debemos distinguir tres tipos de «depósitos» neoplásicos intraganglionares (todos con un diámetro inferior a 1,5 mm):

1) Células individuales o pequeños agregados morulares (constituídos por un reducido número de células) «flotantes» en el seno marginal, en los senos intermedios o en los senos medulares. Tales células o agregados no están adheridos al revestimiento endotelial sinusoidal.

2) Agrupaciones celulares adheridas al endotelio que adoptan una morfología complementaria a la de la luz sinusoidal.

3) Infiltrados neoplásicos en la pulpa ganglionar cortical, paracortical o en los cordones medulares.

En sentido estricto sólo debiéramos considerar como una verdadera (micro)metástasis a esta última situación. Efectivamente, en este tercer supuesto las células neoplásicas han atravesado la pared vascular sinusoidal, han viajado por la trama conectiva de un territorio heterotípico, han adquirido afinidad por dicho territorio, han crecido en él y han inducido el desarrollo de una trama vasculoconectiva en su nuevo lugar de implantación.

Las células neoplásicas «flotantes» en el árbol sinusoidal no han cubierto los estadios más decisivos de la «escalera metastática» y pueden sufrir diversos eventos (ser destruidas por el sistema inmunitario, continuar viajando por la trama vascular linfática e implantarse en otro territorio ganglionar o alcanzar los grandes colectores linfáticos y viajar por los vasos sanguíneos, pudiendo dar origen a metástasis a distancia o bien ser destruidas por el sistema inmunitario).

Los agregados adheridos al endotelio pueden también ser destruidos por el sistema inmunitario o bien invadir la pulpa ganglionar y convertirse con ello en una verdadera (micro)metástasis.

En el momento presente no existen suficientes trabajos prospectivos que permitan establecer en qué medida agrava el pronóstico de un paciente la presencia de una micrometástasis.

### ¿Existe alguna técnica molecular que pueda diferenciar un nevus capsular de una metástasis ganglionar?

No son precisas técnicas moleculares. La hematoxilina-eosina es de primera elección. Es obligatorio confirmar la negatividad de la H-E con inmunohistoquímica: HMB45, S100, Melan A.

### Procedimiento para diferenciar metástasis ganglionar de linfadenitis dermatopática de Pautrier y Woringer

En principio la linfadenitis dermatopática puede diagnosticarse correctamente con las técnicas histoló-

gicas convencionales. El ganglio linfático afecto presenta una expansión paracortical debido a un significativo aumento de células reticulares dendríticas. Dicho paracórtex expandido es más pálido y contiene histiocitos cargados de material ceroides PAS positivo y melanina con capacidad reductora, que se pone de manifiesto con la técnica de Masson-Fontana.

### Estudio del GC en fresco (congelación, impronta citológica) o diferido. Limitaciones del estudio intraoperatorio

El estudio en congelación del GC no está indicado en melanoma y en mama.

Las improntas citológicas pueden ser de ayuda si queremos completar toda la intervención en un acto quirúrgico. La desventaja es el elevado porcentaje de falsos negativos. Por ello se recomienda continuar la cirugía si las improntas son positivas y, en caso de negatividad, proseguir el estudio del ganglio con las técnicas habituales.

### Estudio de niveles y secciones del GC. ¿Es más rentable hacer menos secciones y estudiarlas por inmunohistoquímica (IHQ) o más secciones y estudio de todas ellas por HE?

El estudio con inmunohistoquímica es incuestionable y obligado. En cuanto al número de secciones que deben realizarse, se recomienda la búsqueda de un equilibrio. Pueden realizarse cortes de 1 mm y de cada corte HE y una tinción inmunohistoquímica.

### Pruebas inmunohistoquímicas a realizar en caso de estudio con HE negativo. Rentabilidad de los distintos tests y asociaciones

