

Linfadenectomía selectiva (ganglio centinela) en el melanoma. Experiencia con 55 casos

M.J. Giménez*, M.V. Fliquete***, C.A. Fuster*, C. Vázquez Forner**, F. Llopis*, J.L. Arnal**, I. Bolumar**, R. Botella*, C. Guillem***, S. Almenar**** y C. Vázquez Albaladejo*****

Servicios de *Cirugía, **Medicina Nuclear, ***Dermatología y ****Anatomía Patológica.
*****Jefe de Servicio de Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.

Resumen

Introducción. El ganglio centinela (NC) es la primera estación de drenaje linfático de una lesión primitiva y, por tanto, con la máxima probabilidad de albergar una metástasis.

El objetivo de este trabajo es ahorrar la morbilidad y coste de linfadenectomías innecesarias en pacientes con melanoma clínicamente no diseminado (75-89%) y mejorar la estadificación por localización del NC fuera del área de drenaje habitual.

Pacientes y métodos. Se han estudiado 55 pacientes con diagnóstico de melanoma de riesgo intermedio (Breslow 0,75-4 mm).

Para localizar las áreas de drenaje linfático, a todos los pacientes se les realizó una linfogammagrafía mediante la inyección intradérmica subcutánea de sulfuro coloidal-^{99m}Tc antes de la intervención. Veinte minutos antes de ésta se inyectó igualmente 1 cm³ de azul de isosulfán (Lymphazurin®).

La búsqueda intraoperatoria del NC se realizó en 9 pacientes con el colorante exclusivamente y en 46 con la técnica combinada del colorante y una sonda detectora de rayos gamma (Navigator®).

Resultados. El NC se localizó en 53 pacientes (96%), estaba infiltrado en siete de ellos (13%) y era el único ganglio afectado en cinco (71,5%).

Conclusiones. La linfadenectomía selectiva en el melanoma es una técnica de escasa morbilidad, que puede evitar linfadenectomías completas innecesarias en pacientes con melanoma de riesgo intermedio.

Palabras clave: Ganglio centinela. Melanoma. Linfadenectomía.

(Cir Esp 2001; 69: 99-102)

SELECTIVE LYMPHADENECTOMY (SENTINEL NODE) IN MELANOMA. A STUDY OF 55 CASES

Introduction. Sentinel nodes (SN) are those most likely to receive lymphatic drainage from a primary tumor, and therefore to develop metastases. The objective of the present study was to avoid the morbidity and costs associated with unnecessary lymphadenectomies in patients with clinically non-disseminated melanoma (75-89%), and to improve staging, by localization of the sentinel node outside the normal drainage area.

Patients and methods. 55 patients diagnosed with melanoma of intermediate risk (Breslow 0.75-4 mm) were studied.

In order to identify areas of lymphatic drainage, all patients underwent preoperative lymphoscintigraphy with sulfur colloid ^{99m}Tc injected intradermally around the biopsy scar.

Patients had been injected 20 minutes earlier with 1 cc of Isosulfan Blue (Lymphazurin®). Intraoperative mapping of SN was performed using dye only in 9 patients and using a combination of dye and a gamma probe (Navigator®) in the remaining 46 patients.

Results. The sentinel node was identified in 53 patients (96%), and was positive in 7 of these cases (13%). It was the only lymph node affected in 5 of these cases (71.5%).

Conclusions. Selective lymphadenectomy in melanoma is a low-morbidity technique which makes it possible to avoid unnecessary lymphadenectomy in patients with intermediate risk melanoma.

Key words: Sentinel ganglion. Melanoma. Lymphadenectomy.

Introducción

El concepto de ganglio centinela (NC), descrito originalmente por Cabañas en 1977 en el cáncer de pene¹, se define como la primera estación de drenaje linfático de una lesión primitiva y, por tanto, con la mayor probabilidad de albergar una metástasis. En la actualidad ha tomado gran relevancia en el caso del melanoma y cáncer de mama.

Correspondencia: Dr. M.J. Giménez Climent.
Servicio de Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología.
Beltrán Báuena, 19. 46009 Valencia.

Aceptado para su publicación en julio del 2000.

