

El diagnóstico temprano de la infiltración neoplásica de la vía linfática

Dr. Julio C. Priario*

El cáncer es corrientemente dominado en su etapa inicial (lesión localizada) pero se escapa de nuestro control cuando se disemina por vía linfática o por vía sanguínea. Por eso la táctica actual es descubrir la contaminación neoplásica en la etapa preclínica ya en los ganglios linfáticos o en la médula ósea.

Los estudios anatómicos de los linfáticos datan de 1876 y fueron realizados por Sappey, Poirier y Gerota ⁽¹⁾ (Fig. 1).

El interés de la medicina actual está en determinar con precisión la cuenca linfática, es decir el camino que presuntamente seguirán las células neoplásicas que abandonan el tumor primitivo. Una vez conocido el probable camino de las células neoplásicas estaremos en condiciones para inves-

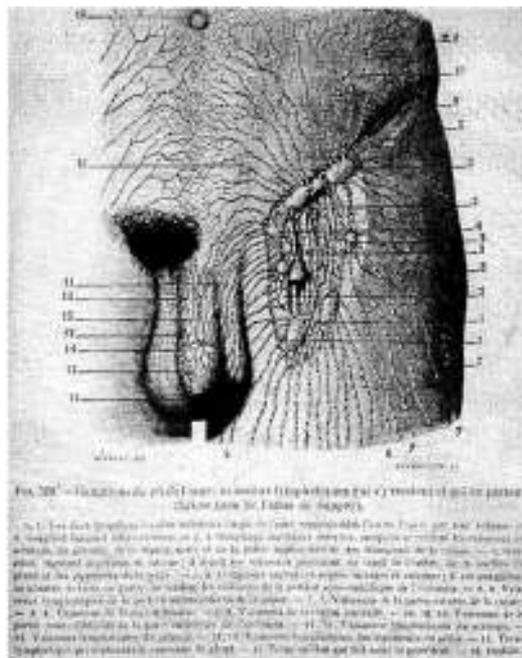


Figura 1 - Lámina original de Poirier 1876, sobre el estudio de los linfáticos de la pared abdominal y miembro inferior (tomado de Poirier y Charpy ⁽¹⁾).

* *Profesor Emérito de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay*
Miembro del W.H.O. Melanoma Programme.
Unidad de Melanoma.
Departamento de Oncología Clínica.
Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" Av. Italia s/n
C.P. 11.600 Montevideo, URUGUAY.
Conferencia dictada en la ciudad de Florida en la Sesión extraordinaria de la Sociedad de Cirugía del Uruguay del 4 de agosto de 2001, en Homenaje al Dr. Raúl Amorín

tigar el estado de los ganglios regionales, buscando en ellos células malignas que aún no han llegado a dar su manifestación clínica.

La linfocentellografía es la técnica que permite determinar la cuenca linfática que fue desarrollada por Lago y Touyá ⁽²⁾ en nuestro medio y por Benet ⁽³⁾ (Fig. 2) en Estados Unidos, la que busca localizar el grupo ganglionar presuntamente colonizado y así poder actuar en razón del mismo (Fig.3).

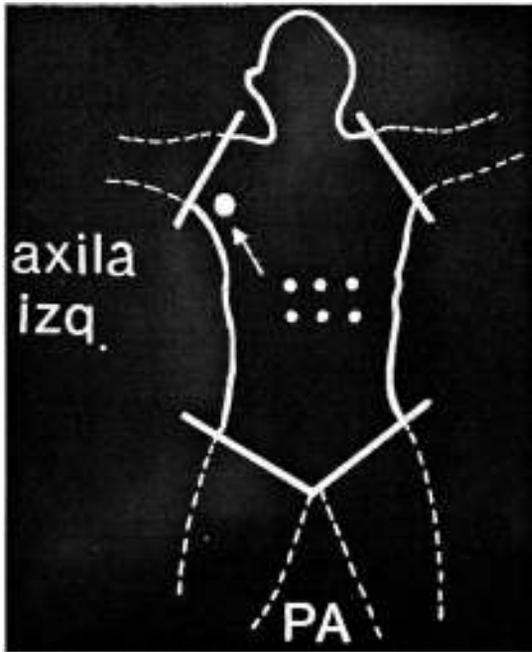


Figura 2 - Estudio de la cuenca linfática mediante la inyección de radiocoloide perilesional.

