

ROL DE LA LINFADENECTOMÍA EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE PIEL

María Eugenia Aponte-Rueda¹ Ramón A Saade Cárdenas²

RESUMEN: El estado de los ganglios que drenan el tumor primario permanece como el más potente predictor de supervivencia y recurrencia en los pacientes con melanoma, los otros factores predictores de las metástasis ganglionares no han reemplazado la resección quirúrgica y el examen histopatológico como el más preciso método para la identificación de diseminación de la enfermedad. Debido a que el ganglio centinela es el primer sitio de drenaje ganglionar, su estado tumoral puede ser usado como predictor del estado tumoral de los restantes ganglios del vaciamiento regional, por lo tanto, su detallado análisis histopatológico y molecular proporciona una información más precisa del estadiaje que el examen patológico de rutina de numerosos ganglios removidos al azar. Esta información identifica a los pacientes quienes se benefician de la completa linfadenectomía, la cual es la única opción terapéutica efectiva para el control local y cura potencial. La actual controversia se mantiene respecto a si el mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela es un procedimiento diagnóstico o una intervención terapéutica. El siguiente trabajo nos permitirá evidenciar el rol de la linfadenectomía en el melanoma, particularmente a la luz de los ensayos clínicos en curso.

Palabras clave: Melanoma, Linfadenectomía, Biopsia de ganglio centinela, Ensayos clínicos.

ABSTRACT: The disease status of the tumor-draining regional lymph node remains the most important predictor of survival and recurrence in patients with melanoma; others predictor factors of nodal metastases do not have to replace surgical resection and histopathologic examination as the most accurate method for assessing spread of disease to the lymph nodes. Because the sentinel lymph node is the first nodal drainage site, its tumor status can be used to predict the tumor status of the remaining nodes in the regional draining; furthermore, its detailed histopathological and molecular analysis provides far more accurate staging information than standard pathological assessment of the numerous nodes randomly removed. This assessment identifies patients who may benefit from a completion lymphadenectomy which is the only effective therapeutic option for local control and potential cure. Current controversy remains regarding whether lymphatic mapping and sentinel node biopsy is a diagnostic procedure or a therapeutic intervention. This study allows us to reflect the role of lymphadenectomy in melanoma, particularly at light on ongoing clinical trials.

Key words: Melanoma, Lymphadenectomy, Sentinel node biopsy, Clinical trials.

¹ Médico Cirujano especialista en Cirugía General. Profesor Contratado. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "A". Servicio de Cirugía-I. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas.

² Médico Cirujano especialista en Cirugía General. Profesor Instructor. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "C". Servicio de Cirugía-III. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas.

e-mail: maruaponte@gmail.com

Recibido: 29-01-08

Aceptado: 24-09-08

Los tumores malignos primarios de la piel pueden clasificarse como: tumores de la epidermis (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y carcinoma de los apéndices cutáneos), tumores de la dermis, que son tumores indolentes desde el punto de vista biológico⁽¹⁾ y el melanoma.

De los tumores de la epidermis, el carcinoma de

células basales, aunque en potencia es localmente agresivo, casi nunca da metástasis⁽²⁾, y corresponde a la mayoría de los carcinomas cutáneos no melanoma⁽³⁾. En los carcinomas de células escamosas⁽¹⁾, la incidencia de metástasis ganglionar es relativamente baja, pero la presencia de éstas traduce mal pronóstico^(4,5), por lo que los ganglios linfáticos deben ser examinados en pacientes con: tumor mayor de 2 cm en diámetro, cualquier tumor invasivo de estructuras óseas, tumor originado en una herida crónica⁽⁶⁾, con invasión perineural o con un espesor superior a 4 mm⁽⁷⁾. Los cánceres de los apéndices cutáneos, son relativamente raros, de mal pronóstico, pero con alto potencial metastático⁽⁸⁻¹¹⁾, por lo que, el estadiaje ganglionar debe realizarse a todos los pacientes con: carcinoma clínicamente localizado en piel de las células de Merkel, los carcinomas sebáceos, carcinomas de origen ecrino y la enfermedad de Paget extramamaria.

El melanoma disemina más comúnmente a los ganglios linfáticos regionales y la excisión amplia del tumor primario y la remoción de los ganglios linfáticos regionales involucrados constituyen el más efectivo tratamiento⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Rol de la linfadenectomía en el manejo quirúrgico del melanoma cutáneo primario.

En 1892, Hebert L. Snow propugnó a la linfadenectomía como un método de control de la permeación linfática de metástasis, por lo que sugirió la conexión directa del sitio primario con los ganglios linfáticos regionales y que el tratamiento del melanoma debería incluir rutinariamente la exéresis de los ganglios linfáticos drenados⁽¹⁵⁾, debido a que en el melanoma, la progresión a los ganglios regionales es indicativo de, pero no sinónimo de disminución del intervalo libre de enfermedad, así como descenso de la supervivencia.