TABLA 1. Localización/Breslow

| Localización | Breslow | | | N.º (%) |
|------------------|-------------|-----------|--------|-----------|
| | 0,5-0,75 mm | 0,76-2 mm | 2-4 mm | |
| Miembro inferior | 0 | 15 | 10 | 24 (43,5) |
| Pared torácica | 4 | 7 | 1 | 12 (22) |
| Miembro superior | 0 | 5 | 3 | 8 (14,5) |
| Pared abdominal | 0 | 4 | 0 | 4 (7) |
| Región lumbar | 0 | 3 | 1 | 4 (7) |
| Cervical | 0 | 1 | 1 | 2 (4) |
| Axilar | 0 | 1 | 0 | 1 (2) |
| Total | 4 | 35 | 16 | 55 |

Este concepto se basa en la hipótesis según la cual la diseminación linfática de una lesión maligna es un proceso ordenado, por lo que un tumor en primer lugar metastatizará en el NC²⁻⁵, el cual se puede identificar por técnicas de imagen linfográficas.

Morton demostró que el drenaje linfático de un melanoma primario podía predecirse intraoperatoriamente^{6,7}, mediante la inyección perilesional de un colorante vital y posterior visualización y extirpación de los ganglios teñidos, usando esta técnica como un método alternativo menos invasivo que la linfadenectomía convencional (LDC). El estudio del NC predice con una precisión próxima al 100% el estado del resto de los ganglios, evitando la morbilidad que puede ocasionar la LDC, al reservar ésta para aquellos casos en que el NC esté histopatológicamente afectado^{8,9}.

Se han utilizado distintos procedimientos para identificar el NC: Krag^{10,11} en 1993 usó una sonda de detección de rayos gamma, tras la inyección peritumoral de ^{99m}Tc-sulfuro coloidal; Giuliano¹² en 1994 aplicó el uso intraoperatorio del colorante azul vital, y Albertini^{9,13} combinó ambos métodos.

La extirpación del NC es una técnica mínimamente invasiva, que puede constituir una alternativa a la LDC. En este trabajo, realizado en el Instituto Valenciano de Oncología, se exponen los resultados preliminares obtenidos en nuestro centro.

Pacientes y métodos

Desde diciembre de 1997 a noviembre de 1999 se han estudiado 55 pacientes (30 mujeres y 25 varones) con diagnóstico de melanoma maligno (MM) con los siguientes criterios de inclusión: riesgo intermedio (espesor de 0,75-4 mm), diagnosticados mediante biopsia escisional sin márgenes, sin adenopatías palpables y con estudio de extensión negativo.

El estudio incluye a 3 pacientes que teniendo un espesor de Breslow entre 0,5 y 0,75 mm presentaban otros signos que ensombrecían el pronóstico como: ulceración, signos de regresión o de embolización endolinfática,

La edad media fue de 46,8 años (rango, 18-78 años). La localización de la lesión fue la siguiente: 24 casos en miembro inferior, 20 en tronco, ocho en miembro superior, dos en cervicales y uno en región axilar (tabla 1).

A todos los pacientes, para localizar las áreas de drenaje linfático, se les realizó una linfogramagrafía mediante la inyección intradérmica subcitrizal de 0,5 mCi de ^{99m}Tc-sulfuro coloidal en un volumen de 0,5 ml, 3 h antes de la intervención, efectuando un estudio dinámico inmediato a la administración



Fig. 1. Detección intraoperatoria del ganglio centinela.

TABLA 2. Localización del ganglio centinela (NC)

| Técnica | N.º de pacientes | NC localizados (%) | NC no localizados (%) |
|-----------|------------------|--------------------|-----------------------|
| Colorante | 9 | 8 (89) | 1 (11) |
| Combinada | 46 | 45 (98) | 1 (2) |
| Total | 55 | 53 (96) | 2 (3,6) |

del radiofármaco, mediante la adquisición secuencial de imágenes de 15 s durante los primeros 10-15 min. Transcurrido este tiempo, se procedió a la obtención de imágenes estáticas hasta la visualización del NC (intervalo, 1-3 h), usando un colimador de baja energía y almacenando las imágenes en matriz de 256 x 256. Sobre la piel se marcó el foco de mayor intensidad de captación detectado en la gammacámara y correspondiente al NC.