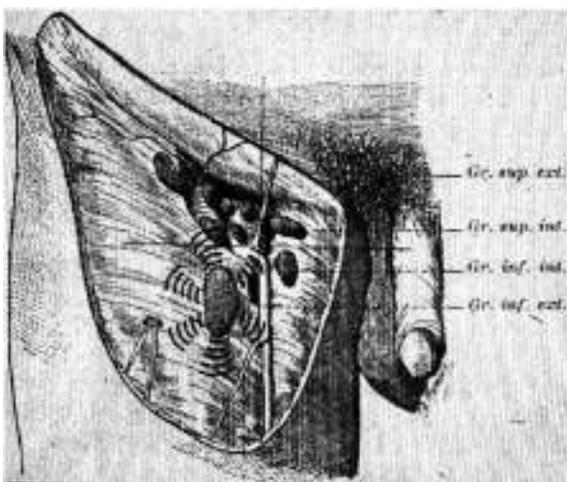


Figura 3 - Esquema del ganglio centinela coloreado en azul por haber captado el colorante inyectado alrededor de la lesión. Simultáneamente se presenta con radioactividad pues se inyectó un coloide radioactivo rodeando a la lesión primitiva.

En los años 1970 y siguientes Balch y col. ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ discutían sobre la necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar sistemático en los melanomas mientras que Veronesi y col ⁽⁶⁾ rechazaban esta conducta en virtud que sus estudios estadísticos no mostraban diferencias significativas entre los grupos de pacientes operados y los casos control. Los que eran favorables al vaciamiento ganglionar sistemático decían que el 18% de los pacientes clínicamente negativos eran histológicamente positivos, mientras que los contrarios esgrimían a mas de las cifras estadísticas, las complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías (xeromas, linforragias, infecciones y linfoedema).

Es a partir de 1970 que Morton y col ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾ desarrollan el concepto de **ganglio centinela** que tuvo su origen en estudios realizados por Wong ⁽¹³⁾ en el gato, con el fin de determinar las cuencas de drenaje linfático usando colorantes. En esta forma se pudo comprobar que la inyección en la mitad del muslo coloreaba el ganglio central de la ingle, mientras que la inyección en la piel del abdomen coloreaba el ganglio lateral y la inyección en el periné el ganglio mediano. Extrapolando estos estudios al ser humano se comenzaron a estudiar los melanomas de los miembros con inyecciones intradérmicas de colorantes buscando según la cuenca linfática, el primer ganglio que captaba dicho colorante (Fig. 4).

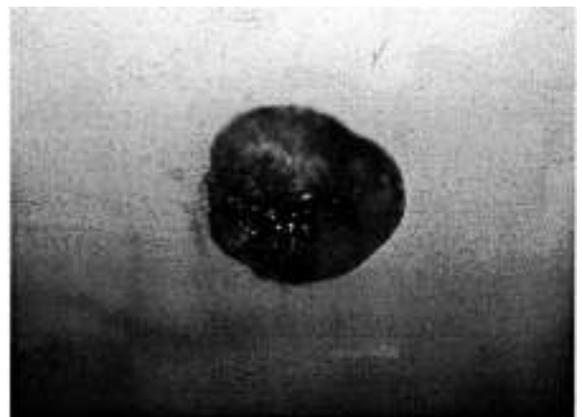


Figura 4 - Ganglio centinela coloreado en azul por la captación de azul de metileno perilesional en el caso de un melanoma de pierna (con informe del Dr. J. Vercelli).

