

# Melanoma cutáneo. Etapificación ganglionar con base en la evidencia actual

José Francisco Gallegos-Hernández

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Ciudad de México, México

## Resumen

La mayoría de los pacientes con melanoma cutáneo se presenta en etapa clínica 1, es decir, sin evidencia de metástasis ganglionares ni sistémicas, sin embargo, al ser una neoplasia con alta linfofilia, se estima que al momento del diagnóstico entre 30 y 60 % de los pacientes tiene metástasis ocultas en los ganglios linfáticos de la zona que drena el sitio del tumor primario. Esta posibilidad depende de varios factores histológicos, principalmente el grosor de la neoplasia. Históricamente y con objeto de lograr disminuir la tasa de recurrencias regionales, la linfadenectomía, con la morbilidad asociada, era parte esencial del tratamiento. En la década de 1990, Morton et al. reportaron que un solo ganglio de la zona linfoportadora recibe la linfa inicialmente y que su estado histológico predice el estado de los demás, de tal manera que la linfadenectomía no es necesaria en pacientes con ganglio centinela sin metástasis, lo que disminuye la morbilidad. En el presente manuscrito se describen las indicaciones, contraindicaciones y requisitos para efectuar la identificación del ganglio centinela, así como su valor actual en el proceso diagnóstico terapéutico del melanoma cutáneo.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma cutáneo. Ganglio centinela. Linfadenectomía. Ganglios linfáticos.

## Abstract

Most patients with cutaneous melanoma present with clinical stage 1 at diagnosis, i.e., with no evidence of lymph node or systemic metastases. However, since this is a type of neoplasm with high affinity to lymphatic tissue, between 30 and 60% of patients are estimated to have occult metastases on the lymph nodes of the area that drains the primary tumor site at the moment of diagnosis. This possibility depends on several histologic factors, especially thickness of the neoplasm. Historically, in order to reduce the rate of regional recurrence, lymphadenectomy was an essential part of cutaneous melanoma treatment, which has associated morbidity. In the decade of 1990, Morton et al. reported that lymph is initially received by a single lymph node in the lymphatic basin and that its histological status predicts the status of the others and that, therefore, in patients with sentinel lymph node free of metastases lymphadenectomy is not necessary, which reduces morbidity. In the present manuscript, indications, contraindications and requirements for sentinel lymph node identification are described, as well as its current value in cutaneous melanoma diagnostic and therapeutic process.

**KEY WORDS:** Cutaneous melanoma. Sentinel lymph node. Lymphadenectomy. Lymph nodes.

### Correspondencia:

José Francisco Gallegos-Hernández  
E-mail: gal61@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 15-01-2018  
Fecha de aceptación: 30-01-2018  
DOI: 10.24875/GMM.18004115

Gac Med Mex. 2018;154:712-715  
Disponible en PubMed  
www.gacetamedicademexico.com

Se estima que 85 % de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo se presenta con enfermedad local, sin evidencia de metástasis ganglionares ni sistémicas, sin embargo, el riesgo de tener metástasis ganglionares ocultas depende del grosor del melanoma (nivel de Breslow), la presencia de ulceración y el índice mitótico. En pacientes con Breslow < 1 mm, el pronóstico es excelente y la tasa de metástasis es escasa, no así en los que tienen espesor mayor, ulceración o índice mitótico > 1 mitosis por mm<sup>2</sup>; en este grupo de pacientes, la identificación de metástasis ganglionares ocultas es crucial para el tratamiento.

Tradicionalmente y antes de la década de 1990, la etapificación ganglionar se realizaba quirúrgicamente, efectuando linfadenectomía del área en riesgo de metástasis (disección inguinal, axilar o cervical, según el sitio anatómico del melanoma); sin embargo, estos procedimientos, no exentos de complicaciones, han sido sustituidos por la biopsia del ganglio centinela, procedimiento conocido como mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (MLBGC)<sup>1</sup> el cual fue desarrollado, descrito y publicado por Donald Morton y Alistair Cochran en 1992.<sup>2</sup> Esta técnica está basada en los trabajos iniciales de Cabañas en pacientes con cáncer de pene y es el procedimiento estándar actual para la estadificación de los pacientes con melanoma cutáneo con Breslow > 1 mm y sin ganglios palpables en la zona de drenaje linfático.<sup>3</sup>

El MLBGC es uno de los avances más importantes en la cirugía oncológica en las últimas décadas; no solo acabó con la disyuntiva de decidir entre disección electiva y terapéutica en melanoma con grosor intermedio, sino que su trascendencia ha sido tal que la técnica es fundamental para la estadificación ganglionar de muchas otras neoplasias, principalmente cáncer de mama, de piel no melanoma y de mucosas de cabeza y cuello.<sup>3</sup>

Es una técnica mínimamente invasiva que si bien no está exenta de complicaciones, estas son menos frecuentes y graves que las de pacientes sometidos a disección ganglionar.

