

## Artículo original

# Ganglio centinela. Nuevo concepto en el manejo del melanoma maligno cutáneo

Blanca Carlos Ortega,<sup>1</sup> Fernando Gómez Acosta,<sup>2</sup> Fernando Montes de Oca Monroy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, IMSS, <sup>2</sup> Jefe del Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza, IMSS.

## Resumen

El tratamiento quirúrgico de pacientes con melanoma se ha revolucionado con el advenimiento del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela. Este procedimiento se lleva a cabo mediante la inyección de un marcador en el sitio del melanoma primario antes de su extirpación, el marcador llega vía linfática hasta el primer ganglio de drenaje o nodo centinela. El nodo es removido y evaluado para descartar la presencia de metástasis de melanoma. En este sentido, los pacientes serán seleccionados para una linfadenectomía regional. Además, la exactitud y mínima morbilidad de esta técnica permite identificar aquellos pacientes que serán beneficiados con terapia adyuvante. Nosotros reportamos los resultados obtenidos de un estudio clínico preliminar con este nuevo procedimiento.

**Palabras clave:** *Mapeo linfático, ganglio centinela, melanoma maligno.*

## Summary

The surgical treatment of patients with cutaneous melanoma has been revolutionized by the development of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. This procedure involves injecting a tracer at the site of the primary melanoma (before excision); the tracer leads to the first draining or sentinel lymph node. The node is removed and evaluated for the presence of metastatic melanoma. Patients, who are most likely to benefit from regional lymphadenectomy or from adjuvant therapy, are so selected: We report the results of a clinical study using this procedure.

**Key words:** *Malignant melanoma, lymphatic mapping, sentinel lymph node.*

## Introducción

La epidemiología del melanoma maligno cutáneo se ha visto dominada por un continuo incremento en su incidencia a par-

tir de los años treinta en casi todo el mundo, de tal manera que para el próximo siglo se estima, habrá un caso por cada 75 habitantes.<sup>1,2</sup> Australia, el país que tiene la mayor incidencia y el Norte de Europa han logrado su estabilización quizás por las campañas de educación pública que incrementan el conocimiento de los factores de riesgo responsables del desarrollo del melanoma maligno. En los Estados Unidos durante 1997 se diagnosticaron más de 40,000 casos nuevos de esta neoplasia y continúa en aumento en países como Alemania, Suecia, Norte de Europa, Colombia y Brasil.<sup>2,3</sup> En México, las neoplasias son la segunda causa de muerte, entre ellas, los tumores malignos de la piel ocupan el segundo lugar de frecuencia, presentándose 12,816 nuevos casos al año, de los cuales 1,008 (7.9%) corresponden a melanoma cutáneo.<sup>2</sup>

Tanto en su topografía como en su variedad clínico-patológica es diferente a la de los anglosajones y a pesar del aumento en la incidencia mundial en la raza blanca, la mortalidad se mantiene estacionaria debido a su diagnóstico en etapas tempranas en que pueden ser tratados adecuadamente con resección quirúrgica marginal. En nuestro país, hasta el 60% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que ocasiona que nuestra mortalidad sea alta.<sup>1</sup>

Los avances en el estudio del melanoma han condicionado que el tratamiento quirúrgico de esta neoplasia haya revolucionado en los últimos cinco años con el advenimiento del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela. Esta nueva tecnología permite identificar y seleccionar a los pacientes candidatos a disección ganglionar electiva, amén de normar las estrategias de una terapia adyuvante.<sup>4</sup>

## Concepto de ganglio centinela

Desde que Thomas Bartholin descubrió el sistema linfático en 1653 ha llamado la atención de numerosos anatomistas. Su significado como vía de diseminación tumoral ha sido objeto de extensos estudios, pero la complejidad funcional y estructura del sistema linfático ha frustrado los intentos de comprender totalmente su papel en el proceso de la propagación tumoral temprana. El concepto de ganglio centinela sig-

nifica otra piedra en la continua evolución de las ideas con respecto a las metástasis linfáticas. Su descubrimiento ha sido posible a través del desarrollo de técnicas que han proporcionado métodos específicos que estudian esta vía de metástasis.