Así se pudo comprobar en estudios ulteriores realizados por Morton y colaboradores ^{(7) (8)} por Albertini ⁽⁹⁾ Alex y col ⁽¹⁰⁾ y Cox y col ⁽¹¹⁾ que cuando este primer ganglio (centinela) presentaba metástasis era altamente probable que otros ganglios estuviesen contaminados. Por otra parte cuando este ganglio centinela estaba sano el resto de los ganglios de este grupo permanecían indemnes. Era pues necesario desarrollar una técnica para pesquisar en el ganglio centinela una micro-metástasis y lograr de esta manera el tratamiento del cáncer secundario en la etapa preclínica. La inyección perilesional de colorantes y la extirpación bajo anestesia local del ganglio centinela permite estudiarlo por biopsia extemporánea y así estadificar correctamente la enfermedad y por ende realizar la terapéutica adecuada.

El desarrollo de las técnicas de cirugía radio guiadas ⁽¹⁶⁾ han permitido un avance en la localización del ganglio centinela en los melanomas ⁽¹⁰⁾ en los cánceres de mama ⁽¹²⁾ en los cánceres colorrectales ⁽¹⁷⁾ y en los tumores de cuello y cabeza ⁽²⁵⁾.

La técnica consiste en inyectar un radiocoloide en forma intradérmica alrededor de la lesión primitiva y 4 ó 6 horas después y mediante la sonda de detección externa se localiza el ganglio centinela, el que puede ser extirpado con una incisión mínima y así estudiarlo rápidamente por congelación (Fig. 5).

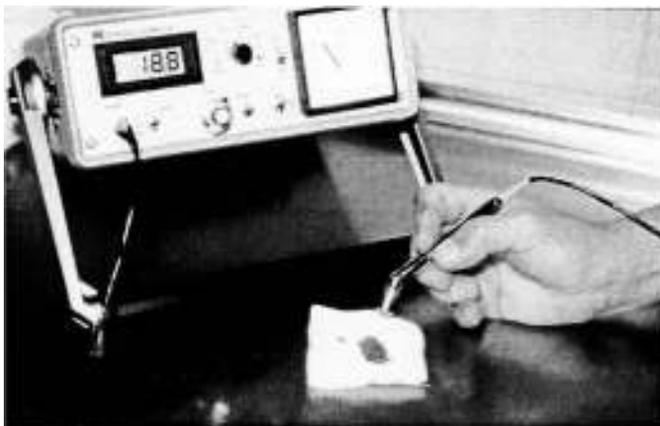


Figura 5 - Foto de la Sonda gama de detección, intraoperatoria.

El estudio histológico debe ser realizado con Hematoxilina - Eosina y en el caso que este resultado negativo para células neoplásicas se debe proceder el estudio inmuno-histológico. En los casos de melanoma (W.H.O. Melanoma Programme) si el ganglio resulta positivo se procede al vaciamiento ganglionar y en el caso de ser negativo se está autorizado a adoptar una conducta abstencionista (Fig.6).

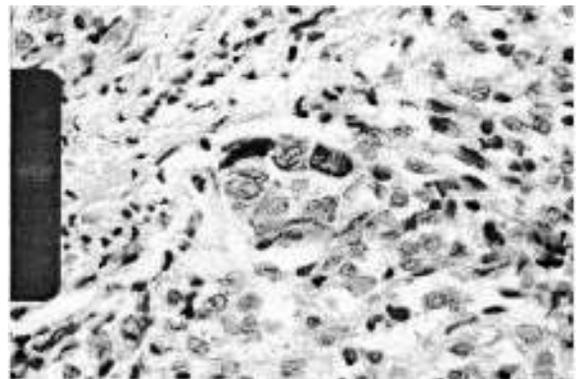


Figura 6 - Sección de ganglio linfático con émbolo metastásico compuesto por células melánicas pigmentadas. Coloración H y E.

En el marco del programa para MELANOMA de la Organización Mundial de la Salud se estudió el ganglio centinela en 1167 pacientes lográndose identificar el mismo en 91.5% (1086 pacientes). No se pudo identificar en 101 pacientes (Fig.7).

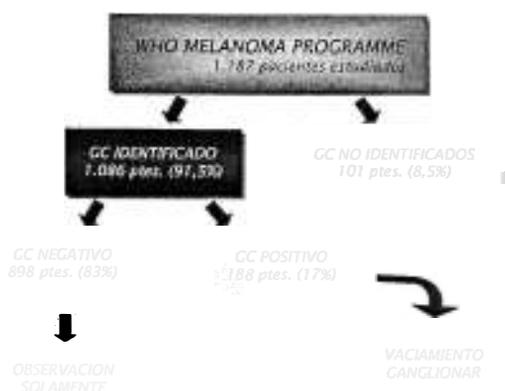


Figura 7 - Estudio realizado por el WHO Melanoma Programme sobre 1167 pacientes estudiados .

