CIR URUGUAY 1998; 68: 212-217

Mapeo linfático intraoperatorio y biopsia del ganglio centinela

Informe preliminar de la aplicación en Uruguay del protocolo del programa Melanoma de la Organización Mundial de la Salud. Presentación del primer caso realizado en Uruguay y revisión de la bibliografía

Dres. Escandor El Ters [1], Jorge Rodríguez [2], Julio Cesar Priario [3]

Resumen

Se presenta el primer caso de mapeo linfático intraoperatorio y biopsia del ganglio centinela en Uruguay, en el marco de un estudio multicéntrico realizado por el programa melanoma de la Organización Mundial de la Salud. En el análisis de la bibliografía internacional se enfatiza la técnica, la identificación del ganglio, su correlación histológica con el resto de la región ganglionar y los beneficios de la técnica disminuyendo morbilidad y costos.

Palabras clave: Melanoma
Anatomía patológica

Summary

The first case in Uruguay of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy is presented related to a multicenter study carried out by the World Health Organization melanoma program. In analysis of international literature the following are pointed out: technique, node identification, histological relation to the rest of the node region and benefits of the technique with decrease of morbility and costs.

1. Ex Asistente Clínica Quirúrgica. Cirujano del Instituto Nacional de Oncología (INDO).
2. Cirujano Plástico del INDO
3. Profesor Emérito de la Facultad de Medicina. Integrante de WHO Melanoma Programme.
Correspondencia: Dr. Escandor El Ters. Walcalde 2638/106 Montevideo, Uruguay.
Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 19 de setiembre de 1997.

Introducción

El tratamiento del melanoma primario en melanoma de piel es por excelencia la cirugía, existiendo consenso internacional en su aplicación y márgenes de recesión. En cambio, la conducta terapéutica en relación a los ganglios linfáticos regionales continúa siendo un tema discutido, tanto en su realización como en sus resultados [1]. La mayoría de los autores plantean la linfadenectomía en aquellos pacientes que presentan adenopatías (estadio III) (tabla 1); existiendo en los últimos años trabajos que tienen por finalidad la detección de micrometástasis ganglionares, lo que posibilita un tratamiento quirúrgico precoz, antes que se hagan clínicamente palpables. Morton [2,3] en 1992 publicó la técnica llamada "mapeo linfático intraoperatorio y biopsia del ganglio centinela", utilizando colorantes vitales para identificar al ganglio centinela, definido como el primer ganglio de la

primera región ganglionar tributaria del melanoma primario. Esto se basa en la hipótesis que la diseminación linfática se realiza a través de una cadena secuencial y que la histología del ganglio centinela refleja la histología de los otros ganglios de la región ganglionar.

Complementariamente, se estudian el drenaje y vías linfáticas a través de la centellografía, desde los trabajos pioneros de Priario–Lago y colaboradores [4] en nuestro país en 1984, que fueron sucedidos internacionalmente por otros autores [5–8] y en lo nacional por Alonso y colaboradores [9], que realizaron el estudio con Tc–99 m MIBI.

Frente a algunas dificultades en la técnica de tinción de Morton, Van Der Veen [10] propuso en 1994 el agregado de una linfoescintigrafía, que a través de una sonda de detección de rayos gamma aumenta la posibilidad de identificar el ganglio centinela. El concepto de ganglio centinela fue luego trasladado a otros tumores como el cáncer de mama, a partir de los trabajos de Giuliano y colaboradores [11] en 1994, lo que fue seguido por otros autores [12–16]. En nuestro país comenzamos a realizar el mapeo linfático intraoperatorio y biopsia del ganglio centinela en melanoma y mama en junio de 1997. En esta breve comunicación presentaremos el primer paciente de Uruguay que ingresa al protocolo del programa melanoma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y haremos referencia a la bibliografía internacional.

