

Biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento del melanoma

José Francisco Noguera^a, Javier del Pozo^b, Luis Montsech^c, Julio Rifá^d, José Antonio Soro^e y Juan José Pujol^f

^aDoctor en Medicina y Cirugía. Servicio de Cirugía General. ^fDirector de Área Quirúrgica. Fundación Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ^bFEA de Servicio de Dermatología. ^cFEA de Servicio de Medicina Nuclear. ^dJefe del Servicio de Oncología. ^eJefe del Departamento de Cirugía. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Resumen

Introducción. El objetivo del presente estudio es valorar los resultados obtenidos con la aplicación de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en el tratamiento del melanoma.

Pacientes y método. Estudio clínico prospectivo. Se practicó BSGC a los melanomas primarios con espesor de Breslow mayor de 1 mm, o factores de mal pronóstico asociados. Desde marzo de 2000 a diciembre de 2001 se valoraron 53 melanomas.

Resultados. Se realizó BSGC en 37 casos, el 69,8% de los melanomas. Se obtuvieron 36 mapas linfáticos (97,3% de las gammagrafías efectuadas) y se practicaron 45 biopsias ganglionares, debido a que en 9 casos (25%) se obtuvo drenaje a dos territorios. Se obtuvieron metástasis en el ganglio centinela en tres pacientes (8,3%). En estos casos se realizó linfadenectomía regional, en dos de ellos se halló afección en el resto de la cadena, y en el tercer caso el centinela era el único ganglio afectado.

Conclusiones. El 8,3% de los pacientes a los que se detectó afección metastásica ganglionar se benefició del tratamiento complementario, lo que unido a la casi nula morbilidad hace que la BSGC sea una técnica que debería ser estandarizada en todos los centros donde sea realizable y que atiendan esta patología.

Palabras clave: Ganglio centinela. Melanoma. Biopsia ganglionar.

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN THE TREATMENT OF MELANOMA

Introduction. The aim of this study was to evaluate the results obtained with sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the treatment of melanoma.

Patients and method. We performed a prospective clinical study. SLNB was performed in all primary melanomas with a Breslow thickness of more than 1 mm or with associated factors indicating poor prognosis. From March 2000 to December 2001, 53 melanomas were evaluated.

Results. SLNB was performed in 37 patients and 69.8% of the melanomas. We obtained 36 lymphatic maps (97.3% of all lymphoscintigraphies) and 45 node biopsies because in 9 patients (25%) drainage in two lymphatic territories was obtained. Metastatic disease at the sentinel node was found in three patients (8.3%) who underwent regional lymphadenectomy; in two patients, tumoral involvement of the remaining lymph nodes was found while in the third, metastatic disease was found in the sentinel node only.

Conclusions. Because metastatic nodal involvement was detected in 8.3% of the patients, who benefited from adjuvant therapy, and because of the almost complete absence of morbidity, SLNB should become a standard technique in all centers where it can be performed and where melanomas are treated.

Key words: Sentinel node. Melanoma. Sentinel node biopsy.

Introducción

El melanoma ha visto aumentada su incidencia en los últimos años, se estima que hay en España alrededor de 10-12 casos por 100.000 habitantes/año. La tasa de mortalidad aumenta a un ritmo más lento que el de su incidencia, gracias a un diagnóstico más temprano y una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Los datos clí-

Correspondencia: Dr. J.F. Noguera Aguilar.
Avda. Antonio Maura, 91, 11. Pont D'Inca. 07009 Baleares.
Correo electrónico: drjfnoguera@hotmail.com
Aceptado para su publicación en agosto de 2002.

nicos que más orientan el diagnóstico del melanoma cuando se valora una lesión pigmentada son los cambios importantes en la coloración y la forma y la presencia de bordes irregulares.

El sistema tradicional de clasificación del melanoma en estadios está basado en la extensión de la enfermedad. El estadio I comprende lesiones localizadas sin extensión metastásica; el estadio II, las situaciones en que hay afección de los ganglios linfáticos regionales, y el estadio III cuando hay metástasis a distancia. Sin embargo, esta clasificación tiene poco valor pronóstico, sobre todo en el estadio I, que engloba un grupo muy heterogéneo de lesiones. Es por ello que se introdujeron los sistemas de microestadificación para subclasificar a los pacientes que se encuentran en estadio I¹.

