

UTILIDAD DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA DINÁMICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE PENE

J.M. BENEJAM GUAL*, R. GARCÍA-MIRALLES GRÁVALOS*, F. HIDALGO PARDO*, D. MUÑOZ VÉLEZ*, D. HELLÍN HELLÍN**, J. LAGO RODRÍGUEZ***

Sección de Urología. *Servicio de Cirugía General. Fundación Hospital de Manacor. Manacor. Mallorca.
**Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Femeina. Palma de Mallorca. Baleares.*

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de pene. Ganglio centinela. Linfagammagrafía. Linfadenectomía.

KEY WORDS:

Carcinoma of the penis. Sentinel node. Lymphogammagraphy. Lymphadenectomy.

Actas Urol Esp. 25 (6): 409-414, 2001

RESUMEN

OBJETIVO: Explicar y analizar, cuándo y cómo realizar la nueva técnica de estadiaje utilizada en los pacientes con carcinoma escamoso de pene, mediante el procedimiento de biopsia dinámica del ganglio centinela.

MATERIAL Y MÉTODOS: Exponemos la aplicación de la técnica de biopsia dinámica de ganglio centinela en un paciente de 40 años, diagnosticado de carcinoma escamoso de pene. Mediante combinación de la visualización linfática preoperatoria mediante linfogammagrafía, con la detección intraoperatoria con sonda gamma, se logra detectar e identificar el ganglio centinela.

CONCLUSIONES: Consideramos la biopsia dinámica del ganglio centinela, por el patrón individual de drenaje linfático, como una nueva exploración aplicable de Medicina Nuclear. Se trata de una técnica de gran utilidad en la detección precoz de diseminación, permitiendo la identificación de pacientes con afectación linfática, clínicamente inadvertida, que puedan y deban ser subsidiarios de disección regional linfática.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To explain and analyse when and how to use the new staging technique used in patients with squamous carcinoma of the penis, through the procedure of dynamic biopsy of the sentinel lymph node.

PATIENTS AND METHODS: We demonstrate the technical application of the dynamic biopsy of the sentinel lymph node, in a 40-year-old patient, diagnosed as suffering from squamous carcinoma of the penis.

We use preoperative lymphatic visualization through lymphogammagraphy, together with intraoperative detection through gamma scanning, in order to detect and identify the sentinel lymph node.

CONCLUSIONS: We consider the dynamic biopsy of the sentinel node by the individual pattern of the lymphatic drainage as a new applicable Nuclear Medicina technique. It is an extremely useful technique in order to achieve early dissemination, by allowing us to identify patients with sub-clinic lymphatic spread, who will be candidates to regional lymphatic dissection.

Uno de los puntos de perpetua controversia en el campo de la cirugía oncológica urológica sigue siendo la realización de la disección linfática regional en pacientes con carcinoma escamoso de pene; con enfermedad clínicamente inadvertida, es decir, con palpación inguinal negativa. Se discute repetidamente en que casos realizar la misma y cuando realizar ésta, así como los límites de la disección.

La disección linfática inguinal precoz o linfadenectomía profiláctica, preferiblemente antes de que la invasión inguinal sea detectable, condicionaría un tratamiento sobredimensionado e innecesario en un alto número de pacientes con ausencia de metástasis en el estudio anatomopatológico posterior, siendo sometidos a una cirugía no exenta de complicaciones ni secuelas. Precisamente ese alto número de complicaciones post-quirúrgicas (linfedema, necrosis, flebitis, edema crónico escrotal o infecciones de la herida quirúrgica) es uno de los obstáculos para la no generalización de la realización de la misma en todos aquellos que presentan carcinoma de pene.

Múltiples estudios se han realizado para identificar a aquellos grupos de pacientes con carcinoma de pene con palpación inguinal negativa, con alto riesgo de padecer metástasis oculta.

Todo ello nos lleva a buscar y establecer mejores métodos o procedimientos para disminuir el número de innecesarias disecciones linfáticas para la búsqueda de metástasis ocultas.

Ya en 1977, Cabanas¹ investigó la existencia del llamado Ganglio centinela, definiéndolo como el ganglio específico de primera localización metastática.