El número de casos con ganglio centinela identificados fue tanto mayor cuanto mas experimentado es el equipo quirúrgico.

De todos los ganglios identificados se encontró un 17% de ganglios contaminados, de modo tal que un 83% fueron considerados sanos, por lo cual aquí se detuvo la operación y estos pacientes pasaron al grupo “en observación”.

Al grupo de 188 pacientes (17%) que se encontró con micrometástasis se le efectuó un vaciamiento ganglionar y así en esa forma se logró evitar una operación innecesaria en el 83% de los pacientes con melanoma.

El grupo de estudio (W.H.O. Melanoma Programme) también pudo comprobar una relación directa entre la profundi-

dad de la lesión primitiva (Breslow) y la frecuencia de las micrometástasis en los ganglios (Fig. 8).

WHO MELANOMA PROGRAMME 658 pacientes estudiados

GANGLIO CENTINELA	
ESPESOR DE BRESLOW	% DE POSITIVOS
< 1 mm	1.6
1 mm a 1.9 mm	7.7
2 mm a 2.9 mm	11.9
≥ 3 mm	30.7

Figura 8

En cuanto a falsos negativos se puede decir que se observó alrededor de un 5% de recidivas en pacientes considerados negativos (en un estudio preliminar).

En cuanto a ventajas e inconvenientes del estudio del ganglio centinela en el Melanoma podemos decir:

- 1°) Que es el procedimiento mas fiel para una **correcta estadificación.**
- 2°) Evita realizar operaciones innecesarias
- 3°) Evita el riesgo de complicaciones post-operatorias de los vaciamentos ganglionares (Fig. 9).

GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA	
VENTAJAS:	EVITA { VAC. GANGLIONARES INNECESARIOS INFECCIONES POST OPERATORIAS LINFOCELES LINFOEDEMA CRONICO
DESVENTAJAS	{ REQUIERE CIRUGIA REQUIERE ANESTESIA HAY FRACASOS EN LA LOCALIZACION 8.5% EN BRESLOW DE 1 mm EL PORCENTAJE DE POSITIVOS ES DE 1.6% HAY UN 5% DE RECIDIVAS GANGLIONARES EN CENTINELAS NEGATIVOS

Figura 9

Sus desventajas son de menor cuantía y se ha dicho que aumenta los costos para un 83% de los pacientes ya que solo se encontró un 17% de ganglios positivos. Este mismo razonamiento se realizó para los melanomas hasta 1 mm de espesor ya que solo presentan contaminación el 1.6% de los pacientes.

Queda aún una interrogante y es “¿que sucede con aquellos casos considerados negativos?”

El drenaje linfático en los cánceres de cuello y cabeza es a menudo impredecible, pero la linfocentelografía es un arma que ha mostrado recientemente su utilidad, para pesquisar las metástasis ganglionares. El mapeo intraoperatorio con el Tc99 MIBI aumenta la capacidad para identificar un ganglio centinela y así podrá beneficiarse el paciente de un vaciamiento ganglionar, que de otra manera la contaminación neoplásica hubiera pasado desapercibida. Ney y col⁽²⁶⁾ han demostrado la utilidad del procedimiento en lesiones del conducto auditivo externo.

En la cirugía del cáncer de mama Veronesi y col⁽¹²⁾ han desarrollado una técnica para la localización del ganglio centinela en la axila. Este autor va mas lejos y piensa que frente a un ganglio centinela negativo podría evitarse el vaciamiento ganglionar.

En nuestro medio Aizen (*) está realizando esta técnica y presentó sus resultados a la Sociedad de Cirugía el 1º de agosto de 2001.