En la actualidad el más utilizado de estos sistemas de microestadificación es el espesor de la lesión, la profundidad de invasión. Este sistema, propuesto por Breslow en 1970, mide el espesor de la lesión en milímetros desde la parte superior del estrato granuloso, o de la úlcera si existiera, hasta el nivel de infiltración tumoral más profundo². Es el factor pronóstico con mayor influencia en la tasa de supervivencia si se considera aisladamente, aunque en la práctica se considera juntamente con el grado de invasión de Clark³.

Pero no son los únicos parámetros que deben ser evaluados en el pronóstico de la lesión. Existen otros muchos factores a los que se debe atender, entre los que podemos destacar la actividad mitótica (ausente, baja si hay menos de 6 mitosis/mm² o alta si hay más de 6 mitosis)⁴; la respuesta inflamatoria, su ausencia en la base indica un peor pronóstico⁵; la ulceración, que se asocia a evolución desfavorable⁶, y la satelitosis microscópica⁷, cuya presencia influye negativamente en el pronóstico.

No obstante, uno de los factores con mayor valor predictivo y que puede condicionar la indicación de tratamiento adyuvante y de linfadenectomía regional es la afección ganglionar. La biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en la actualidad en el parámetro con mayor importancia en el pronóstico de la enfermedad. La linfogramagrafía prequirúrgica se usaría para identificar las cadenas de drenaje linfático y determinar cuál o cuáles son los ganglios centinela. La biopsia radiodirigida selectiva de los ganglios centinela se puede realizar mediante anestesia local o locorregional, y es factible llevarla a cabo en programas de cirugía mayor ambulatoria. La intervención, guiada por la sonda detectora de ⁹⁹Tc nanocoloide, es mínimamente invasiva y prácticamente exenta de complicaciones importantes. El resultado histológico del ganglio centinela informará del estado del resto de los ganglios de la cadena linfática regional, con un valor predictivo negativo del 99-100%, con el consiguiente ahorro de linfadenectomías regionales innecesarias. Con esta determinación se puede además adecuar el tratamiento adyuvante a los casos con ganglio centinela afectado, aquellos de verdadero mal pronóstico⁸⁻¹⁰.

El objetivo de este estudio era valorar los resultados obtenidos con la implementación de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela en el tratamiento del melanoma, aplicada sobre un protocolo previo en el que no se actuaba sobre las cadenas ganglionares si no existía adenopatía palpable o adenopatía metastásica confirmada.

Pacientes y método

En el estudio fueron incluidos todos los melanomas que se trataron en el Servicio de Cirugía General desde marzo de 2000 hasta diciembre de 2001, período de 22 meses. Los pacientes eran derivados desde los Servicios de Dermatología, Cirugía General y Oncología. Como único criterio de inclusión se consideró que tuvieran espesor de Breslow superior a 1 mm o menor de 1 mm con un factor de mal pronóstico asociado. Se consideraron factores de mal pronóstico la presencia de ulceración, satelitosis microscópica y actividad mitótica elevada. En todos los casos se había realizado estudio de extensión con radiología torácica y ecografía abdominal, que fueron normales en todos ellos. La adhesión de los pacientes al estudio tras informarles de los riesgos y beneficios fue del 100%.

Se analizó en este período a un total de 53 pacientes con melanoma. De ellos, 31 eran de sexo femenino (58,5%) y 22 eran varones. La mayoría de los melanomas estaba localizada en el tronco (45,7%), siguiéndole en importancia la localización en miembros inferiores (34,3%) y la de miembros superiores (14,3%). Se presentó un caso de melanoma frontal (1,9%) y otro de melanoma cutáneo metastásico de primario desconocido (1,9%). El espesor de Breslow dominante fue entre 1 y 4 mm (72%), seguido por el grupo de lesiones con Breslow menor de 1 mm (17%) y del grupo con Breslow mayor de 4 mm (11%).