El concepto del ganglio linfático centinela se basa en la idea de Halsted de la diseminación secuencial. Esta hipótesis concibe que un tumor maligno primario drena inicialmente hacia un ganglio linfático particular ubicado en el grupo ganglionar regional. Cuando se produce la diseminación las células tumorales alcanzarían primeramente este ganglio linfático al estar situado en la trayectoria de la vía linfática. Este ganglio linfático primario es el ganglio centinela. El hallazgo de células tumorales en ese ganglio indicaría la necesidad de disección linfática así como la ausencia de afectación tumoral obviaría la misma.

Basándose en la realización de linfangiografía, realizada vía linfáticos dorsales del pene, Cabanas identificó como ganglio centinela el localizado adyacente a la vena epigástrica superficial. Tras un periodo inicial de entusiasmo con el procedimiento, varios autores describieron el hallazgo de resultados falsos negativos debido entre otros a la dificultad técnica para identificar el ganglio centinela.

Más recientemente Morton², fue más allá en el concepto de ganglio centinela en los pacientes con melanoma, teniendo en cuenta los distintos patrones de drenaje linfático. Para ello se realiza un mapeo linfático por linfogammagrafía previa a la intervención quirúrgica, así como la identificación con sonda gamma intraoperatoria del llamado ganglio centinela dinámico.

Horenblas³ ha descrito recientemente la aplicación de esta nueva técnica de estadiaje en pacientes con Carcinoma escamoso de Pene, para la detección de metástasis ocultas.

Presentamos y describimos nuestra experiencia inicial con dicha técnica.

CASO CLÍNICO

1. Caso clínico

Paciente varón de 40 años de edad; sin antecedentes personales de interés salvo traumatismo abierto en área suprapúbica en la infancia.

Consultó por fimosis esclerosa marcada de años de evolución, sin lograr explorar el glande en la primera consulta por la fimosis marcada mencionada.

Se realizó, bajo anestesia local, Circuncisión que nos permitió explorar el glande hallando una lesión escleroatrófica de glande que se biopsió; con diagnóstico anatomopatológico posterior de liquen escleroatrófico con áreas de angioqueratoma.

El paciente presentó una evolución tórpida de la lesión cutánea del glande, acudiendo a nueva revisión y hallando en la exploración física una lesión indurada, situada en área balanoprepucial de 2 centímetros de diámetro, por lo que se decidió Biopsia iterativa de la misma; con diagnóstico histológico de Carcinoma escamoso de Pene.

En la exploración inguinal no se encontraron adenomegalias.

Se realizó estudio preoperatorio siendo el mismo normal.

Se completó el estudio con Tomografía Computerizada Abdomino-pelviana preoperatoria sin hallazgos de interés.

Ante el diagnóstico de Carcinoma escamoso de Pene sin afectación linfática clínica aparente, se indicó Penectomía parcial así como realización del procedimiento del ganglio centinela dinámico.

El curso postoperatorio transcurrió sin incidencia alguna.

El estudio anatomopatológico definitivo determinó la existencia de un carcinoma escamoso infiltrante de pene moderadamente diferenciado de un diámetro máximo de 3,5 centímetros y 0,5 cm. de grosor con bordes libres de resección, de localización balanoprepucial con infiltración del cuerpo esponjoso (pT2), sin carcinoma in situ asociado ni afectación vascular. No se halló infiltración neoplásica en el ganglio centinela primario ni en el secundario.

El curso postoperatorio transcurrió sin incidencia alguna.

Hasta el momento, tras 9 meses, el paciente permanece asintomático sin evidencia clínica de recidiva local ni afectación linfática inguinal.

2. Técnica de exploración del ganglio centinela dinámico

Dicho procedimiento consta de 2 fases, una primera de estudio gammagráfico y una fase posterior de procedimiento intraquirúrgico.

La primera fase se realizó el mismo día de la intervención quirúrgica, 6 horas antes.

