

## Linfogammagrafía y estudio del ganglio centinela en el melanoma cutáneo

M V FLIQUETE PERIS\*, J GIMÉNEZ CLIMENT\*\*, C VÁZQUEZ FORNER\*, C FUSTER DIANA\*\*, C MARTÍNEZ CARSI\*, J CAMPOS MAÑEZ\*\*, C VÁZQUEZ ALBALADEJO\*\*\*

\*Servicio de Medicina Nuclear. \*\*Servicio de Cirugía. \*\*\*Jefe de Servicio de Cirugía. Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

**Resumen.**—*Objetivo:* Valorar el papel de la disección selectiva del ganglio centinela para reducir el número de linfadenectomías innecesarias en pacientes con melanoma de riesgo intermedio y sin evidencia clínica de adenopatías regionales ni metástasis a distancia.

*Material y método:* Hemos estudiado 65 pacientes con Melanoma estadios I y II. Se usó solo la técnica del azul vital en nueve pacientes; en los restantes 56 se combinó en la detección linfática, el azul vital y la linfogammagrafía.

*Resultados:* El ganglio centinela fue identificado en 63 de 65 pacientes (97%). Solamente en ocho enfermos (12%) se encontró afectación metastásica por M.M. en el ganglio centinela.

*Conclusiones:* Nuestros hallazgos confirman que la detección linfática intraoperatoria del ganglio centinela, usando el colorante azul y la radiodetección, es una técnica apropiada y sencilla para seleccionar los pacientes que más se beneficiaran de la disección del ganglio linfático.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma. Ganglio Centinela. Linfogammagrafía.

### LYMPHOGAMMAGRAPHY AND STUDY OF SENTINEL NODE IN CUTANEOUS MELANOMA

**Summary.**—*Objective:* To evaluate the role of selective sentinel lymph node dissection to reduce the number of unnecessary lymphadenectomies in patients with intermediate risk of melanoma and without clinical evidence of regional node and distant metastases.

*Material and method:* We studied 65 patients with stage I and II melanoma. Only vital blue dye mapping was carried out in nine patients and combined lymphatic mapping with both blue dye and lymphoscintigraphy was used in the remaining 56 patients.

Recibido: 24-02-00.

Aceptado: 03-05-00.

*Correspondencia:*

M V FLIQUETE PERIS  
Servicio de Medicina Nuclear  
Instituto Valenciano de Oncología  
Beltrán Baguena, 19  
46009 Valencia

*Results:* The sentinel node was identified in 63 of 65 patients (97%). Only eight patients (12%) were found to have metastatic melanoma cells in their sentinel node.

*Conclusions:* Our findings confirm that the intraoperative lymphatic mapping of the sentinel node using both blue dye and radiodetection is an appropriate and simple technique for selecting patients who are more likely to benefit from lymph node dissection.

**KEY WORDS:** Melanoma. Sentinel node. Lymphogammagraphy.

### INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) supone, aproximadamente, el 3% de todas las neoplasias; aunque actualmente su incidencia está aumentando considerablemente en los países desarrollados<sup>1</sup>.

Los ganglios linfáticos regionales son la localización más frecuente de las metástasis iniciales en pacientes en estadio I y II de este tumor<sup>2,3</sup>, por lo que tradicionalmente la linfadenectomía profiláctica ha sido la técnica terapéutica aceptada; no obstante actualmente existe controversia en cuanto a la realización de la misma en estos estadios, dada su morbilidad, por lo que se han desarrollado otras técnicas alternativas.

El concepto de Ganglio Centinela (GC), descrito originalmente por Cabañas en 1977 en el cáncer de pene<sup>4</sup>, 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 MM y cáncer de mama.

Este concepto se basa en la hipótesis según la cual, el drenaje linfático de una lesión maligna es un proceso ordenado, por lo que un tumor en primer lugar metastatizará en el GC<sup>2-8</sup>, que se puede identificar por linfogammagrafía.