La presencia de ganglios linfáticos metastásicos disminuye la tasa de supervivencia de pacientes en aproximadamente 40 %⁽¹⁶⁾. Los estudios retrospectivos indican que el número de metástasis linfáticas en vez del tamaño, la invasión tumoral en el ganglio (invasión microscópica vs macroscópica) y la ulceración del melanoma primario son las más significantes variables pronósticas para predecir supervivencia⁽¹⁷⁻²¹⁾. El número de ganglios linfáticos metastásicos es el más potente predictor de supervivencia en pacientes en estadio III de la enfermedad; diez años de tasa de supervivencia para pacientes con melanoma metastásico en 1 ganglio comparado con 2 años de tasa de supervivencia para pacientes con 4 ganglios⁽²²⁾.

El factor pronóstico más importante en la práctica clínica, para la predicción de la supervivencia y el riesgo de recurrencia en pacientes con melanoma es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales⁽²³⁻²⁵⁾, como en la mayoría de los cánceres. Los predictores de metástasis ganglionares incluyen la edad del paciente, el espesor del tumor, la ulceración, el índice mitótico, las vías de drenaje y el nivel de Clark^(17,23), aunque estos factores no han reemplazado a la exéresis quirúrgica y examen anatomopatológico del ganglio, que es considerado como el método más preciso para evaluar de diseminación de la enfermedad a los ganglios linfáticos⁽²⁶⁾.

En el procedimiento quirúrgico propuesto por Snow⁽¹⁵⁾, la seguridad de la curación era lo esencial, con la realización de la disección ganglionar suficientemente extendida y la resección adecuada de los márgenes quirúrgicos, sin embargo, este enfoque es deletéreo para la calidad de vida posoperatoria. En adición, más del 80 % de los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos no tienen evidencia histopatológica de metástasis ganglionar, por lo que la disección linfática electiva para melanoma ha sido abandonada, no sólo por la morbilidad asociada con este procedimiento, sino por el fracaso de los ensayos clínicos aleatorizados en demostrar alguna mejora asociada a la supervivencia global⁽²⁷⁾.

En 1992, Morton y su grupo del John Wayne Cancer Center describe la técnica del ganglio centinela. La biopsia del ganglio centinela permite precisar el estadiaje de los ganglios linfáticos regionales con la remoción y examen histológico de sólo aquellos ganglios que reciben el drenaje directo desde el sitio del tumor, lo que permite predecir el estado de los restantes ganglios linfáticos⁽²⁸⁾, por lo que con la validación del ganglio centinela se ha contribuido grandemente al manejo quirúrgico del melanoma⁽²⁹⁾.

La biopsia del ganglio centinela ha hecho rápidamente irrelevante el debate sobre la disección linfática electiva versus la disección linfática diferida en el melanoma primario invasivo mayor o igual a 1 mm pero menos de 4 mm^(23,30-33) o en lesiones \leq 1 mm en espesor de Breslow nivel IV o V de Clark⁽³⁴⁾ o en cualquier espesor de Breslow con ulceración⁽³⁵⁾. Si el ganglio centinela es negativo, el valor predictivo del restante vaciamiento para melanoma excede el 95 %^(17,36,37), por tanto cerca del 80 % de los pacientes con melanoma pueden evitar más extensos y mórbidos procesos como la disección linfática^(38,39). La biopsia

del ganglio centinela está ampliamente aceptada como una poderosa herramienta de estadiaje, representando el estado de este ganglio el principal factor pronóstico determinante de la supervivencia global de pacientes con melanoma cutáneo en estadio I y II⁽⁴⁰⁾.

Actualmente la controversia radica en si el mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela es un procedimiento diagnóstico o terapéutico, por lo que se han iniciado tres grandes estudios que nos permitirán comprender la progresión de las metástasis en el melanoma: el MSLT I y II, el Florida Melanoma Trial y el Sunbelt trial.

Las metástasis usualmente se ubican primero en los ganglios linfáticos regionales y luego a distancia, dos hipótesis han tratado de explicar este mecanismo: primero la hipótesis de la incubación, la cual sugiere que las metástasis se desarrollan en los ganglios linfáticos regionales por expansión de clones metastásicos con la consecuente diseminación a distancia, por lo que si esta hipótesis fuera cierta la exéresis quirúrgica temprana de los ganglios linfáticos reduciría la incidencia de las metástasis a distancia y mejoraría la supervivencia. La otra hipótesis, la del marcador sugiere que las metástasis a los ganglios regionales son sólo indicativo del fenotipo metastásico y la exéresis quirúrgica de los ganglios linfáticos es diagnóstico para metástasis oculta a distancia, y podría paliar pero no aporta un beneficio terapéutico significativo⁽⁴¹⁾.