Se inyectó 74 MBq. de Nanocoll marcado con Tecnecio-99m, en un volumen de 2 ml., mediante 4 inyecciones peritumorales. Al estar el tumor en la zona balano-prepucial, tres inyecciones fueron subcutáneas y una submucosa. Inmediatamente se realizó un estudio dinámico secuencial (imágenes de 1 segundo durante 3 minutos) en una gamma-cámara Genesys (ADAC) de campo grande rectangular, con un colimador paralelo de alta resolución. Al terminar esta fase se siguieron tomando imágenes estáticas (Formato 128 x 128 x 16) de la zona pélvica, habiendo tapado el glande con una funda de plomo y marcando los contornos de la zona con un puntero radiactivo para facilitar la localización de

estructuras. El estudio se dio por concluido al localizar uno o varios puntos de radiación estable que se interpretaron como captación del ganglio centinela (el primero que recibe la radiación) y ganglios secundarios los demás. A partir de ese momento, con el puntero radiactivo, se procedió a la localización cutánea que cubre el ganglio centinela y se marcó ese punto con un rotulador permanente.

La segunda fase, procedimiento intraquirúrgico, se realizó a las seis horas de la fase anterior; procediendo tras la penectomía parcial, a la localización y extirpación del ganglio/s centinela. Para ello, se utilizó una sonda portátil EURO-PROBE con cápsula de CdTe y ventana de energía entre 120 y 160 KeV, con selección de umbral por encima del 25%. Para evaluar la radiación detectada, sólo utilizamos los impulsos sonoros que emite el equipo. El nivel de impulsos había sido previamente calibrado para ser interpretado por personal adiestrado a tal efecto. Dicha sonda, cubierta por una funda estéril se pasó sobre la piel del paciente para confirmar la localización del ganglio.

Una vez abierta la piel, se volvió a introducir en la herida quirúrgica para marcar la dirección en la que se encontraba el ganglio (Fig. 1). Cuando se localizó visualmente, se fijó con unas pinzas y se puso la sonda encima y a los lados de manera que se pudiera confirmar que era el foco radiactivo. Una vez confirmado, se procedió a su extirpación e identificación para estudio anatomopatológico.

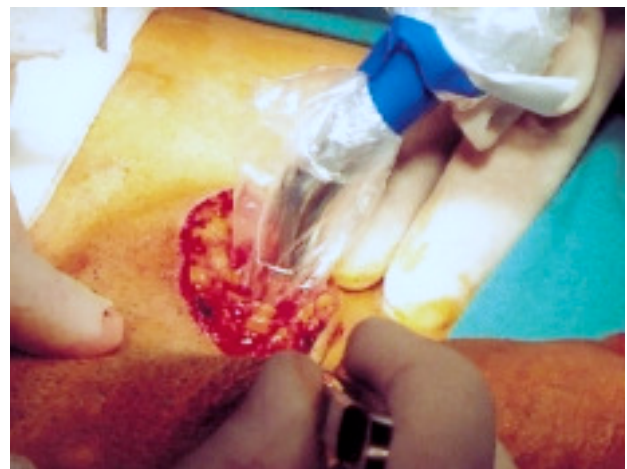


FIGURA 1

Una vez extirpado este ganglio, nuevamente se pasó la sonda en la abertura quirúrgica para confirmar que no quedaran otros focos de radiación. En el caso de que hubiese hallado otro foco, situación que se dio en nuestro caso, se procede a su extirpación e identificación como ganglio centinela secundario. Por último se volvió a pasar la sonda para la confirmación de que no quedarán más focos de radiación.

DISCUSIÓN

La presencia o ausencia de metástasis linfática en los pacientes con carcinoma escamoso de pene es uno de los factores de más importante pronóstico, siendo sin duda la linfadenectomía, dentro de los aspectos relacionados con el tratamiento de dichos pacientes, el de mayor controversia generada.

La controversia permanece sobre todo en aquellos pacientes con afectación linfática clínicamente indetectable, cuestionándose últimamente por algunos autores las conductas expectantes^{4,5}, dada la limitada correlación clinicohistológica⁶.

Se ha demostrado en algunas series la obtención de mejores tasas de supervivencia en pacientes en los que se ha realizado linfadenectomía profiláctica, a expensas de tasas de morbilidad más elevadas en esos pacientes⁷.