En este trabajo, realizado en el Instituto Valenciano de Oncología, se muestran los resultados preliminares obtenidos con la técnica del GC valorándola como alternativa a la linfadenectomía tradicional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Desde diciembre de 1997 a noviembre de 1999 se han estudiado 65 pacientes (34 mujeres y 31 hombres) con diagnóstico histológico de MM, con los siguientes criterios de inclusión: MM de riesgo intermedio (espesor de 0,75 a 4 mm), sometidos a biopsia escisional sin márgenes, ausencia de adenopatías palpables y con estudio de extensión negativo.

El trabajo incluye a tres pacientes, que teniendo un espesor de Breslow de 0,5-0,75 mm, presentaban otros signos que ensombrecían el pronóstico, tales como: ulceración o signos de regresión.

Los pacientes tenían una edad media de 44,6 años (rango: 18-79). Las lesiones primitivas se localizaron en: miembro inferior (n = 27), tronco (n = 24), miembro superior (n = 10), región cervical (n = 3) y región axilar (n = 1) (tabla I).

A fin de localizar las áreas de drenaje linfático, a todos los enfermos se les realizó una linfogammagrafía mediante inyección intradérmica subcicatricial alrededor de la cicatriz de la biopsia escisional realizada previamente, de 0,5 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal en un volumen de 0,5 ml, tres horas antes de la intervención, efectuando un estudio dinámico inmediato a la administración del radiofármaco mediante la adquisición secuencial de imágenes de 15 seg durante los primeros 10-15 min colocando el cabezal de la gammacámara sobre el punto de inyección y almacenando las imágenes en matriz de  $128 \times 128$ .

Transcurrido este tiempo, se procedió a la obtención de imágenes estáticas hasta la visualización del GC (intervalo 1-3 hs). Las proyecciones utilizadas dependieron de la localización de la lesión primaria, incluyendo siempre cualquier vía de posible drenaje, almacenando las imágenes en matriz de  $256 \times 256$ . Sobre la piel se marcó, como GC, el foco de mayor intensidad de captación, detectado en la gammacámara, con visualización de los canales linfáticos desde el punto de administración hasta el ganglio. Una vez el paciente en quirófano y ya anestesiado, se inyectó por vía intradérmica subcicatricial un ml de azul de isosulfán, veinte minutos antes de la intervención, según la técnica de Morton.

La búsqueda intraoperatoria del GC se realizó en 9 pacientes mediante la visualización del colorante y en 56 enfermos por el uso combinado del colorante y el empleo de una sonda manual de detección de radiación gamma. Se extirparon como GC todos aquellos que se tiñeron de azul y/o mostraron presencia de actividad isotópica al menos tres veces la detectada en el campo quirúrgico. Se completó la linfadenectomía en 16 casos: en los 7 primeros pacientes intervenidos por control de la técnica, en los 8 pacientes en los que el GC estaba histológicamente afecto y en 1 paciente en el que no se localizó el GC.

Los pacientes con GC histológicamente no afecto, tuvieron un seguimiento clínico medio de un año.

El estudio histopatológico se realizó con hematoxilina-eosina, efectuando ocho cortes por ganglio (tabla II).

## RESULTADOS

La linfogammagrafía fue positiva en todos los casos (100%) apreciándose captación en una sola área ganglionar en 56 pacientes (86%) y en dos regiones

Tabla I  
DISTRIBUCIÓN DE MM SEGÚN LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y CLASIFICACIÓN BRESLOW

Breslow Localización	0,5-7,5 mm	0,76-2 mm	2-4 mm	Total
Miembro inferior	0	15	12	27 (41,5%)
Pared Torácica	5	9	1	15 (23%)
Miembro Superior	0	6	4	10 (15%)
Pared Abdominal	0	5	0	5 (8%)
Región Lumbar	0	3	1	4 (6%)
Axilar	0	1	0	1 (1,5%)
Cabeza y cuello	0	2	1	3 (5%)
Total	5	41	19	65

**Tabla II**  
TÉCNICA UTILIZADA PARA LA IDENTIFICACIÓN DEL  
GANGLIO CENTINELA

Técnica	N.º pacientes	GC Localizados	GC No Localizados
Colorante	9	8 (89%)	1 (11%)
Combinada	56	55 (98%)	1 (2%)
Total	65	63 (97%)	2 (3%)

ganglionares en 9 (14%), encontrándose la lesión primaria en pared torácica en tres casos (captación axilar bilateral), región lumbar en 4 pacientes (2 con captación axilar bilateral y 2 en ambas regiones inguinales), 1 paciente en miembro inferior (captación en hueco poplíteo e inguinal) y 1 paciente en región cervical (captación en celda parotídea y en fosa supraclavicular).