El MLBGC permite, con menor tasa de complicaciones, clasificar por riesgo a los pacientes con melanoma cutáneo en etapas I y II con base en la presencia o ausencia de metástasis ganglionares subclínicas (previamente no identificadas).

La técnica debe cumplir al menos cinco requisitos:

1. Cuidar los aspectos técnicos que permitan una alta tasa de identificación del ganglio centinela y una mínima tasa de resultados falsos-negativos.

2. Una tasa baja de complicaciones.
3. Una adecuada valoración histológica, incluida la inmunohistoquímica.
4. Interpretar con precaución la sensibilidad del estudio.
5. La adecuada selección de los pacientes candidatos a ella, incluyendo el proceso diagnóstico.

La técnica con la cual se realiza el MLBGC es fundamental para asegurar una adecuada identificación del ganglio de primer relevo; sin duda, la técnica combinada (colorante y radiocoloide) es el procedimiento estándar y debe realizarse durante la resección del tumor primario. Si la lesión pigmentada ha sido previamente escindida, la biopsia debe no ser amplia y no deben hacerse reconstrucciones del área (colgajos o injertos).

Los objetivos de la adecuada biopsia y del mapeo son obtener una alta tasa de identificación y una mínima de resultados falsos-negativos.

Actualmente, la tasa aceptada de identificación del ganglio centinela es de 99.4 % y la de falsos-negativos depende del nivel de Breslow del tumor primario: es de 4.8 % en pacientes con melanoma intermedio y de 10.5 % en pacientes con melanoma grueso, con base en los resultados obtenidos en el estudio MSLT-1 de Morton<sup>4</sup>

Para la adecuada identificación del verdadero ganglio centinela, la zona ganglionar de primer relevo no debe tener ganglios palpables, es recomendable tener un ultrasonido que no muestre ganglios con sospecha de metástasis, si así fuese, deberá efectuarse biopsia por aspiración guiada por ultrasonido; la positividad de metástasis en esta biopsia descarta al paciente para la técnica y debe efectuarse la linfadenectomía tradicional.

Se deben evitar biopsias con márgenes amplios, injertos o rotación de colgajos de cualquier índole en el área del tumor primario. La utilización de coloide de renio perilesional la víspera de la intervención o hasta dos horas antes del procedimiento es el método de medicina nuclear ideal para efectuar el "mapeo". Se debe realizar gammagrafía preoperatoria (imagen bidimensional), que permite la localización anatómica (se puede hacer una identificación tridimensional con tomografía computarizada por emisión de fotón único/ tomografía computarizada, sobre todo en sitios de drenaje complejo como cabeza y cuello) y se debe marcar sobre la piel el sitio de drenaje o de localización del ganglio centinela. El azul patente V es el colorante ideal, se inyecta en forma perilesional al menos 10 minutos antes del procedimiento; el ganglio

se identifica por su tinción azul y su radiactividad y se debe localizar siguiendo el conducto aferente teñido; una vez escindido, se debe realizar palpación intraoperatoria (a través de la incisión) para descartar la presencia de ganglios sospechosos al tacto que no hayan recibido el coloide ni el colorante (comunicación verbal del doctor Merrick Ross).

Los pasos anteriores permiten obtener la tasa más alta de identificación posible y minimizar la tasa de falsos-negativos, aunados a la realización de un adecuado examen histopatológico que permita identificar metástasis submicroscópicas; se recomienda evitar el estudio por congelación y esperar la evaluación definitiva. Los ganglios centinela negativos con el estudio convencional (tinción con hematoxilina y eosina) deben ser estudiados con tinciones de inmunohistoquímica (HMB-45 o Melan-A).

La probabilidad de tener un ganglio centinela metastásico va de 5 a 40 % y depende principalmente del nivel de Breslow. Aunque otros factores han sido asociados, aún no están claramente definidos y son tema de controversia, entre ellos el nivel de Clark, el sitio anatómico (mayor riesgo en melanomas de cabeza y cuello), la regresión del tumor primario, la ulceración (probablemente el segundo factor más importante después del grosor tumoral), la invasión linfovascular, el índice mitótico (en los menores de 1 mm de Breslow) y la edad (con mayor frecuencia es metastásico en menores de 20 años y raramente contienen metástasis en mayores de 80 años).<sup>5</sup>

Tanto en forma retrospectiva como recientemente en forma prospectiva<sup>4</sup> se ha confirmado el valor pronóstico del ganglio centinela, de tal manera que su estado histológico es un factor independiente, como su espesor tumoral. Así, en pacientes con melanomas con Breslow de 1.2 mm o mayores, la supervivencia es menor y el intervalo libre de enfermedad más corto en pacientes con ganglio centinela metastásico, al compararse con aquellos con ganglio centinela negativo a metástasis.