Por estos motivos, y dado que sólo entre el 30 y 50% de todos los pacientes desarrollarán metástasis ganglionares en el transcurso de la enfermedad, no se recomienda la linfadenectomía profiláctica de rutina.

Los resultados obtenidos con la linfadenectomía secundaria en pacientes que presentan metástasis ganglionares durante el seguimiento de la enfermedad es generalmente pobre⁸, factor que determina la necesidad e importancia de una correcta selección de los pacientes con alto riesgo de diseminación metastática ganglionar.

Varios han sido los estudios publicados sobre los factores pronósticos que permitan predecir la afectación de los ganglios linfáticos, entre ellos cabe destacar Pizzocaro⁹, que describe la aparición de metástasis ganglionares en sólo el 16,5% de los tumores T1 bien diferenciados frente al 55% de los T1 moderadamente o pobremente diferenciados. Villavicencio¹⁰ describe el hallazgo

de adenopatías positivas en el 0%, 38%, y 80% de los tumores con grados I, II, y III respectivamente. En otras series recientes como en las publicadas por Solsona¹¹ y Sánchez Merino¹² se confirman dichos resultados.

Otro factor pronóstico estudiado y valorado, además del grado patológico y estadio, ha sido el patrón morfológico de crecimiento, definido por Cubilla¹³, hallándose por distintos autores^{10,14} un mayor porcentaje de afectación ganglionar en los pacientes con carcinoma de pene con patrón de crecimiento vertical, de hasta un 70%¹¹ recomendándose en ese grupo de pacientes la linfadenectomía profiláctica.

Con el objetivo de limitar la morbilidad de la linfadenectomía, Cabanas¹ desarrolló el concepto del ganglio centinela, para solventar la controversia en los pacientes sin afectación linfática aparente clínicamente. El procedimiento original estaba basado en la identificación del ganglio linfático específico, localizado tras linfangiografía de los linfáticos dorsales penianos, sin considerar los patrones individuales de drenaje linfático de cada tumor. Se consideraba como ganglio centinela el localizado entre los ganglios linfáticos superficiales a nivel superiomedial de la unión safenofemoral.

Este concepto fue adoptado con escepticismo dado el alto número de resultados falsos negativos hallados por distintos autores¹⁵⁻¹⁸.

Se han descrito modificaciones del concepto original propuesto por Cabanas, como la descrita por Pettaway⁷ que consistía en la disección de todos los ganglios linfáticos mediales a la unión safenofemoral, entre la vena epigástrica superficial y el ligamento inguinal, obteniendo incluso con esta técnica más extensa, una tasa de falsos negativos del 25%.

Morton y colaboradores² han sido los pioneros en la descripción del procedimiento dinámico del ganglio centinela, siendo aplicado inicialmente en pacientes con Melanoma, teniendo en cuenta el patrón específico de drenaje linfático de cada individuo y asumiendo el concepto de diseminación secuencial. Se definió como ganglio o ganglio centinelas a aquellos en los que se visualizaba la vía linfática aferente. En lo que se refiere a los procedimientos de detección del ganglio centinela, la linfogammagrafía, siguiendo el concepto teórico

del ganglio centinela, debe orientarse a la identificación del primer ganglio linfático en recibir drenaje desde el sitio de la inyección en /o alrededor del tumor primario. Se considera el primer ganglio linfático en aparecer y la visualización de vías linfáticas aferentes desde el tumor hasta este nódulo hipercaptante como los dos mayores criterios de identificación del ganglio centinela. La linfogammagrafia puede ser únicamente conclusiva cuando uno o los dos aspectos son visualizados.

En el caso de la linfogammagrafia cutánea para el cáncer de pene se realiza un estudio dinámico durante los primeros 20 minutos, comenzando directamente después de la administración intradérmica alrededor del tumor, seguido por imágenes planares estáticas a los 30 minutos y dos horas para determinar e identificar el ganglio centinela dinámico¹⁹.

Morton y colaboradores² también inyectaban a nivel intradérmico azul patente o colorante vital en el área del melanoma e identificaban el "ganglio azul". Identificaron con esta técnica el ganglio centinela en un 82% de los casos, con una tasa de falsos negativos menor del 1%.