El estudio dinámico localizó el ganglio centinela en los primeros 15 min de la exploración en 38 de los 65 pacientes (58,5%) e identificó el canal de drenaje linfático desde el punto de inyección hacia el ganglio en todos los casos.

El colorante se utilizó en los 65 pacientes y el GC se tiñó de azul en 55 (Sensibilidad: 85%).

De los 9 casos en los que solo se utilizó el colorante, el GC se localizó en 8 (89%), habiendo uno en que no hubo tinción ganglionar. En los 56 enfermos en que se utilizó la técnica combinada, el GC se detectó en 55 (Sensibilidad: 98%). Globalmente, el GC se localizó en 63 de los 65 pacientes (97%) (tabla II).

El número total de GC extirpados fue de 112 (media de dos por paciente); 63 en región inguinal, 45 en zona axilar, dos de localización cervical, uno en región parotídea y uno en fosa supraclavicular, estando 8 GC infiltrados (12%), correspondientes a 8 enfermos, a los que se completó la linfadenectomía; en 6 (75%) de estos, el GC fue el único afecto. Los otros dos pacientes presentaron infiltrados uno y dos ganglios no centinelas respectivamente.

El GC fue histopatológicamente negativo en 55 pacientes, de los cuales, se realizó LDC en siete por control de la técnica, no hallando infiltración en ningún caso en los NNC. En los 48 pacientes intervenidos posteriormente, no se completó la linfadenectomía al ser el GC histopatológicamente negativo.

El seguimiento posterior de estos 55 enfermos, con GC histopatológicamente negativo, durante un período medio de un año, no mostró enfermedad recurrente regional ganglionar, presentando una especificidad del 100%.

Se localizó el GC en dos pacientes; se realizó linfadenectomía completa en uno de ellos, siendo todos los ganglios histopatológicamente negativos. En el otro caso, no se realizó LDC por indefinición del área de drenaje linfático (tabla III).

## DISCUSIÓN

Existe controversia en cuanto al papel de la linfadenectomía profiláctica en pacientes con MM en estadios I y II, puesto que se ha demostrado que en estos casos, solamente el 20% presentan micrometástasis de su tumor primario, condicionando una morbilidad a un 80% que no tendrían afectación ganglionar. Según diferentes estudios randomizados<sup>9-11</sup> tampoco se ha podido apreciar que esta intervención mejore la supervivencia en estos pacientes. Cacinelli N (WHO MN programe) compara la supervivencia en enfermos con MM de tronco tratados con linfadenectomía profiláctica, es decir, disección ganglionar inmediata, vs linfadenectomía terapéutica, realizada en el momento en que existe evidencia de enfermedad ganglionar. Los resultados muestran diferencias significativas al comparar la supervivencia de los pacientes que tenían micrometástasis en la disección profiláctica (48,2% a 5 años) frente a los que se realizó la linfadenectomía cuando ya había evidencia de enfermedad ganglionar (26,6%)<sup>12</sup>.

Todo ello, ha condicionado la aparición de nuevos métodos menos invasivos como la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela. Esta técnica fue descrita por Morton que demostró que el drenaje linfático de un MM primario podía predecirse intraoperatoriamente<sup>13,14</sup>, mediante la inyección

**Tabla III**  
RESULTADOS GLOBALES. TÉCNICA QUIRÚRGICA  
UTILIZADA

	N.º Pacientes	LC	No LC	NGC+
GC?	2	1	1	0
GC+	8	8	—	2
GC-	55	7	48	0
Total	65	16	49	2

GC?: Ganglio centinela no localizado.

GC+: Ganglio centinela con infiltración metastásica.

GC-: Ganglio centinela sin afectación tumoral.

NGC+: Ganglio no centinela metastásico.

LC: Linfadenectomía completa.

No LC: No se realiza linfadenectomía completa.