Caso clínico

OR: 55 años, sexo femenino. Instituto Nacional de Oncología. Fecha de ingreso: 2 de junio de 1997. Enviada por lesión de planta de pie izquierdo, nodular, de 0,8 cm de diámetro, no pigmentada, indolora, de seis meses de evolución, presentando en el último mes ulceración con escaso sangrado. Al examen físico buen estado general, apirética, sin adenopatías inguinales ni en otros territorios ganglionares. La lesión plantar se presenta de consistencia dura, destacándose cicatriz en su centro por biopsia incisional (figura 1) realizada 15 días antes del ingreso la que es informada como melanoma amelánico nivel IV de Clark. Se interviene el 3 de junio de 1997, realizándose mapeo linfático intraoperatorio inyectándose 1 ml de azul de metileno al 1% estéril (figura 2), biopsia del ganglio centinela y resección amplia de la lesión primaria con injerto de piel.

La anatomía patológica extemporánea (hematoxilina–eosina) fue informada por los Dres. H. Deneo y J. Carzoglio, destacándose en la macroscopía (figura 3): ganglio centinela de 13 x 17 x 3 mm, elástico, con áreas de pigmentación azulada en sectores. Histología: arquitectura conservada, focos de hiperplasia centrofolicular reactiva e histiocitosis sinusal. No realizándose en consecuencia la linfadenectomía inguino–ilíaco–obturatriz.

Buena evolución posoperatoria con cicatrización adecuada en la incisión inguinal y el injerto de planta de pie. Se encuentra en seguimiento dermato–onco–quirúrgico.

Protocolo de biopsia del ganglio centinela del programa Melanoma de la OMS [17]

Criterios de inclusión:
Pacientes con edades entre 18 y 70 años.

- Melanomas de piel en estadio I.
- Breslow igual o mayor a 1 mm.
- Localizados en miembros o tronco.
- Menos de tres meses transcurrido desde la recesión del primario.
- Consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Edad menor a 18 o mayor a 70 años.
- Primario localizado en cabeza y cuello.
- Melanoma ocular o de mucosas.
- Estadios II, III y IV.
- Primario resecado con un margen mayor a dos centímetros.
- Presencia de otra neoplasia maligna (a excepción del basocelular).

La técnica consiste en inyectar colorantes vitales (methylene blue, isosulfan blue, patent blue–V), 0,5 a 1 ml subdérmico alrededor del melanoma primario o de la cicatriz de biopsia. En 10 a 20 minutos, se aborda la región ganglionar correspondiente a través de una pequeña incisión. Se identifica el primer ganglio (1, 2 o 3) que se tiñe (ganglio centinela) procediéndose a

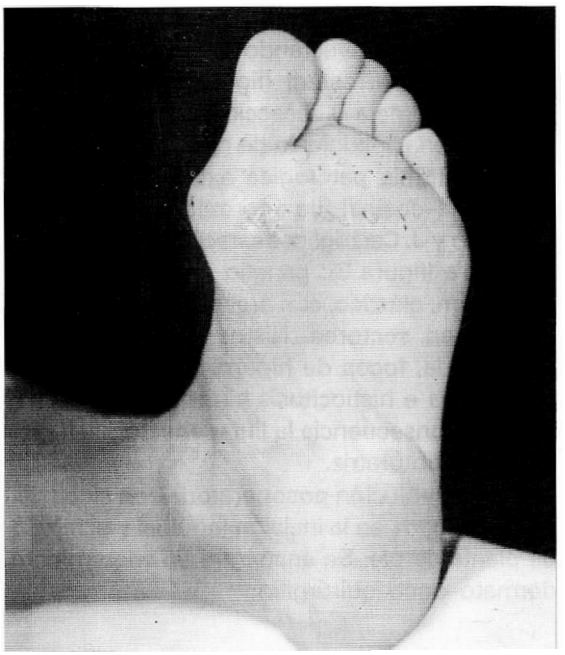

Figura 1.