Hace 20 años, Cabañas describió por primera vez la biopsia del ganglio centinela confirmando que era el primer sitio de metástasis en aquellos casos en que no había ganglios clínicamente palpables. En ese entonces su descripción no fue apreciada y Morton más tarde la retoma considerando la necesidad de identificar la vía de drenaje. Apoyado en estudios, primero con felinos y posteriormente en humanos, demuestra que existe un ganglio que recibe la linfa de una región dérmica antes que el resto de los ganglios de la zona correspondiente; a este ganglio lo llamó **centinela**.<sup>5</sup> Morton y colaboradores introdujeron así la biopsia del ganglio centinela en 1991 mediante la técnica del mapeo linfático intraoperatorio, la cual permite identificarlo en el 82%.<sup>1,6-8</sup> La técnica que inicialmente utiliza el colorante azul de isosulfán para teñir los vasos linfáticos, consiste en aplicar una inyección intradérmica de 0.5 a 1 mL del colorante en forma perilesional el cual es transportado por los linfáticos eferentes y aproximadamente a los 10 minutos, se acumula en el primer ganglio que es visualmente marcado y disecado para su estudio histopatológico permitiendo así seleccionar a los pacientes con metástasis ganglionares ocultas candidatos a linfadenectomía.<sup>1,5-7</sup> En México, en la serie publicada por Gallegos y cols. demostraron una sensibilidad del 84% en esta técnica.<sup>5,8,9\*</sup>

Posteriormente Thompson y col. combinando el colorante azul con la radiolinfogammagrafía transoperatoria mediante tecniccio 99 con coloide inyectado alrededor de la lesión, eran capaces de seguir el trayecto de los vasos linfáticos a la zona de drenaje correspondiente, y demostraron que se incrementa la efectividad en la localización del ganglio centinela hasta en 99%.<sup>7,10,11</sup> Se define mejorar así el patrón funcional exacto del drenaje linfático dérmico. El fluido del coloide radiactivo pone en correlación las vías de diseminación metastásica y permite la predicción exacta de los ganglios en riesgo de albergar células tumorales.<sup>6,7,9-11</sup>

El estudio del ganglio centinela ha profundizado nuestro entendimiento en el proceso de la propagación de células neoplásicas. Esto implica que las metástasis linfáticas no ocurren en una dirección al azar sino que siguen la vía predecible y ordenada del flujo linfático desde el sitio primario. Es una progresión secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos hasta el primer ganglio de drenaje.<sup>6</sup> Y de ahí a la primera estación regional linfática.

\* Aproximadamente en 1950, Oliver Cope, haciendo las mismas consideraciones, describió un ganglio al lado de la pirámide de la glándula tiroides al que llamó Delfico, porque como el oráculo, "profetizaba" la existencia de cáncer papilar del tiroides. Nota del Editor.

Estos principios no representan nuevas ideas, en esencia forman las bases del papel que realiza el sistema linfático. El conocimiento de la estructura y anatomía funcional linfática es fundamental para entender las vías de diseminación tumoral y proporciona las bases necesarias para delinear la extensión racial de una disección quirúrgica local y regional.<sup>6</sup>

Múltiples estudios indican que la biopsia del ganglio centinela es representativa de los ganglios de la zona linfoportadora, por lo que se considera marcador pronóstico del estado histopatológico del resto de las demás.<sup>9-11</sup> Es decir, cuando dicho ganglio se encuentra sin metástasis, la posibilidad de que otros sean metastásicos es muy baja (menor del 1%); de lo contrario, cuando el ganglio centinela es metastásico, es probable que otros ganglios de la misma zona también lo sean y en este caso estará indicada la disección ganglionar electiva.<sup>9,12</sup>

## Material y métodos

En el Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre enero de 1998 a marzo de 1999 se atendieron a 79 pacientes con melanoma maligno cutáneo, realizándose 70 mapeos ganglionares con la técnica de infiltración perilesional del colorante azul patente y biopsia del ganglio centinela con estudio transoperatorio con cortes por congelación, confirmado mediante el estudio histológico definitivo por inclusión en parafina.

Para la realización del estudio se incluyeron pacientes con diagnósticos de melanoma maligno cutáneo con espesor mayor de 1 mm y ausencia de adenomegalia palpables en el área linfoportadora. Fueron excluidos los pacientes con adenomegalia palpables, metástasis sistémicas y melanomas con espesor menor de 1 mm.

## Resultados

En un lapso de 15 meses fueron evaluados 79 pacientes; 46 mujeres y 33 hombres con media de edad de 55 años. La localización más frecuente correspondió a las extremidades inferiores (41 pacientes); de éstos, 32 localizados en planta del pie, seis en piernas y tres subungueal; se encontraron 17 pacientes con lesión en las extremidades superiores: nueve en manos, cinco en brazos y tres subungueal. Once en cabeza y cuello y 10 en tronco.