La linfogammagrafia preoperatoria y el uso de la sonda gamma intraoperatoria mejoraron la capacidad de identificación del ganglio centinela en más del 95%²⁰, que usando tan sólo la inyección intradérmica de azul patente alrededor del área del melanoma.

Tras los favorables resultados obtenidos con dicho procedimiento en los pacientes con melanoma, el concepto del ganglio centinela dinámico está siendo actualmente utilizado en pacientes con neoplasias de otra estirpe como en Cáncer pulmonar²¹, Carcinoma de Vulva²² así como en pacientes con carcinoma escamoso o melanoma de pene^{3,23}.

Nosotros hemos seguido la técnica descrita por Horenblas, salvo la inyección de tinta azul intradérmica. Horenblas ha localizado 125 ganglios centinelas en 107 regiones inguinales, en su serie de 55 pacientes. La localización y exéresis de los ganglios inicialmente visualizados fue exitosa en 36 de los 55 pacientes. Del total de ganglios centinelas hallados; 93 (74%) fueron identificados con la sonda gamma intraoperatoria y la tinta azul y 33 (26%) fueron localizados tan sólo con la sonda, sin tinta azul detectable en los linfáticos.

Durante el seguimiento de la serie, tan sólo 3 pacientes han desarrollado metástasis inguinal tras estudio con ganglio centinela negativo previo. Revisando histopatológicamente los ganglios detectaron por inmunohistoquímica la existencia de metástasis en uno de los ganglios centinela informados inicialmente como libres de tumor, por lo que aconseja realizar dicho estudio usando anticuerpos anti-parakeratin y CAM 5.2 a todos los ganglios extirpados. Ha descrito como posibles razones de fallo; la inyección inadecuada del trazador radiactivo a nivel intradérmico o por stop en el drenaje linfático, que podría condicionar ser considerado como ganglio centinela otro ganglio. Aconseja ante esta pequeña posibilidad la necesidad de un seguimiento estricto, como se realiza por otra parte en muchos grupos, en los pacientes sin afectación clínica inguinal evidente en el momento del diagnóstico.

Como ya hemos comentado anteriormente recientemente varias publicaciones han confirmado la importancia del grado patológico⁵ y el estadio^{8,11,12} del tumor primario como claves predictivas de riesgo para desarrollar metástasis linfáticas, indicando realización de linfadenectomía según el estadio y grado del tumor, motivo por el cual puede ser criticado el trabajo de Horenblas, al no considerar ni discriminar los pacientes tributarios de estadiaje con esta nueva técnica, según su estadio y grado patológico.

De todos modos, es común y generalizada, como ha sido destacada últimamente por diversos autores^{24,25} la opinión de la necesidad de ser restrictivos en la realización de linfadenectomía profiláctica debido a las complicaciones acaecidas con la misma, siendo de gran utilidad, técnicas como la relatada por Horenblas que hemos reproducido en nuestro servicio recientemente.

CONCLUSIONES

La técnica de biopsia modificada del ganglio centinela o ganglio centinela dinámico es una técnica fácilmente reproducible a la par que sencilla, motivo por el cual permitiría la generalización de la misma. Es una técnica de estadiaje eficaz sin complicaciones importantes asociadas a la misma, que está siendo utilizada de manera más sistémica y generalizada en otros tumores (melanoma, cáncer pulmonar, vulva) con resultados prometedores.

Debido a ser la afectación linfática la clave del pronóstico en los pacientes con carcinoma de pene, la linfadenectomía es y será, posiblemente, punto de controversia, pero sin duda es esperanzador la aparición de esta técnica para mejorar en la selección de los pacientes tributarios a la realización de Linfadenectomía.

Consideramos que en espera de resultados más definitivos esta técnica se debe reservar en pacientes sin, por supuesto, sospecha clínica de afectación linfática y de bajo estadio y grado patológico.