De estos 53 pacientes se hizo biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) a 37, el 69,8% de los melanomas evaluados. De estos pacientes con BSGC, 20 (54,1%) eran de sexo femenino, y los 17 restantes, varones.

Al llegar a nuestro centro, a todos los pacientes se les había practicado una biopsia escisional de la lesión primitiva sin ampliación de márgenes. Todos los casos se incluyeron para realizar en el mismo acto quirúrgico BSGC y ampliación de márgenes de exéresis. Previamente a la intervención quirúrgica se efectuaba la linfogramagrafía preoperatoria (fig. 1), efectuada con inyección perilesional de ⁹⁹Tc nanocoloide, de 50 nm de diámetro medio. Tras la identificación de las cadenas de drenaje y del ganglio centinela, se procedía a la intervención quirúrgica, que era realizada entre 12 y 18 horas tras la inyección del radiocoloide (fig. 2). En todas las intervenciones se llevaba a cabo la BSGC y por separado de un ganglio contiguo de la cadena que se remitía como ganglio accesorio, se usó para ello una sonda de detección intraoperatoria manual (Navigator[®]). Se comprobaba la adecuada extirpación con la valoración de la actividad isotópica de la pieza y del fondo de la región linfática. Para finalizar la intervención se efectuaba la ampliación de los márgenes de la lesión primitiva.

Todos los casos fueron tratados por el mismo equipo médico, que estaba formado por dos cirujanos generales, un médico especialista en medicina nuclear y un oncólogo clínico; las piezas de exéresis fueron examinadas por el mismo anatomopatólogo mediante técnicas de inmunohistoquímica.

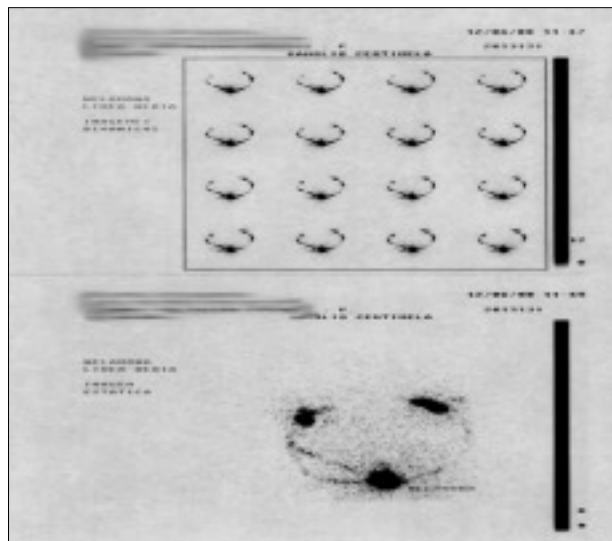


Fig. 1. Linfogramagrafía de melanoma primario en el tronco con mapa linfático que pone en evidencia el drenaje a ambas axilas.

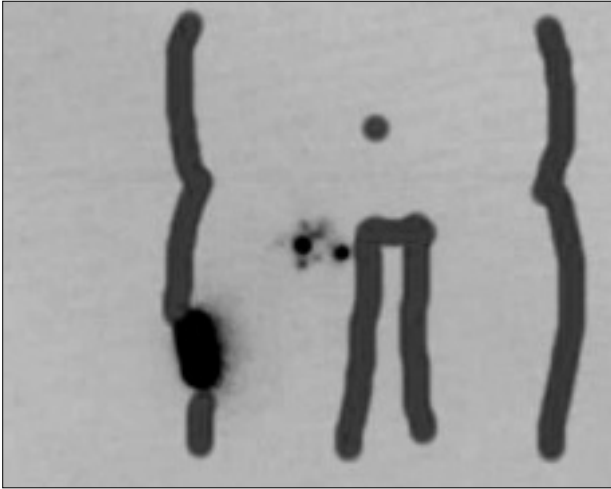


Fig. 2. Melanoma primario en el miembro inferior derecho con dos ganglios centinela inguinales homolaterales y varios ganglios accesorios adyacentes al centinela más externo.