Según la clasificación propuesta por la American Joint Committee on Cancer, 57 pacientes presentaron tumor sólo en el sitio primario, sin metástasis ganglionares ni sistémicas (Etapa clínica I); 13 pacientes con metástasis ganglionares pero no sistémicas (Etapa clínica II) y nueve pacientes con metástasis sistémicas (Etapa clínica III). A su vez, los pacientes con Etapa clínica I se subdividen según el espesor del tumor –nivel de Breslow– en tres grupos: "delgados" aquéllos

menores de 0.76 mm, “intermedios” aquéllos entre 0.76 y 4 mm y “gruesos” a los mayores de 4 mm.

Hubo 20 pacientes (35%) que tuvieron un espesor tumoral entre 1 y 4 mm a quienes se les realizó mapeo linfático con el colorante azul de isosulfán y biopsia del ganglio. Cinco de ellos presentaron metástasis ganglionares ocultas; de éstos, uno solo fue positivo en el estudio transoperatorio con cortes por congelación, mientras que en los otros cuatro fue hasta el estudio definitivo en que demostraron metástasis (falsos negativos en los cortes por congelación). En estos pacientes la disección ganglionar se llevó a cabo en un segundo tiempo. El resto de los pacientes fueron manejados con diferentes modalidades terapéuticas. De los nueve pacientes que pertenecieron a la etapa clínica III, cuatro presentaron metástasis a encéfalo, dos a hígado, dos a tejido celular subcutáneo y uno a pulmón.

## Discusión

La relación entre el espesor tumoral y la positividad del ganglio centinela es un importante marcador clínico del comportamiento biológico del melanoma, por lo que es de gran importancia seleccionar a los pacientes en riesgo para llevar a cabo la técnica de mapeo linfático. Desafortunadamente, una vez que las metástasis ganglionares son palpables, la oportunidad de sobrevida es del 20%, comparada con la del 50% cuando la evidencia es microscópica; por esta razón, los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica son los que se beneficiarán con este procedimiento.

El estudio del ganglio centinela es de gran importancia por tres razones: la primera es que ayuda a valorar el pronóstico individual con exactitud; segundo, identifica con mínima morbilidad el subtipo de pacientes que pueden beneficiarse con la terapia adyuvante; y tercero, la técnica por sí misma tiene efecto terapéutico al mejorar la sobrevida a largo plazo de los pacientes.

En nuestra serie, el 25% de los pacientes con melanoma maligno de espesor intermedio presentaron metástasis microscópicas, hallazgo que coincide con otros informes. Sin embargo, hasta el momento, con los datos presentados, no se puede asegurar la relación entre el ganglio centinela y la sobrevida, debido a que ello requiere de seguimiento a largo plazo.

## Referencias

1. Australian Center Network. Guidelines for the management of cutaneous melanoma, lymphatic mapping and sentinel node biopsy. 1997.
2. Alfeirán A, Escobar G, De la Barreda F et al. Epidemiología del melanoma maligno de piel en México; Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1998; 44: 168-74.
3. Nestle FO, Burg G, Dummer R. New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma. 1999; 20: 1-7.
4. Reintgen D, Balch Ch, Kirwood J et al. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. Ann Surg 1997; 225(1): 1-14.
5. Gallegos JF, Labastida S, Castillo V et al. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en melanoma cutáneo. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1998; 44(3): 134-137.
6. Borgstein P, Meijer S. Historical perspective of lymphatic spread and the emergence of the sentinel node concept. Eur J Surg Oncol 1998; 24: 85-95.
7. Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node evaluation in melanoma. Arch Dermatol 1997; 133: 1014-120.
8. Gallegos JF, Labastida S, Gutiérrez F et al. Identificación del ganglio centinela con azul patente V en pacientes con melanoma cutáneo. Gac Med Mex 1998; 134(4): 419-422.
9. Gallegos JF. Tratamiento quirúrgico del melanoma maligno cutáneo en etapas iniciales y avanzadas. Rev Fac Med UNAM 1999; 42(1): 9-12.
10. Glass FL, Cottam JA, Reintgen DS et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of high risk melanoma. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 603-610.
11. Norman J, Cruse M, Espinosa C et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. Am J Surg 1991; 162: 432-437.