FIG. 1.—Hipercaptación del radiofármaco correspondiente a los puntos de inyección realizados alrededor de la cicatriz, tras cirugía, de una lesión malar derecha, correspondiente a un MM de riesgo intermedio, con drenaje linfático predominante homolateral, observándose vía linfática y GC.

perilesional de un colorante vital y posterior visualización y extirpación de los ganglios teñidos, usando éste como método menos invasivo que la linfadenectomía convencional (LDC).

Distintos procedimientos se han utilizado para identificar el GC; Krag<sup>15,16</sup> en 1993 usó una sonda de detección de rayos gamma, tras la inyección peritumoral de <sup>99m</sup>Tc-sulfuro coloidal, Giuliano<sup>17</sup> en 1994 aplicó el uso intraoperatorio del colorante azul vital y Albertini y cols.<sup>18</sup> combinó ambos métodos.

La técnica del GC es considerada en la literatura, como un indicador de la presencia de afectación ganglionar regional<sup>19,20</sup>, evitando la morbilidad que puede ocasionar la LDC, al reservar ésta para aquellos casos en que el GC esté histológicamente afecto.

En nuestra serie, la linfogammagrafía preoperatoria, mostró una sensibilidad y especificidad del 100%, similar a la de otros estudios<sup>21</sup>, donde las cifras de especificidad de la técnica son del 97,3%; en el presente trabajo los valores de especificidad son superiores (100%), si bien hay que considerar que el período de seguimiento medio fue de un año, inferior al de otros

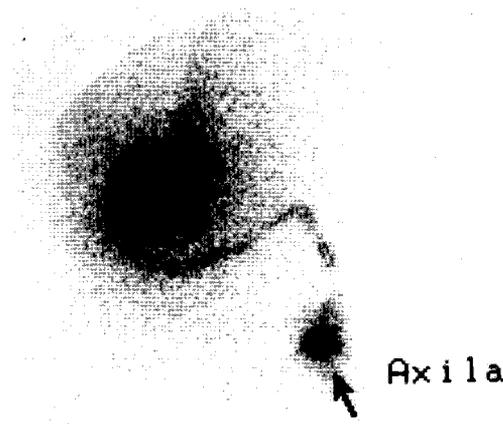


FIG. 2.—Puntos de inyección periféricos a cicatriz de un MM estadio II, situado en zona inferior derecha de espalda, objetivándose en proyección lateral, el trayecto linfático y el GC a nivel de axila homolateral.

trabajos que presentan un período medio de dos años. La recurrencia regional ganglionar de un MM primario tras biopsia del ganglio centinela negativa, encontrada en diferentes estudios ha sido del 0,8 al 4,1%, durante este período de seguimiento<sup>19-23</sup>. Ello, puede representar un evento falso negativo o bien ser debido a la presencia de una metástasis de nueva aparición. Gershenwald<sup>24</sup> ha postulado algunos mecanismos que pueden explicar estos hallazgos, según este autor, los ganglios centinelas podrían no ser hallados intraoperatoriamente por error técnico quirúrgico o por alteración de las vías de drenaje linfático del tumor primario debido a infección, inflamación o a ambos, alrededor de la zona de biopsia o de escisión local. Otro motivo, podría ser que la metástasis regional ganglionar fuera motivada por una diseminación secundaria a una enfermedad oculta, clínicamente inaparente.

La linfogammagrafía preoperatoria describe la dirección efectiva de flujo linfático a lo largo de la ruta potencial de metastatización, pudiendo localizar más de una vía de drenaje; en nuestra serie se han encontrado nueve pacientes (16%) con MM cuya localización primaria ha sido: 7 en tronco (3 en pared to-

Pto. inyección



Axila



FIG. 3.—Proyección anterior del mismo paciente de la figura 2, apreciándose el punto de inyección y el GC axilar. No se visualiza el trayecto linfático al ser la lesión posterior. En ocasiones, es necesario efectuar varias proyecciones para identificar el trayecto de drenaje linfático.

rácica y 4 en región lumbar), 1 en región cervical y 1 en miembro inferior, que han presentando dos zonas diferentes de drenaje linfático tumoral; este dato observado en la literatura convierte a la linfogamagrafía preoperatoria en un requisito para la caracterización del patrón de drenaje linfático en pacientes con MM, especialmente cuando la localización del tumor primario se halla en cabeza y cuello o en tronco<sup>25-27</sup>. Esta información es de suma importancia, de cara a valorar el procedimiento quirúrgico a seguir.