Resultados

Se realizó BSGC a 37 pacientes con melanoma de los 53 evaluados, lo que supone el 69,8% de los casos de melanoma. Se obtuvieron 36 mapas linfáticos (97,3% de las gammagrafías realizadas), y fue imposible obtener el infograma preoperatorio en un caso de melanoma frontal.

Se practicaron 45 biopsias ganglionares, debido a que en 9 casos (25%) se obtuvo drenaje a dos territorios, cuyas localizaciones del melanoma fueron en el tronco y en la línea media, y en los drenajes combinados fueron bilaterales o combinación de drenaje axilar y supraclavicular homolateral.

En los casos en que no se realizó BSGC, se practicó ampliación simple de los márgenes de resección en 8 casos (15,1%) y linfadenectomía electiva por adenopatía palpable metastásica en los 8 restantes (15,1%).

Se halló metástasis en el ganglio centinela en tres pacientes (8,3%) de los 36 a quienes se pudo realizar el mapa linfático y la BSGC. En estos casos se efectuó linfadenectomía regional; en dos de ellos se encontró afección en el resto de la cadena, y en el tercer caso el centinela era el único ganglio afectado.

En cuanto al resultado de los ganglios remitidos como accesorios, fueron negativos en todos los casos de ganglio centinela negativo; fue negativo en el caso de ganglio centinela positivo y resto de la cadena negativo (centinela el único afectado), y fueron positivos en los otros dos casos en que el centinela fue positivo y existieron más ganglios positivos en la cadena al realizar la linfadenectomía (dos ganglios positivos más en un caso y tres en el siguiente).

En todos los casos en que la BSGC objetivó afección metastásica del ganglio centinela, la lesión primitiva tenía un espesor de Breslow de entre 1 y 4 mm y un nivel de Clark IV.

Para el tratamiento de la lesión primitiva se tuvo que realizar 5 injertos libres, 40 plastias cutáneas y 8 suturas directas.

Como complicaciones de la técnica quirúrgica aparecieron un seroma en el lecho de BSGC (2,7%, uno de 36) y dos hemorragias postoperatorias en pacientes anticoagulados en el lecho de la plastia cutánea (3,8%, dos de 53).

Discusión

La incidencia creciente del melanoma hace que la BSGC sea una técnica que debería estandarizarse en los centros que todavía no la posean y que atiendan esta patología. Ello se debe a la importancia de la técnica en la estadificación del melanoma, ya que el estado ganglionar es uno de los principales factores pronósticos, junto a los factores de la lesión primitiva, sobre todo el espesor de Breslow y la presencia de ulceración. Hay grupos de trabajo que incluso valoran la conveniencia o no de la realización de la BSGC a todos los melanomas, independientemente de su espesor, dada la existencia de un porcentaje no desdeñable de metástasis a distancia en melanomas considerados de muy bajo riesgo^{11,12}. El empleo de la técnica cuenta con las ventajas de la cirugía poco invasiva, por lo que es lógico que desplace a la linfadenectomía electiva o profiláctica y no es raro que vaya ampliando sus indicaciones en el futuro.

El porcentaje de positividad en los ganglios centinela extraídos no es alto, sino más bien bajo. En las series publicadas ronda alrededor del 10%¹³, y nosotros hemos obtenido un 8,3%. Este hecho no debe atribuirse al equipo médico, que se había formado en centros de reconocida experiencia, sino que debe de estar influido por una serie corta y por la imposibilidad de realizar técnicas histopatológicas para la detección de micrometástasis ganglionares.