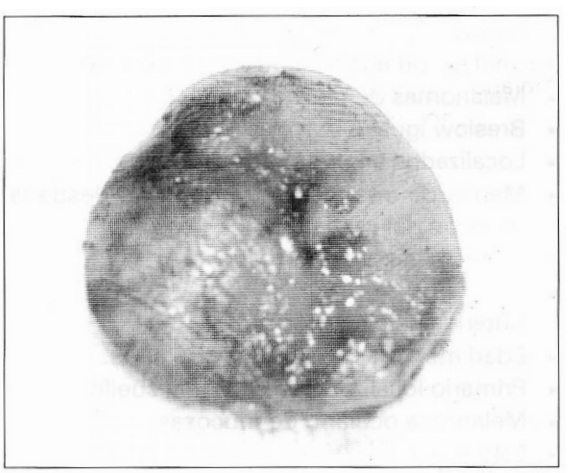

Figura 3.

Figura 2.

su biopsia. Se realiza el estudio anatomopatológico extemporáneo con hematoxilina–eosina e inmunohistoquímica.

En la IV Conferencia Mundial de Melanoma [17] realizada en Sydney, Australia en abril de 1997, se informó de la actividad reportada por el programa Melanoma desde febrero de 1994 a junio de 1996, con un total de 234 pacientes provenientes de los siguientes centros: Milano Int. 59 pacientes, Napoli 15, Padova 32, Firenze 4, Sofia 1, Amsterdam 17, Glasgow 23, Roma 53, Milano IEO 6 y Warsaw 24. Sexo femenino 136 pacientes (58%), sexo masculino 98 pacientes (42%). En relación a la topografía, en 129 pacientes (56,3%) el melanoma se presentó en miembros inferiores, 44 pacientes (19,3%) en miembros superiores, 56 pacientes (24,4%) en tronco, sin especificar cinco pacientes. La identificación del ganglio centinela en los diferentes centros varió de 50% a 100%, promedio 92,7% (217 pacientes). En 193 pacientes se informó el número de ganglios centinelas identificados: un ganglio centinela en 130 pacientes (67,4%), dos ganglios centinelas en 43 (22,3%), tres ganglios centinelas en 12 (6,2%) y más de tres ganglios centinelas identificado en ocho pacientes (4,1%).

El espesor de Breslow fue informado en 208 pacientes, destacándose que a mayor grosor, mayor fue el porcentaje de identificación del ganglio centinela (tabla 2). De los 217 pacientes en los que se identificó el ganglio centinela, se

Tabla 1. Clasificación del Anderson Hospital

Estadio I	Ausencia de metástasis
Estadio II	Satelitosis a menos de 3 cm
Estadio III	Metástasis en tránsito o ganglio positivo o ambos
Estadio IV	Metástasis a distancia

informó la anatomía patológica en 212, siendo positiva para micrometástasis en 38 casos (18%).

Comentarios

Revisión de la bibliografía internacional

Morton [2] realizó un estudio con 237 pacientes con melanoma de piel, utilizando el azul vital (patent blue–V), logrando la identificación del ganglio centinela en 194 pacientes (82%): inguinal 89%, cuello 81%, axila 78%. Identificó un ganglio centinela en 72,7% de los pacientes, 2 ganglios en 19,6% y 3 ganglios en 7,7% de los casos. Encontró micrometástasis en 18% de estos ganglios y falsos negativos en menos de 1%.

Van Der Veen [10] complementó la técnica de colorantes vitales con la linfoescintigrafía (monocoloide marcado con Tc–99m), estudiando 11 pacientes, nueve mujeres y dos hombres, con melanomas en estadio I y Breslow entre 1,35 y 3,20 mm; logrando identificar el ganglio centinela en todos los pacientes (100%), encontrando micrometástasis ganglionar en 36% de los casos.

Uren [18] en una serie de 209 pacientes con melanoma de tronco, y utilizando la linfocentellografía y sonda de detección gamma, logró una sensibilidad de 94% en identificar el ganglio centinela; destacándose en dicho estudio que en un porcentaje superior a 10% de los pacientes el trazador se encontraba presente en más de una región ganglionar.