En 1994, se inició el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial⁽⁴²⁾ (MSLT-I), estudio multicéntrico internacional, prospectivo y aleatorizado que compara la excisión amplia y la biopsia del ganglio centinela versus sólo la exéresis de la lesión en pacientes con melanoma cutáneo de espesor intermedio (1,2 a 3,5 mm), cuyo objetivo principal radica en determinar el beneficio terapéutico de la biopsia del ganglio centinela.

En septiembre de 2006 se publica el tercer análisis interino con los resultados a los cinco años, de 1 269 pacientes que fueron asignados de manera aleatoria para biopsia inmediata del ganglio centinela o a observación de los ganglios linfáticos que drenan el tumor. Si la biopsia muestra micrometástasis, los pacientes van a linfadenectomía radical inmediata y en el grupo de observación la linfadenectomía es realizada sólo si un ganglio linfático es palpable. Este estudio demuestra haber significancia estadísticamente superior ($P=0,01$) en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes a los que se les practicó la biopsia del ganglio centinela

(78 %), respecto a los que sólo se les realizó la exéresis de la lesión (73 %). Con respecto al control local hubo un número mayor de ganglios metastásicos en el grupo de observación, que en el de la biopsia (3,3 vs 1,4, $P<0,001$). No hay diferencia significativa en la supervivencia global entre los dos grupos, pero entre los pacientes con ganglios metastásicos, la tasa de supervivencia fue mayor en el grupo de los pacientes con biopsia que posteriormente sometidos a linfadenectomía inmediata que en los pacientes del grupo de observación (72 % vs 52 %, $P=0,004$). Este estudio proporciona un nivel de evidencia I sobre el valor del ganglio centinela como procedimiento de estadiaje, para el control local de melanoma de estadio intermedio, sólo el posterior seguimiento mostrará si la biopsia del ganglio centinela seguida de la linfadenectomía radical incrementa la supervivencia global en los pacientes con melanoma de espesor intermedio⁽⁴³⁾.

El siguiente estudio el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II⁽²⁶⁾ (MSLT-II), iniciado en el 2005 determinará si la biopsia del ganglio en pacientes con evidencia de metástasis en el ganglio por estudio histopatológico o por técnicas moleculares, seguida de la linfadenectomía es superior a la observación, en cuanto a mejorar la supervivencia global. Para ello, los pacientes con negatividad para tumor con hematoxilina y eosina son sometidos a RT-PCR; en aquellos en los que la evaluación molecular es negativa son sometidos al seguimiento de rutina, pero en aquellos en los que la evaluación molecular es positiva serán aleatorizadas a observación o a disección linfática inmediata.

El Florida Melanoma Trial y el Sunbelt Trial son estudios prospectivos, aleatorizados, que están designados para determinar el beneficio terapéutico de la realización de la linfadenectomía en pacientes con ganglios linfáticos positivos por hematoxilina y eosina, PCR y/o inmunohistoquímica, en comparación con la administración adyuvante del interferon α ⁽⁴⁴⁾.

En la actualidad, y en espera de los resultados de los estudios anteriores, se acepta que el adecuado tratamiento de pacientes con melanoma es la clave en la historia natural de la enfermedad, una vez el diagnóstico haya sido confirmado. La cirugía juega un papel fundamental en los estadios iniciales de la enfermedad, al remover la lesión primaria y escindir adecuadamente las metástasis locoregionales, una vez que la clínica, la histología o la inmunohistoquímica haya confirmado el diagnóstico de depósitos metastásicos en el ganglio centinela^(24,32,33,45).