La realización de la BSGC permite seleccionar mejor a los pacientes a los que se va administrar tratamiento adyuvante; esto es de vital importancia por varios motivos: el coste del tratamiento con interferón, la eficacia relativa de esta modalidad terapéutica y la incomodidad para el paciente. Con la realización de esta técnica se dispone de una información muy valiosa para adecuar el tratamiento en cada caso concreto, ya que permite hacer dos valoraciones: una con la obtención del ganglio centinela positivo, en la que ya se tiene constancia de una metástasis ganglionar para valorar la adyuvancia; la segunda valoración se establece cuando se efectúa la linfadenectomía en estos casos de positividad del ganglio centinela y se evalúa el resto de la cadena. En esta última situación se valora por segunda vez la información obtenida; o bien el centinela es el único afectado en la cadena, o bien existen varios ganglios en la cadena con afección metastásica. Además, en un futuro será posible encontrar otros subgrupos como aquellos ganglios centinela que son los únicos afectados en la cadena y que tienen una sola acumulación o nido metastásico, diferenciándolo de aquellos que tienen más nidos atípicos¹⁴. Todas estas consideraciones ayudan a la hora de indicar el tratamiento y seguimiento.

Existe una cuestión que genera controversias y opiniones encontradas: ¿es útil o conveniente extraer uno o varios ganglios accesorios? Es algo que nosotros venimos

haciendo desde el inicio de la técnica, pero que creemos no es necesario efectuar, dada la permanente negatividad cuando el ganglio centinela es negativo. En ningún caso hemos tenido positividad en un ganglio accesorio sin tenerla en el centinela, pero existen algunos autores que han comunicado algún caso. En nuestro centro lo hacemos porque nos sirve como guía para el control de calidad de la técnica y puede ser un indicador centinela de posibles alteraciones en el patrón de calidad óptima del proceso, aunque no por ello consideramos que sea recomendable estandarizarlo.

En cuanto a las complicaciones derivadas de la técnica, cabe destacar la baja morbilidad de ésta, con sólo un seroma de la herida quirúrgica en el hueco axilar que se reabsorbió sin necesidad de tratamiento.

El hecho de que a un 8,3% de los pacientes se le detectara afección metastásica ganglionar y que se beneficiara del tratamiento complementario, unido a la casi nula morbilidad, hace que la BSGC sea una técnica que debería implementarse en todos los centros donde sea realizable y que atiendan esta patología.

Bibliografía

1. Soong SJ. Characteristics of melanoma that predict the risk of metastasis. In: Constanzi JJ, editor. *Malignant melanoma I*. Vol 9. The Hague: Martines Nijhoff, 1983; p. 117-50.
2. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasión in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
3. Ronan SG, Han MC, Das Gupta TK. Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *Semin Oncol* 1988;15:565-88.
4. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D IV, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-904.
5. Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma. A distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer* 1978;42:2288-92.
6. Shaw HM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, McCarthy WH. Prognostic histopathological factors in malignant melanoma. *Pathology* 1985;17:271-4.
7. Harist TJ, Rigel DS, Day CL, Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR, et al. Microscopic satellites are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53:2183-7.
8. Sugranes G, Vidal-Sicart S, Piulachs J, Bombuy E, Pons F, Castel T, et al. Gamma-detecting probe used intraoperatively to locate the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Eur J Surg* 2001;167:581-6.
9. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present, and future. *Ann Surg Oncol* 2001;8:22S-8.
10. Tremblay F, Louffi A, Shibata H, Meterissian S. Sentinel lymph-node biopsy for melanoma of the trunk and extremities: the McGill experience. *Can J Surg* 2001;44:428-31.
11. Dijkstra B, Hill A, Kelly L, Prendegast M, McDermott E, O'Donnell M, et al. The value of sentinel node mapping for staging melanoma. *Ir Med J* 2001;94:210-2.
12. Russell-Jones R, Acland K. Sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:463-8.
13. Piñero A, Martínez J, Nicolás F, Martínez E, Canteras M, Rodríguez JM, et al. Sentinel node biopsy in melanoma using preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative handheld gamma probe. *Med Clin (Barc)* 2001;117:481-6.
14. Cascinelli N, Clemente C, Bilfulco C, Tragni G, Morabito A, Santinami M, et al. Do patients with tumor-positive sentinel nodes constitute a homogeneous group? *Ann Surg Oncol* 2001;8 (Suppl 9):35S-7S.