Veinte minutos antes de la intervención quirúrgica se inyectó por vía intradérmica subcitrizal 1 cm³ de azul de isosulfán (Lymphazurin®) según la técnica de Morton.

La búsqueda intraoperatoria del NC (fig. 1) se realizó en 9 pacientes mediante la visualización del colorante, y en 46 por el uso combinado del colorante, y el empleo de una sonda manual de detección de radiación gamma (Navigator®). Se extirparon como NC todos aquellos que se tiñeron de azul y/o presentaron actividad isotópica de al menos un 10% de la detectada en el punto de inyección. Se completó la linfadenectomía en 15 casos: en los primeros 7 pacientes intervenidos por control de la técnica, en los 7 pacientes en los que el NC estaba histopatológicamente afectado y en un paciente en el que no se localizó en NC.

El estudio histopatológico se realizó con hematoxilina-eosina, efectuando 8 cortes por ganglio centinela (tabla 2).

Resultados

1. La linfogramagrafía fue positiva en todos los pacientes (100%), apreciándose captación en una sola área ganglionar en 46 (84%) y en dos regiones ganglionares en nueve (16%). En estos pacientes la lesión primaria se encontraba en la pared torácica en 3 casos (captación axilar bilateral), 4 en la región lumbar (dos con captación axilar bilateral y dos en ambas regiones inguinales), uno en el miembro inferior (captación en

TABLA 3. Resultados globales

| | Número | LC | No LC | NNC* |
|-------|--------|----|-------|------|
| NC? | 2 | 1 | 1 | 0 |
| NC+ | 7 | 7 | – | 2 |
| NC- | 46 | 7 | 39 | 0 |
| Total | 55 | 15 | 40 | 2 |

NC: ganglio centinela; NNC: ganglio no centinela; LC: linfadenectomía completa.

hueco poplíteo e inguinal) y uno en la región cervical (captación en celda parotídea y en fosa supraclavicular).

2. El colorante se utilizó en todos los pacientes (55) y el NC se tiñó de azul en 45 casos (sensibilidad del 82%). De los 9 pacientes en los que sólo se utilizó el colorante, el NC se localizó en ocho (89%). En los 46 pacientes en los que se utilizó la técnica combinada, el NC se detectó en 45 casos (sensibilidad del 98%).

3. Globalmente el NC se localizó en 53 de los 55 pacientes (96%) (tabla 2).

No se localizó el NC en 2 pacientes:

– Se realizó linfadenectomía completa (LDC) en uno de ellos, siendo todos los ganglios histopatológicamente negativos.

– En el otro paciente no se realizó LDC por indefinición del área de drenaje linfático (tabla 3).

4. El número total de NC extirpados fue de 105 (media de dos por paciente), localizándose 58 en la región inguinal, 44 en la región axilar, uno en la región cervical, uno en la región parotídea y uno en la fosa supraclavicular. El número de ganglios no centinela (NNC) extirpados fue de 162, estando infiltrados tres (1,8%).

5. Se encontraron 7 NC infiltrados (6,6%) correspondientes a 7 pacientes a los que se completó la linfadenectomía:

– En 5 pacientes (71,5%) el NC fue el único afectado.

– Los otros 2 pacientes presentaron infiltrados uno y dos ganglios, respectivamente, en el resto de la linfadenectomía (NNC).

El NC fue histopatológicamente negativo en 46 pacientes de los cuales se realizó LDC en siete por control de la técnica, no hallándose tampoco infiltración en ningún caso en los NNC. En los 39 pacientes intervenidos al cabo de un tiempo no se completó la linfadenectomía al ser el NC histopatológicamente negativo.

Discusión

Existen diversos estudios aleatorizados en los que se demuestra la ineficacia de la linfadenectomía regional profiláctica de rutina en el tratamiento del MM en estadios iniciales. La afección ganglionar en estos casos se produce sólo en alrededor del 20% de los pacientes, por lo que estaríamos sometiendo al 80% de los enfermos a una cirugía innecesaria¹⁴⁻¹⁷. No obstante, como es lógico, los pacientes con afección ganglionar regional tienen peor pronóstico que los que no la tienen.