El problema es extraordinariamente complejo, ya que no existe ningún marcador que tenga a la vez alta sensibilidad y alta especificidad para los melanomas primarios. La situación todavía se complica más cuando nos encontramos ante las lesiones metastásicas. Aquellos marcadores que tienen gran sensibilidad, como S100 y *microphthalmia transcription factor* (MITF), que están presentes en el 90% y en el 88% respectivamente de los melanomas metastásicos<sup>5</sup>, tienen baja especificidad, pues marcan multitud de células de la economía<sup>6</sup>. Por otra parte, los marcadores de mayor especificidad, como gp100 y Melan A/ MART 1, están ausentes en un porcentaje que oscila entre el 34% y el 22% de los melanomas metastásicos<sup>5,7</sup>. La reactividad cruzada de las células reticulares dendríticas y de los melanocitos con S100 no puede resolverse por medio de marcadores histiocíticos, pues estos últimos están presentes en numerosísimos melanomas<sup>8</sup>. Por todo ello, parece recomendable utilizar dos marcadores: uno de alta sensibilidad, como S100 o MITF, y otro de alta especificidad, como Melan A/MART 1. Además consideramos imprescindible la recomendación de Yu<sup>9</sup>, según la cual es necesario identificar

morfológicamente el fenotipo neoplásico de las células sospechosas con hematoxilina-eosina.

### Estudio de extensión preoperatorio

Previamente y siempre que no existan adenopatías regionales palpables, examen físico completo y radiografía de tórax. Si el Breslow es elevado puede considerarse la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) de la zona de drenaje linfático.

Si el GC fuese positivo comprobarían que no hay metástasis a distancia antes de realizar linfadenectomía definitiva.

Con los resultados del ECOG-1684<sup>10</sup>, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó interferón en melanoma con Breslow > 4 mm y en los melanomas con N1. Con posterioridad, otro estudio del mismo grupo (E1690)<sup>11</sup> no demostró diferencias entre dosis altas y dosis bajas. Otro del EORTC<sup>12</sup> demostró los mismos resultados a dosis intermedias a dos años. Por último, Cascinelli<sup>13</sup>, del programa para el melanoma de la Organización Mundial de la Salud (OMS), acaba de publicar la ineficacia del producto a dosis de 3 M/tres años para mejorar la supervivencia. ¿Cuál es la situación actual del tratamiento adyuvante con interferón?

El interferón es actualmente la única sustancia que ha demostrado prolongar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global como tratamiento adyuvante en melanomas de riesgo elevado. Si los ganglios son positivos, interferón a dosis altas; si son negativos los pacientes no se benefician del tratamiento con interferón en supervivencia global, pero sí en intervalo libre de enfermedad.

El tratamiento mínimo es de un año.

### Otras posibilidades de tratamiento adyuvante. ¿En qué estadios?

Para el tratamiento de pacientes con ganglios invadidos sin rotura capsular se han desarrollado tipos de interferón mejor tolerados, como el interferón pegilado: PEG-IF.

En pacientes con «altísimo» riesgo de recidiva: protocolos con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, el GM-CSF.

En los pacientes de teórico bajo riesgo con los criterios actuales se está realizando un esfuerzo para encontrar factores pronósticos que permitan seleccionar los grupos con pronóstico más desfavorable e introducir en ellos protocolos de tratamiento adyuvante.

### Valor de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de tirosinasa como prueba para detectar metástasis submicroscópicas y credibilidad de la prueba

Tanto la sensibilidad como especificidad y reproducibilidad de la PCR para la amplificación de tirosinasa es indiscutible en la detección de afectación tumoral ganglionar clínicamente oculta. Por ello parece una

prueba útil para evaluar la carga tumoral determinante del estadiaje del paciente con melanoma.

Por otro lado, la incorporación de nuevos marcadores moleculares identificados por expresión génica diferencial y asociada al genotipo invasivo de las células tumorales permitirá la estratificación de pacientes para linfadenectomía electiva y la terapia sistémica en estadios tempranos con baja carga tumoral. Además estudios de series amplias contribuirán a definir su credibilidad como factor pronóstico y predictivo de recaída molecular de la enfermedad.

Sin embargo, queda aún por evaluar su significado en sangre, suero o plasma, así como la influencia de la cirugía del tumor primario en la expresión del genotipo metastásico de células tumorales diseminadas y ocultas.