En cirugía de cáncer de colon y recto Greenson y col.⁽¹⁷⁾ han estudiado las micrometástasis en los ganglios pericólicos en lesiones de tipo Dukes C. Otros investigadores están diseñando proyectos para el estudio del ganglio centinela en el carcinoma de estómago y en cáncer de cuello uterino.

Recientes estudios realizados por Reintgen y col.⁽²⁾ han permitido detectar micrometástasis en

los ganglios centinelas mediante la **reacción de la cadena de polimerasa (PCR)** unido a las técnicas con H.E. e inmunohistológicas. En 172 ganglios estudiados, el 38% fue considerado positivo por este método, mientras que sólo el 5% fue considerado positivo por las técnicas convencionales. Estos autores concluyen que la proporción de pacientes con micrometástasis ocultas puede aumentar con este método y evitar así que algunos pacientes quedaran insuficientemente diagnosticados. Otros autores (Scwürzer-Voit y col)⁽²⁸⁾ opinan que el diagnóstico de las micrometástasis ganglionares en el melanoma puede mejorar con el uso de esta técnica.

En nuestro medio Osinaga y Varangot (comunicación personal) han comenzado a desarrollar esta técnica (RT PCR) en el Laboratorio de Oncología Básica.

La aparición de nuevas técnicas de diagnóstico conlleva al estudio de la relación **costo-beneficio** y en lo que respecta a ganglio centinela creo que aún no se pueden sacar conclusiones definitivas y seguramente se precisaran años para dilucidar este problema⁽¹⁸⁾ (Fig. 10).



(*) Comunicación personal, Sociedad de Cirugía del Uruguay, julio .001

Figura 10

Es evidente que el estudio del ganglio centinela aumenta los costos, pero en el otro platillo de la balanza debemos poner que se trata del **procedimiento mas preciso para estadificar un cáncer** y en esta forma se podrá beneficiar al paciente ya sea de un vaciamiento ganglionar o de una terapia adyuvante.

Otro procedimiento para el diagnóstico temprano de la contaminación ganglionar en el melanoma viene siendo desarrollado por Alonso y Martínez en nuestro medio ^{(22) (23) (24)}. Estos autores pudieron comprobar que el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI) marcado con TC99 por vía intravenosa es captado por las metástasis regionales y sistémicas en el melanoma. En esta forma se estudia un nuevo procedimiento para el seguimiento de pacientes con melanoma pudiéndose comprobar que ganglios con metástasis subclínicas captaban el radio coloide, lo que permitió realizar el vaciamiento ganglionar en momento oportuno.

Conclusiones

La extensión lesional del cáncer por la vía linfática es lo que agrava el pronóstico de estos pacientes, por lo tanto la cancerología moderna busca detectar en forma temprana (etapa preclínica) la contaminación de los ganglios regionales.

Es así que se buscaron procedimientos para identificar micrometástasis ganglionares y por lo tanto estadificar en forma precisa la enfermedad, lo que permite poner en juego todo el armamentario terapéutico que de otra forma no se hubiera realizado y también ofrecer al paciente el conocimiento de diversos ensayos terapéuticos que se encuentran en marcha en diversos centros oncológicos.

El estudio del ganglio centinela fue primeramente estudiado en el melanoma pero actualmente se realiza en tumores de cuello y cabeza, en cáncer de mama, en cáncer de recto-colónico, etc.

De estos estudios surge la posibilidad de realizar un vaciamiento ganglionar con una indicación precisa y se evita de esta manera operaciones innecesarias y la complicación de las mismas.