Krag [19] utilizó el sulfuro coloide Tc–99 en 121 pacientes con melanoma, siendo utilizado además el azul vital en 44 pacientes. Se identificó el ganglio centinela en 118 pacientes (98%); micrometástasis en 15 pacientes (12,7%), destacándose que en 10 de estos pacientes(67%) las mismas se encontraban sólo en el ganglio centinela.

Tabla 2.

Breslow (mm)	*Positivos*	*Pacientes*
0,0-1,5	3 (8,6%)	38
1,5-2,0	5 (14,3%)	42
2,0-3,0	8 (22,8%)	52
Más de 3,0	19 (54,3%)	76
Total	35 (100%)	208

Ligan [20] estudió 35 pacientes, 25 del sexo femenino y 10 masculino, con melanomas en miembros, 29 inferiores y seis superiores; en estadio I, Breslow entre 1,5 y 8,1 mm. (3,4 mm promedio). En los 35 pacientes identificó 37 ganglios centinelas, nueve de los cuales presentaban micrometástasis, ocho inguinales y una axilar. De los nueve ganglios metastasiados, siete ganglios (78%) se presentaron como único sitio de micrometástasis.

Glass [21] en una serie de 132 pacientes con melanoma de grado intermedio, identificó el ganglio centinela en 100% de los casos, en 23% se realizó linfadenectomía por presentar ganglio centinela positivo, destacándose que en 83% el ganglio centinela era el único sitio de micrometástasis.

Albertini [22] estudió 106 pacientes con melanoma, Breslow mayor de 0,75 mm, utilizando colorante vital y radiocoloide. La identificación del ganglio centinela fue posible en 96% de los casos, diagnosticándose micrometástasis en 16 pacientes (15%), falsos negativos en 1,9%.

O'Brien [23] en una serie de 97 pacientes con melanomas de cabeza y cuello, realizó el estudio del ganglio centinela con antimonio sulfuro coloidal, identificándolo en 95 pacientes (98%). En 85% de los pacientes se identificaron dos o más ganglios centinelas y en 34% de los casos la linfocentellografía discordaba con la predicción clínica del drenaje linfático.

Consideraciones de la técnica con radiocoloide:

- Se considera adecuado realizarla 24 horas antes de realizar el mapeo y luego dos horas

antes de la cirugía para el marcado, en ambiente adecuado de medicina nuclear, evitando la manipulación y eventual contaminación del block quirúrgico.
- La técnica puede ser realizada con numerosas sustancias, como el nanocoloide marcado con Tc–99m, dextrano, albúmina, coloide de sulfuro de antimonio.
- El marcado o tatuaje en la piel del ganglio centinela luego de su identificación transcutánea, así como la utilización de la sonda de rayos gamma en el block quirúrgico posibilita una incisión pequeña en la realización de la biopsia.
- Luego de extraído el ganglio centinela se debe asegurar la presencia en el mismo del radiotrazador.
- El lecho ganglionar debe ser examinado con la sonda buscando otros ganglios con actividad [10,19–23].

Consideraciones de la técnica con colorantes vitales:

- La inyección debe ser subdérmica, evitando inyectar colorante en el tejido celular, dado que éste puede saltear el ganglio centinela, coloreando otro ganglio más alto.
- De ser necesario se puede repetir la inyección.
- Se puede realizar masajes concéntricos en dirección a la región ganglionar.
- La incisión de abordaje ganglionar (axilar o inguinal) no debe interrumpir las vías linfáticas al ganglio centinela.
- Se pueden identificar un ganglio la mayoría de las veces, en caso de colorearse dos, tres o más ganglios deben ser biopsiados en su totalidad [2,3,10,17,18].
- Las complicaciones son mínimas y se describe: eliminación ocasionalmente perceptible del colorante por la orina, tinción de la piel que desaparece habitualmente en las primeras 24 horas, reacción alérgica que se podrían ver en uno de cada 1.000 pacientes que responde a los corticoides [19].

La mayoría de los autores coinciden que el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, permite optimizar la conducta quirúrgica frente a los ganglios, disminuyéndo la morbilidad propia de las linfadenectomías. Mejora la relación costo–beneficio. La histología del ganglio centinela refleja la histología de la región ganglionar con aceptable exactitud, por ende su identificación permite predecir mejor el pronóstico de los pacientes con melanoma maligno [2,3,10,19–22].