Durante la intervención quirúrgica, el uso combinado de la sonda detectora y el colorante permitió identificar el GC en 55 de 56 pacientes, con una sensibilidad del 98%, ya que hubo un caso en que no hubo tinción por colorante y la sonda detectora no pudo identificar el GC debido a la localización axilar del mismo, interfiriendo en su detección la actividad de fondo de la dosis inyectada peritumoralmente.

Concluimos que la localización y biopsia dirigida del GC es una técnica de escasa morbilidad que permite conocer el patrón de drenaje linfático en estadios I y II del MM, modificando el procedimiento quirúrgico según el caso, pudiendo evitar linfadenectomías innecesarias.

Se precisa un período de seguimiento mayor para establecer la especificidad de la técnica.

## AGRADECIMIENTOS

A Amparo Mataix Pont, ATS del Servicio de Medicina Nuclear, por su inestimable colaboración en la realización de este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- González M, Espinosa J, Ordóñez A. Aspectos controvertidos en el melanoma cutáneo. En: Pérez G, Cortés H, Díaz E (eds.). *Controversias en Oncología II*. Barcelona: Doyma; 1993. p. 165-84.
- 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.
- Balch CM, Milton GW, Cascinelli N. Elective node dissection: pros and cons. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW. Et al, eds. *Cutaneous Melanoma*. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins; 1992. p. 345-64.
- Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- Gray HJ. Relation of the lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg* 1936;26:462-95.
- Cox KR, Hare WS, Bruce PT. Lymphography in melanoma. Correlation of radiology with pathology. *Cancer* 1966;19:637-47.
- Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991;214:637-41.
- Reintgen D, Cruse CW, Welks K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-67.
- Veronesi U, Adams J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Cáceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982;49:2420-30.
- Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc*; 1986;61:697-705.
- 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;224:255-66.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, Mackie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. *WHO Melanoma Programme. The Lancet* 1998;351:793-6.
- Morton DL, Wen DR, Wong J, Economom JS, Cagle IA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran AJ. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy of early-stage melanomas of head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751-6.
- Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130:654-8.

16. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-44.
17. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
18. Albertini JJ, Cruse CW, Rappaport D. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;2:217-24.
19. 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 (Abstract). Society of Surgical Oncology 50<sup>th</sup> Annual Cancer Symposium; 1997 Mar 20-23; Chicago, IL. Abstract book:18. Vol 351:793-6 March 14.
20. 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;5:255-60.
21. Lee LQ, Pu C, Wayne Cruse, Karen E Wells, Alan Cantor L, Frank Glass, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in patients with Melanoma of the Lower Extremity. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1999;104(4):964-9.
22. Ramnath EM, Kamath D, Brobeil A. Lymphatic mapping for melanoma. Long-term results of regional nodal sampling with radioguided surgery. *Cancer Control* 4; 1997. p. 483.
23. Stanley PL, Leong MD, Theodore A, Achtem BS, Fahim A, Habib MD, et al: Discordancy between clinical prediction vs Lymphoscintigraphy and intraoperative mapping of Sentinel Node Drainage of Primary Melanoma. *Arch Dermatol* 1999;135:1472-6.
24. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-60.
25. Leong SPL, Steinmetz I, Habib FA. Optimal selective sentinel node dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg* 1997;132:666.
26. Kelley MC, Ollilla DW, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14:283.
27. Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R, et al. Detección del ganglio centinela mediante linfogramagrafía y sonda de rayos gamma intraoperatoria en pacientes con melanoma maligno. Primeros resultados. *Rev Esp Med Nuclear* 1998;17:15-20.

# Ahora le gustará el doble

PROMOCIÓN  
**2X1**

Suscribase a una revista y le enviamos gratuitamente la colección completa del año anterior

91 402 12 12 - 93 253 02 00

MASSON  
EDITORIAL GARRICH

)\* (

IFAYAS