Bibliografía

1. Poirier P et Charpy A. Traite d'Anatomie Humaine. París: Masson, 1902.
2. Priario JC, Lago G, Borges F, Levin R y Touyá E: Estudio centellográfico del drenaje linfático de los melanomas del tronco. Cir. Uruguay 1984; 54(1): 1-4.
3. Benet GR and Lago G: Cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. Semin. Nucl. Med., 1983; 13: 61-9.
4. Balch C. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale results and controversies. J. Clin. Oncol., 1988; 6: 163-72.
5. Balch C, Song S, Bertolucci A, et al: Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanoma for patients 60 years of age and younger. Ann.Surg., 1996; 224: 255-66.
6. Veronesi U, Adams J and Bandiera D: Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. New Engl. J.Med., 1977; 297: 627.
7. Morton D, Wen D, and Wong Y: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg., 1992; 27:392-9.
8. Morton DL, Wen D: Cochman A. Management of early stage melanoma of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. Surg. Oncol. Clin. North Am., 1992; 1: 247-59.
9. Albertini JJ, Cusi WC, Rapaport D, et al: Intraoperative radiolymphoscintigraphy improve sentinel lymph node identification in melanoma patients. Ann. Surg., 1996; 223: 217-24.
10. Alex JC, Weaner DL, Fairbente, JT, et al: -probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. Surg. Oncol. 1993; 2:303
11. Cox CE, Haddad FF, Buss S, et al: Lymphatic mapping in the treatment of breast cancer. Oncology, 1998; 12:1283
12. Veronesi U, Gagavelli G, Galimberti V, et al: Can axillary dissection be avoided in breast cancer?. Cancer 1997; 349:1864
13. Wong JM, Cagle CA, and Morton D: Lymphatic drainage of the skin to a sentinel node in a feline model. Ann. Surg. 1991; 214: 637

14. El Ters E y Priario JC: El ganglio centinela. Montevideo: CHLCC, 1997; 1: 34-8
15. WHO. Melanoma Programme. Intraoperative lymphatic mapping in the sentinel node technique in clinical stage I melanoma. Roma, june 1998.
16. Haddad F, Costello D and Reintgen M: Radioguided surgery for melanoma. *Surg. Oncol. Clin. North Am*, 1999; 8(3):413
17. Greenson J, Isenhardt C, Rice R, et al: Identification of occult micrometastasis in pericolic lymph nodes of Duke B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cyto cytokeratin and CC49. *Cancer* 1994; 73:563-9
18. Brobeil A, Crase W, Messim J, et al: Cost analysis of sentinel lymph node biopsy as an alternative to elective lymph node dissection in patients with malignant melanoma. *Surg. Oncol. Clin. North Am.*, 1999; 8(3): 435
19. WHO Melanoma Programme. Histopathologic diagnosis of melanoma. WHO Melanoma Programme Publications N° 5.
20. WHO Melanoma Programme. International Conference on Melanoma 5th Venecia, Febrero-marzo, 2001.
21. Barrios E, Vasallo J, De Stéfani E, et al: Pattern of cutaneous melanoma. Incidence and mortality rate in Uruguay. *Melanoma Research*; 11 (suppl. 1) : 138, fev. 2001.
22. Martínez M, Alonso O, Delgado L, et al: Cutaneous malignant melanoma scintigraphic detection of local and regional recurrence with Tc99m MIBI. *Eur.J. Dermatol.*, 1997; 7:443-5.
23. Alonso O, Martínez M, Mut M, et al: Detection of recurrent malignant melanoma with 99mTc MIBI scintigraphic. *Melanoma Res.*, 1998; 8:221.
24. Martínez M, Alonso O, Delgado L, et al: Detection of occult melanoma nodal metastases : sentinel node biopsy vs Tc 99m MIBI scintigraphy. *Melanoma Res.*, 2001, 11 (suppl. 1): 217-8.
25. Morton D, Wen D, Leland J, et al: Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanoma of the head and neck. *J. clin. Oncol.*, sept. 1993; 11(9).
26. Ney P, De la Cruz C, Goydr L, et al: Sentinel lymph node mapping in melanoma of the ear. *Ann. Plastic Surg.*, 1998; 40:506-8
27. Reintgen DS and Conrad A: Detection of occult melanoma cells in sentinel lymph nodes and blood. *Sem. Oncol.*, 1997; 1 (suppl. 4): 11-5
28. Schrvürzer-Voit M, Proebstle T, and Sterry W: Identification of lymph node metastases by use of polymerase chain reaction (PCR) in melanoma patients. *Eur. J. Cancer*, 1996; 32A (2):264-8.

Agradecimiento

El autor desea expresar su agradecimiento a los Dres. Miguel Musé, Jorge Vercelli, Miguel Martínez, Graciela Lago, Omar Alonso, Lics. Mercedes Achard y Stella Launy.