En el estudio de Castinelli¹⁴ se demostró que la exéresis de los ganglios con micrometástasis, no detectables clínicamente, mejoraba la supervivencia, es decir, al comparar el grupo con micrometástasis en la linfadenectomía profiláctica con el grupo de pacientes a los que se les realizaba la linfadenectomía cuan-

do existían ganglios clínicamente detectables, existía una diferencia de supervivencia a los 5 años estadísticamente significativa, del 48,2 frente al 26,6%.

Por otro lado, diversos trabajos^{5,18} mantienen la hipótesis de que el drenaje linfático desde el lugar del tumor primario sigue una progresión ordenada por los linfáticos aferentes al ganglio centinela antes de diseminarse por el resto de ganglios. Esta situación ha condicionado la aparición de nuevas técnicas menos agresivas para identificar al grupo de pacientes que se beneficiarían de una linfadenectomía regional, aunque no existieran adenopatías palpables. Una de estas técnicas es la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica mínimamente invasiva que permite localizar y extirpar el primer ganglio de drenaje linfático de la lesión para estudiarlo exhaustivamente, obteniendo la información precisa, sin necesidad de realizar linfadenectomías completas, lo que evita los inconvenientes de éstas¹³. Esta técnica fue descrita inicialmente por Morton⁶ utilizando colorante vital y, posteriormente, por el grupo de la Universidad de Vermont usando la linfogammagrafía y la sonda detectora de rayos gamma¹¹. En nuestra serie, la linfogammagrafía demostró una sensibilidad del 100%, equivalente a la de otros estudios¹⁹, aunque nuestro período de seguimiento ha sido menor. La recidiva regional ganglionar del MM tras la extirpación del ganglio centinela con resultado anatomopatológico negativo varía, según los diferentes trabajos, del 0,8 al 4,1%²⁰⁻²³ tras un período de seguimiento de 2 años. Puede representar un falso negativo o deberse a la presencia de metástasis de nueva aparición. Según Gershenwald²³, los ganglios centinela podrían no encontrarse durante la intervención, bien por error técnico o bien por la alteración de las vías de drenaje linfático del tumor primario debida a infección y/o inflamación de la zona de biopsia previa. También podría ser que la metástasis regional tuviera su origen en una diseminación secundaria a una enfermedad oculta, no detectable clínicamente.

La linfogammagrafía preoperatoria permite identificar la vía de drenaje linfático hasta la zona posible de metastatización. En ocasiones existe más de una vía de drenaje. En nuestra serie, 9 de los 55 pacientes (16%) presentaron más de una vía de drenaje. La localización primaria del melanoma fue: siete en el tronco (cuatro en la región lumbar y tres en la pared torácica), uno en la región cervical y uno en el miembro inferior. Tras estos hallazgos, coincidimos con otros autores al decir que la linfogammagrafía preoperatoria es un requisito indispensable para la caracterización del patrón de drenaje linfático en pacientes diagnosticados de MM, especialmente cuando el tumor está localizado en tronco, cabeza o cuello²⁴.

Inicialmente utilizamos sólo colorante, localizando el ganglio centinela en 8 de los 9 enfermos (89%) y, posteriormente, al utilizar la técnica combinada identificamos el ganglio centinela en 45 de los 46 pacientes (98%). No se localizó en un caso, por la interferencia de la actividad del isótopo peritumoral con la zona de drenaje axilar, ya que el melanoma se encontraba en la espalda, a la altura del límite externo y superior de la escápula. Considerando a todos los pacientes, el NC se localizó en el 96% de los casos. Estas cifras son superponibles a las referidas por el resto de los autores²⁵⁻²⁷.

Inicialmente utilizamos sólo el colorante porque no disponíamos del isótopo. Aunque es posible que únicamente con la gammacámara se hubieran obtenido los mismos resultados, preferimos utilizar la técnica combinada porque, sin añadir morbilidad, ayuda a localizar el ganglio porque está teñido.