REFERENCIAS

- CABANAS RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; **39**: 456-466.
- MORTON DL, WEN DR, WONG JH et al.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1994; **127**: 392-400.
- HORENBLAS S, JANSEN L, MIENHARDT W, HOEFNAGEL CA, JONG D, NIEWEG O: Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000; **163** (1): 100-109.
- FRALEY EE, ZHANG G, MANIVEL C, NIEHANS GA: The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989; **142**: 1.478-1.482.
- Mc DOGAL WS: Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995; **154**: 1.364-1.366.
- PETTAWAY CA, PISTERS LL, DINNEY CPN et al.: Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995; **154**: 1.999-2.003.
- ORNELLAS AA, SEIXAS AL, MAROTA A, WISNESCKY A, CAMPOS F, MORALES JR: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994; **151**: 1.244-1.249.
- HORENBLAS S, VAN TINTEREN H: Squamous cell carcinoma of the penis IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol* 1994; **151**: 1.239-1.244.
- PIZZOCARO G, PIVA L, BANDIERAMONTE G et al.: Actualización en el tratamiento del carcinoma de pene. *Eur Urol* 1998 (Ed. Española); **5**: 273-301.
- VILLAVICENCIO H, RUBIO BRIONES J, REGALADO R et al.: Grado, estadio local y patrón de crecimiento como factores pronósticos en el carcinoma de pene. *Eur Urol* 1999 (Ed. Española); **6**: 144-149.
- SOLSONA E, IBORRA I, RICOS JV et al.: Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; **22**: 115-118.
- SÁNCHEZ MERINO JM, PARRA MUNTANER L, JIMÉNEZ RODRÍGUEZ M, VALERDIZ CASASOLA S, MONSALVE RODRÍGUEZ M, GRACIA ALONSO J: Carcinoma epidermoide de pene. *Arch Esp Urol* 2000; **53** (9): 199-208.
- CUBILLA AL, BARRETO J, CABALLERO C et al.: Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis: a prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; **17**: 753-759.
- LOPES A, HIDALGO G, KOWALSKI L et al.: Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996; **156**: 1.637-1.642.
- PERINETTI EP, CRANE DB, CATALONA WJ: Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J Urol* 1980; **124**: 734-739.
- FOWLER JE Jr.: Sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. *Urology* 1984; **23**: 352-358.
- WESPES E, SIMON J, SCHULMAN CC: Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma. *Urology* 1986; **28**: 278-283.
- FOSSA SD, HALL KS, JOHANNESSEN NB et al.: Cancer of the penis, experience at the Norwegian Radium Hospital. *Eur Urol* 1987; **13**: 372-378.
- VALDES OLMOS RA, JANSEN L, MULLER SH, HOEFNAGEL CA, NIEWEG O: Aportación de la Medicina Nuclear al estudio del drenaje linfático y la identificación del ganglio linfático centinela en Oncología. *Rev Esp Med Nuclear* 1999; **18**: 111-121.
- THOMPSON JF, Mc CARTHY WH, BOSCH CM et al.: Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; **5**: 255-259.
- GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM et al.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; **220**: 391-395.
- LEVENBACK C, BURKE TW, MORRIS M et al.: Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995; **59**: 216-231.
- HAN K, BROGLE BN, GOYDOS J, PERROTTI M, CUMMINGS KB, WEISS RE: Lymphatic mapping and intraoperative lymphoscintigraphy for identifying the sentinel node in penile tumors. *Urology* 2000; **55**,4: 582-585.
- CRUZ GUERRA NA, ALLONA ALMAGRO A, CLEMENTE RAMOS L, LINARES QUEVEDO A, BRIONES MARDONES A, ESCUDERO BARRILERO A: Linfadenectomía en el carcinoma escamoso de pene: revisión de nuestra serie. *Actas Urol Esp* 2000; **24** (9): 709-714.
- BAÑÓN PÉREZ VJ, NICOLÁS TORRALBA JA, VALDEVIRA NADAL P et al.: Neoplasias Malignas del Pene. *Actas Urol Esp* 2000; **24** (8): 652-658.

Dr. J.M. Benejam Gual
C/ Joan Cortada, 6 – 4º B
07013 Palma de Mallorca (Baleares)

(Trabajo recibido el 14 Febrero de 2001)