REFERENCIAS

1. Pulitzer DR, Serafin D, Kraybill WG. Piel. En: Banks PM, Kraybill WG, editores. *Patología para el cirujano*. Filadelfia (USA):WB Saunders Co.; 1996.p.49-63.
2. Wagner RF, Casciato DA. Skin cancers. En: Cascinato DA, Lowitz BB, editores. *Manual of Clinical Oncology*. 4ª edición. Filadelfia (USA) Lippincott; 2000.p.336-373.
3. Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CR, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med*. 2000;342(8):525-533.
4. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin excluding lip and oral mucosa. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:467-484.
5. Cherpelis B, Marcusen C, Lang P. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg*. 2002;28:268-273.
6. Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg*. 1999;86:518-521.
7. Sian Ku, Wagner JD, Sood R, Park HM, Havlik R, Coleman JJ. Lymphoscintigraphy with sentinel lymph node biopsy in cutaneous Merkel cell carcinoma. *Ann Plast Surg*. 1999;42:679-682.
8. Wassenberg N, Schachter J, Feing E, Feinmesser M, Gutman H. Applicability of sentinel node technique to Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2000;26:138-141.
9. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma: Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 1992;26:976-990.
10. Young D, Mathes S. Piel y tejido subcutáneo. En: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser WC editores. *Principios de Cirugía*. 6ª edición. México: Editorial Interamericana, SA; 1995.p.533-549.
11. Wagner J, Evdokimow DZ, Weisberger E, Moore D, Chuang TY, Wenck S, Coleman JJ. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Arch Dermatol*. 2004;140:75-79.
12. Hochwald SN, Coit DG. Role of elective node dissection in melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1998;14:276-282.
13. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ. Current Therapy of Cutaneous Melanoma. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(5):1774-1799.
14. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomized trial. *WHO Melanoma Programme*. *Lancet*. 1998;351:793-796.
15. Essner R. Surgical Treatment of Malignant Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83:109-156.
16. Tanabe KK, Reintgen D. The role of sentinel lymph node mapping for melanoma. *Adv Surg*. 1998;31:79-103.
17. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factor analysis of 17 600 melanoma patients. Validation of the new AJCC melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622-3634.
18. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, Tu ZN, Lee JJ, Legha SS, et al. Prognostic value of the size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 1995;13:2361-2368.
19. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1,0 to 4,0 mm). *Intergroup Melanoma Trial*. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(2):87-97.
20. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3782-3793.
21. Liu ZJ, Herlyn M. Melanoma. En: De vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7ª edición. Filadelfia (USA): Lippincott; 2005.p.1745-1824.
22. Balch CM, Soong SJ, Show HM. An analysis of prognostic factors in 8 500 patients with cutaneous melanoma. En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, editores. *Cutaneous Melanoma*. 2ª edición. Filadelfia (USA): Lippincott; 1992.p.165-187.
23. Coit DG, Rogarko A, Brennan MF. Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. *Ann Surg*. 1991;214:627-636.
24. Shen J, Wallace A, Bouvert M. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Semin Oncol*. 2002;29(4):341-352.
25. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1 134 patients from John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg*. 1998;14:276-282.
26. Amersi F, Morton D. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Adv Surg*. 2007;41:241-256.
27. Kitajima M, Kitagawa Y. Universal Applications of Sentinel Node Technology. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(Suppl 3):144-146.
28. Uren R. Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. *J Nucl Med*. 2006;47(2):191-195.
29. Cody HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology*. 1999;13:25-34.
30. Emilia JC, Lawrence W. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma: The standard of care? *J Surg Oncol*. 1997;67:153-154.
31. Houghton A, Coit D, Bloomer W, Buzaid A, Chu D, Eisenburgh B. NCCN melanoma practice guidelines: Melanoma surgical practice guidelines. *Oncology*. 1998;12:153-177.
32. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, et al. The Augsburg Consensus-Techniques of lymphatic mapping sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer*. 2000;89:236-241.
33. Kelley MC, Ollila DW, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1998;14:283-290.
34. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151-156.
35. Puleo CA, Messina JL, Riker AI, Glass F, Nelson C, Cruse W, et al. Sentinel node biopsy for thin melanomas: Which patients should be considered? *Cancer Control* 2005;12(4):230-235.
36. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: A multicenter trial. *Ann Surg*. 1999;230:453-465.

37. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, et al. Sentinels lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res.* 1995;5:255-260.
38. Jimenez RE, Panageas K, Busam KJ, Brady MS. Prognostic implications of multiple lymphatic basin drainage in patients with troncal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:518-524.
39. Thompson J, Streh J, Uren R, Ka V, Scolyer RA. Sentinel node biopsy for melanoma: Where have we been and where are we going? *Ann Surg Oncol.* 2004;11(Suppl 3):147-151.
40. Rossi C, De Salvo G, Trifiro G, Mocellin S, Landi G, Macripo G, et al. The impact of lymphoscintigraphy Technique on the Outcome of Sentinel Node Biopsy in 1 313 patients with cutaneous melanoma: An Italian Multicentric Study (SOLISM-IMI). *J Nucl Med.* 2006;47(2):234-241.
41. Morton DL. Sentinel Node Mapping and a International Sentinel Node Society: Current Issues and Future Directions. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(Suppl 3):137-143.
42. Morton DL, Thompson J, Cochran A, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al and the MSLT Group. *N Engl J Med.* 2006;355:1307-1316.
43. Balch C, Cascinelli N. Sentinel-Node Biopsy in Melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1370-1371.
44. Zervos E, Burak WE. Lymphatic Mapping in Solid Neoplasms: State of the Art. *Cancer Control.* 2002;9(3):189-202.
45. Testori A, Mozzillo N. Surgical Techniques of Melanoma and Sentinel Node biopsy. *Semin Oncol.* 2002;29(4):328-335.