Por otro lado, el valor terapéutico del ganglio centinela es pobre, es decir, la posibilidad de que el MLBGC en pacientes con ganglio centinela metastásico impida la progresión neoplásica es cuestionable. En el estudio MSLT-1, la supervivencia no es mejor en pacientes sometidos a biopsia del ganglio centinela comparada con los que quedaron en observación, y el intervalo libre de enfermedad solo es mejor 7 % en melanomas intermedios y 10 % en melanomas gruesos, esto es, los pacientes que se someten a MLBGC tienen un menor índice de recaída en zona

mapeada comparados con los que quedaron en observación.

En pacientes con ganglio centinela positivo a metástasis, el número de estos, así como el tamaño y sitio de la metástasis son factores pronósticos para recurrencia y supervivencia.

Los pacientes con melanomas delgados, < 1 mm de Breslow, tienen muy poca posibilidad de metástasis en el ganglio centinela, en promedio 5.2 %, motivo por el que el MLBGC no está indicado. Sin embargo, existen subgrupos de pacientes en los que debe considerarse el procedimiento; el factor que predice la presencia de ganglio centinela positivo en melanomas < 1 mm de espesor con mayor exactitud es el espesor tumoral, la media de metástasis en el ganglio centinela en pacientes con Breslow < 0.75 mm es de 2.9 % y en los que tienen entre 0.75 y 1 mm es de 7.1 %.

Otros factores que influyen e incrementan la posibilidad de ganglio centinela metastásico en pacientes con melanomas delgados son el índice mitótico > 1 mitosis/mm<sup>2</sup>, la invasión linfovascular, la ulceración (poco frecuente en melanomas delgados), la infiltración tumoral linfocitaria y la regresión. Factores que deben tomarse en cuenta cuando se tiene que decidir entre MLBGC o vigilancia; para algunos autores, la posibilidad de ganglio centinela metastásico en presencia de al menos uno de los factores señalados alcanza 18 %.

A diferencia de melanomas intermedios, el pronóstico no empeora en pacientes con melanoma < 1 mm de Breslow y ganglios centinelas metastásico.

En pacientes con metástasis en el ganglio centinela, el consenso mundial es efectuar la linfadenectomía complementaria del área independientemente del tipo de metástasis, aunque en la actualidad sabemos que factores como el número de ganglios centinelas metastásicos, la presencia de metástasis parenquimatosas y no subcapsulares, la ulceración y el espesor tumoral del primario se asocian en forma directamente proporcional con la posibilidad de metástasis en los ganglios no centinela. El valor actual de la linfadenectomía complementaria por ganglio centinela metastásico radica en que en promedio 21 % de estos pacientes tendrá ganglios con metástasis en la disección, lo que permite estratificarlos por riesgo de recurrencia; es decir, los que tienen metástasis en los ganglios no centinela tienen peor supervivencia e intervalo libre de enfermedad más corto que aquellos con metástasis limitadas al ganglio centinela y eventualmente podrían ser candidatos a terapias adyuvantes o ensayos clínicos.

Los resultados recientemente publicados del estudio MSLT-II que comparó disección complementaria *versus* seguimiento en pacientes con ganglio centinela metastásico mostraron que aunque la disección complementaria no incrementa la supervivencia específica, sí ofrece mayor control regional e información pronóstica.<sup>6</sup>

En síntesis, el MLBGC es el método estándar para la etapificación ganglionar en pacientes con melanoma cutáneo sin metástasis ganglionares palpables o ultrasonográficas con nivel de Breslow > 1 mm y en aquellos con < 1 mm y factores pronóstico adversos; la metástasis en el ganglio centinela es indicación de efectuar linfadenectomía complementaria, con base en la evidencia existente en la actualidad.

Si el grupo médico que trata al paciente no puede realizar el MLBGC se pueden tomar dos actitudes: vigilar la zona linfoportadora o remitir al paciente a centros o grupos que lo hagan apegados a la norma mundial (se prefiere esta última actitud).

El MLBGC no está indicado en melanomas etapa 0 o < 0.75 mm ni en delgados entre 0.75 y 1 mm, excepto si en el paciente coexisten otros factores de riesgo, aunque estos aún no están adecuadamente establecidos. La clave para obtener éxito es apegarse a la técnica recomendada desde el proceso diagnóstico.

## Bibliografía

1. Gallegos JF ¿Qué es el ganglio centinela? Concepto y aplicaciones en oncología. Acta Med Grupo Angeles. 2005;3:91-98.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FJ, et al. Technical details of intraoperative lymphatic zapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992;127:392-399.
3. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel node biopsy. Cancer J. 2015;21:3-6.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy vs nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2014;370:599-609.
5. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. Ann Surg Oncol. 2014;21:1075-1081.
6. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med. 2017;376:2211-2222.