La identificación del ganglio centinela permite actuar precozmente, precediendo a la invasión metastásica del resto de la región; Van Der Veen [10] encontró en 75% de los casos invasión solamente en el ganglio centinela, Krag [19] 67%, Ligan [20] 78% y Glass [21] en 83%.

Agradecimientos

Dres. Hugo Deneo, Julio Carzoglio, Mariela Garces y Omar Alonso.

Bibliografía

1. **Stone LA ,Goodacre TE.** El tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos regionales en el melanoma maligno cutáneo primario. Br J Surg 1995; 14 (5): 344–51.
2. **Morton DL, Wen DR, Wong JH et al.** Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127: 392–9.
3. **Morton DL, Wen DR, Cochran A.** Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Melanoma Letter 1992; 10: 1–4.
4. **Priario JC, Lago G, Borges FJ, Levin R, Touya E.** Estudio centellográfico del drenaje linfático de los melanomas malignos del tronco. Cir Uruguay 1984; 54 (1): 1–4.
5. **Berman CG, Norman J, Cruse CW, Reintgen DS, Clark RA.** Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. Ann Plast Surg 1992; 28: 29–32.
6. **Slingluff CL(Jr), Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF.** Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. Ann Surg 1994; 219: 120– 30.
7. **Wells KE, Cruse CW, Daniels S, Berman C, Norman J, Reintgen DS.** The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. Plast Reconstr Surg 1994; 93: 757–61.
8. **Norman J, Wells K, Kearney R, Cruse W, Berman C, Reintgen D.** Identification of lymphatic drainage basins in patients with cutaneous melanoma. Semin Surg Oncol 1993; 9: 224–7.
9. **Alonso O, Martinez M, Lago G, Bazzano C, Saadoun A, Mut F, Delgado L, Espasandin J, Touya E.** Scintigraphic detection of invasive cutaneous malignant melanoma with Tc–99m MIBI. Clin Nucl Med 1996; 21 (7): 557–9.
10. **Van Der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuestra MA, Meijer S.** Gamma prone – guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. Br J Surg 1994; 81: 1769–70.
11. **Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL.**

Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220: 391–401.

12. **Uren R, Howman R, Thompson J, Malouf D, Ramsey G, Niesche F, Renwick S.** Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. J Nucl Med 1995; 36: 1775–80.
13. **Alazraki N, Eshima D, Eshima L, Herda S, Murray D, Vansant J, Taylor A.** Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. Semin Nucl Med 1997; 27 (1): 55–67.
14. **Albertini J, Lyman G, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al.** Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996; 276 (22): 1817–22.
15. **Krag D, Weaver D, Alex J et al.** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993; 2: 335–40.
16. **Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al.** Sentinel–node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997; 349 (9069): 1864–7.
17. **Cascinelli N, Santinami M, Belli F, Clemente C, Mihm MC.** Intraoperative lymphatic mapping by the sentinel node technique in clinical stage I melanoma patients. WHO Melanoma Programme. World Conference on Melanoma 4th. Sydney, Australia, June 1997.
18. **Uren R, Hofman R, Shaw H et al.** Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: Predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. J Nucl Med 1993; 34: 1435–40.
19. **Krag D, Meiter S, Weaver D et al.** Minimal access surgery for staging of maligmant melanoma. Arch Surg 1995; 130: 654–8.
20. **Ligam M, Mackie R, McKay A.** Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. Br J Cancer 1997; 75 (10): 1505–8.
21. **Glass F, Fenske N, Messima J et al.** The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma. Dermatol Surg 1995; 21: 979–83.
22. **Albertini J, Wayne C, Rapaport D, Wells K et al.** Intraoperative Radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. Ann Surg 1996; 223 (2): 17–24.
23. **O'Brien C, Uren R, Thompson J et al.** Prediction of potential metastatic sides in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. Am J Surg 1995; 170: 461–6.