Si bien el ganglio centinela fue el único afectado en el 71,5% de los casos, debemos tener en cuenta que el resto de los ganglios no fueron analizados con la misma técnica, ya que en los centinela se hicieron 8 cortes por ganglio y en los no centinela sólo 2 cortes por ganglio. No se emplearon técnicas de inmunohistoquímica en esta primera fase; aunque se dispone del material en histoteca para ser revaluado por este procedimiento, ya que diversos trabajos^{22,28,29} demuestran que el número de ganglios positivos detectados es mayor si se emplean. Sin embargo, todavía no está claro cuál es el significado pronóstico de la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela. Estudios previos en el cáncer de mama^{30,31} demuestran que la presencia de micrometástasis no implica un peor pronóstico para el paciente, datos que probablemente podrían extrapolarse al melanoma. Esta incertidumbre se agrava todavía más por el hecho de que en la mayoría de estudios sobre afección ganglionar del melanoma no se especifica si se trata de micrometástasis o macrometástasis.

A modo de conclusión podemos citar que en el MM es fundamental y necesaria la linfogammagrafía preoperatoria para identificar la vía de drenaje y poder planificar el tratamiento quirúrgico, ya que la linfadenectomía profiláctica rutinaria no mejora la supervivencia.

La linfadenectomía selectiva del ganglio centinela es una técnica con escasa morbilidad y con una gran sensibilidad, que permite evitar linfadenectomías innecesarias a pacientes con melanomas de riesgo intermedio.

El resultado en nuestra serie es mejor si se utiliza la técnica combinada, si bien no hemos realizado el estudio utilizando sólo la técnica isotópica.

Los resultados son prometedores, pero se precisa un mayor tiempo de seguimiento y estudios aleatorizados para validar la técnica.

Bibliografía

1. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
2. Gray HJ. Relation of the lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg* 1936; 26: 462-495.
3. Cox KR, Hare WS, Bruce PT. Lymphography in melanoma. Correlation of radiology with pathology. *Cancer* 1966; 19: 637-647.
4. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymphnode in a feline model. *Ann Surg* 1991; 214: 637-641.
5. Reitgen D, Cruse CW, Welks K, Berman C, Frenske N, Glass F et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220: 759-767.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
7. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247-259.
8. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of melanoma in the regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5: 255-260.
9. Albertinini JJ, Cruse CW, Rappaport D. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 2: 217-224.
10. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130: 654-658.
11. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2: 137-144.
12. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
13. Bostick P, Essner R, Glass E. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins [resumen]. Society of Surgical Oncology 50th Annual Cancer Symposium. Chicago, 20-23 de marzo de 1997.
14. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, Mackie RM, Belli F, on behalf of the WHO Melanoma Programme. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 793-796.
15. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA. 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: 255-266.
16. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982; 49: 2420-2430.
17. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Limphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.
18. Ross MI. Surgical management of stage I and II melanoma patients approach to the regional lymph node basin. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 394-401.
19. Lec L, Pu Q, Cruse CW, Wells KE, Cantor A, Glass LF et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma of the lower extremity. *Plast. Reconstr Surg* 1999; 104: 964-969.
20. Ramnath EM, Kamath D, Brobeil A. Lymphatic mapping for melanoma: long term results of regional nodal sampling with radioguided surgery. *Cancer Control* 1997; 4: 483.
21. Leong SPL, Steinmetz I, Habib FA, McMillan A, Gans JZ, Allen RE et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg Oncol* 1998; 132: 666.
22. Kelley MC, Ollilla DW, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 283.
23. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 2253.
24. Cottingham T, Larson J, Delaney JP, Zachary C. Sentinel node dissection in the treatment of melanoma: report of three cases and review of the literature. *Dermatol Surg* 1997; 23: 113-119.
25. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK et al. Minimal access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130: 654-658.
26. Joseph E, Messina J, Glass FL, Cruse CW, Rapaport DP, Berman C et al. Radioguided surgery for the ultrastaging of the patient with melanoma. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 341-345.
27. Gennari R, Bartolomei M, Zurrada S, Stoldt HS, Audisio RA, Geraghty JG et al. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *Surgery* 1999; 126: 19-25.
28. Walsh P, Gibbs P, González R. Newer strategies for effective evaluation of primary melanoma and treatment of stage III and IV disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 480-489.
29. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999; 86: 617-627.
30. Rosen P, Saigo P, Braun D, Weathers E, Fracchia A, Kinne D. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumor size. *Ann Surg* 1981; 194: 585-91.
31. Huvos A, Hutter R, Berg J. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971; 173: 44-46.