### CONCLUSIONES

1. No está indicada la BSGC en melanomas con espesores inferiores a 1 mm, aunque en lesiones con Clark IV o importante ulceración podría estar justificada su práctica.
2. No existe límite a la realización de la BSGC en melanomas con espesores superiores a 4 mm siempre que el estudio de extensión sea negativo.
3. Siempre que sea posible se realizará biopsia escisional de la lesión sospechosa de melanoma con margen de 3-5 mm. En tumores de gran tamaño está justificada la biopsia incisional, intentando que sea tomada de la zona más significativa de la lesión.
4. Aunque puede ser discutible, posiblemente tenga más fiabilidad la BSGC si se demora dos o tres semanas desde la biopsia del tumor primario.
5. La linfogamagrafia estática con Tc-99 es imprescindible para la localización del GC, siendo aconsejable la realización de la exploración dinámica cuando se utiliza un coloide de pequeño tamaño.
6. No existe un coloide ideal, debiendo adaptarse cada centro al tipo elegido. Se aconsejan coloides con tamaño de partícula entre 50 y 300 nm.
7. La dosis a emplear en la técnica es de 1 milicurio, pudiendo llegar a 2 milicurios si la BSGC se lleva a efecto entre las 16 y 24 horas posteriores a la inyección. No se considera necesaria una nueva dosis del trazador antes de la cirugía.
8. Se deben rastrear las regiones habituales de drenaje linfático de la lesión e igualmente las menos habituales ante la posible existencia de drenajes aberrantes. Ello justifica la exclusión de los colorantes como método único de localización del GC, siendo de alguna utilidad en algunas situaciones como complemento al estudio con Tc-99.
9. Por los puntos anteriores es lógico que se aconseje de forma sistemática la utilización de una sonda manual para la precisa localización del GC durante la cirugía. El modelo y tipo dependen de la experiencia y hábito en su manejo en cada hospital.

10. No es aconsejable el estudio por congelación del GC y tan sólo en algunas ocasiones puede ser de utilidad el estudio intraoperatorio de improntas citológicas. No existe consenso sobre el número de secciones a realizar del GC, pero una propuesta lógica sería realizar cortes de 1 mm y de cada corte hematoxilina-eosina (H-E) y una o varias tinciones inmunohistoquímicas.

11. El estudio histopatológico de las secciones del GC debe hacerse con H-E y en caso de negatividad completar el estudio con al menos dos marcadores inmunohistoquímicos, uno de alta sensibilidad (S100, MITF) y otro de alta especificidad (HMB45, MelanA/MART1).

12. Aunque el estudio mediante PCR de tirosinasa se pueda considerar como una prueba útil en la valoración de la carga tumoral del GC, no creemos en el momento actual que pueda ser utilizada como indicador para práctica de una linfadenectomía si no va acompañada de la positividad de otras pruebas.

13. En melanomas de espesor alto debe hacerse un estudio de extensión de la enfermedad (TAC) antes de indicar la BSGC. En los demás casos puede ser suficiente una exploración clínica completa con estudio analítico y radiología de tórax.

14. Ante la presencia de un GC con histopatología positiva el estudio de extensión negativo es imprescindible antes de indicar una linfadenectomía de la región en la que estaba ubicado el GC. La linfadenectomía adecuada para tratar una metástasis ganglionar inguinal es la de la región ilioinguinoobturatriz.

15. Hoy por hoy no existe otra sustancia más que el interferón para conseguir prolongar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global en el tratamiento adyuvante del melanoma con metástasis regionales.

#### Bibliografía

1. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
3. Haigh PI, Lucci A, Turner RR, et al. Carbon dye histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Cancer* 2001; 92(3):535-41.
4. David A, Wrone MD, Kenneth K, et al. Lymphedema after sentinel lymph. Node biopsy for cutaneous melanoma. A report of 5 cases. *Arch Dermatol* 2000;136:511-4.
5. Miettinen M, Fernández M, Franssila K, et al. Microphthalmia transcription factor in the immunohistochemical diagnosis of metastatic melanoma: comparison with four other melanoma markers. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(2):205-11.
6. Busam KJ, Iversen K, Coptan KC, et al. Analysis of microphthalmia transcription factor expression in normal tissues and tumors, and comparison of its expression with S-100 protein, gp100, and tyrosinase in desmoplastic malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(2):197-204.
7. Jungbluth AA, Busam KJ, Gerald WL, et al. An anti-melan-a monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues. *Am J Surg Pathol* 1998;22(5):595-602.
8. Pernick NL, DaSilva M, Gangi MD, et al. Histiocytic markers in melanoma. *Mod Pathol* 1999; 12(11):1072-7.
9. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86(4):617-27.
10. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
11. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
12. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer* 2001; 37(17):2147-53.
13. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285): 866-9.