
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA

**DETECCIO DEL GANGLI SENTINELLA MITJANÇANT
LIMFOGAMMAGRAFIA I SONDA DE RAIGS GAMMA
INTRAOPERATORIA
EN PACIENTS AMB MELANOMA MALIGNNE**

Tesi per aspirar al grau de Doctor presentada per:

Sergi VIDAL i SICART

Dirigida per:

Prof. Dr. Francesca PONS i PONS

Barcelona, 2001

AGRAÏMENTS

AGRAÏMENTS

La finalització del treball d'investigació que suposa el Projecte de Tesi Doctoral és la culminació d'anys d'esforços, patiments, mals de cap, relacions interpersonals bones i dolentes, coneixement de companys d'altres Especialitats mèdiques i, com no, hores i hores robades a la família.

Tot això implica un nombrós grup de persones a les que cal agrair que s'hagi fet realitat aquest projecte. Des d'el període de formació com a Especialista en Medicina Nuclear, fins al moment actual, han estat innombrables les persones a les que, ja sigui de forma constant o puntual, he de donar les gràcies pel seu ajut. En un espai reduït nomès podré copsar un esboç de totes elles, però en cap moment oblidat qui, d'una forma o altre, ha estat un company, un conseller o un amic.

A la **Prof. Dra. Francesca Pons i Pons**, Cap del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona per la seva constància, paciència, confiança i esperit crític en la direcció d'aquest treball. L'ajuda i predisposició a tota hora han estat fonamentals en la confecció d'aquest projecte.

Al **Dr. Jordi Setoain i Quinquer**, ex-Cap de Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. La seva visió i mentalitat guanyadora alhora que el seu recolzament, amistat i estímul han conduït un projecte atemoridor a una realitat palpable i enorgullidora.

Al **Dr. Ramon Herranz García-Romero**, ex-Consultor Sènior del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. No puc, en un espai tant curt explicar tota la gratitud i reconeixement vers la seva persona. La comprensió, crítica constructiva i especialment, els seus consells, han permès dur a terme una gran part d'aquest Projecte de Tesi Doctoral així com aconseguir que l'autor assolís fites que mai havia pensat.

A la **Dra. Teresa Castel i Rodó**, Consultor Sènior del Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. La seva figura capdavantera en el camp del melanoma maligne i la seva extraordinària senzillesa de tracte, han significat un motiu d'enriquiment, tant professional com personal, per l'autor. Es un orgull poder treballar amb ella.

Al **Dr. Jordi Piulachs i Clapera**, Cap Clínic del Servei de Cirurgia de l'Institut Plató i ex-Especialista Sènior del Servei de Cirurgia General de l'Hospital Clínic de Barcelona. La complicitat i amistat que vàrem disfrutar en els anys de treball plegats, així com els consells rebuts queden per sempre en el meu ànim.

Al **Dr. Antoni Vilalta i Solsona**, Especialista Sènior del Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Els seus profunds coneixements de tècniques quirúrgiques, la seva amistat i l'excel·lent "vis crítica" de les coses han fet que el treball realitzat hagi estat del tot suportable.

Al **Dr. Josep M^a Palou i Aymerich**, Especialista del Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. La seva tasca en Dermatopatologia, analitzant totes les mostres que s'inclouen en els resultats d'aquesta Tesi, ha fet possible la seva confecció.

Al **Dr. Francisco Lomeña i Caballero**, Consultor del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. El seu pragmatisme, sentit didàctic i el seu punt de necessari cinisme han influenciat decisivament el sentiment de l'autor vers la Medicina Nuclear. La seva prodigiosa capacitat d'organització i "multitasking" és un exemple a imitar.

Al **Dr. Carlos Piera i Peña**, Consultor del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. La seva amistat, més enllà d'uns colors, durant aquests anys i el seu privilegiat coneixement de la radiofarmàcia ha permès el desenvolupament acurat d'aquest i molts d'altres treballs.

Al **Dr. Xavier Pavía i Segura**, Consultor del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. La seva accessibilitat, perfeccionisme i senzillesa han estat un model per a mi. La seva ajuda en l'avaluació i correcció de l'apartat de la sonda detectora m'han permès la comprensió de dades fins aleshores ignotes.

A la **Dra. Africa Muxí i Pradas**, Especialista Sènior del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. Va ser la pionera de la cirurgia radioimmunodirigida a casa nostra i qui en va instruir vers la utilització de les sondes detectores. El seu companyerisme i bona disposició sempre estant presents. Gràcies per tots aquests anys de cuites i esforços.

A la **Dra. Marina Huguet i Pañella** i els **Drs. Francesc Xavier Setoain i Perego i David Fuster i Pelfort**, ex-Residents del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona, amb qui vaig compartir tota l'etapa MIR i que, sens dubte, són les persones i amics amb qui, dia a dia, tothom voldria treballar. Ha estat un privilegi tenir-los com companys i mestres.

Al **Dr. Santiago Mañé i Herrero**, Cap de Servei del Centre Mèdic i Diagnòstic (CMD). Els seus consells, rectificacions i amistat en els períodes de treball estival han conseguit que, davant un cas complicat, la improvisació i el sentit pràctic, així com la rapidesa siguin un constant. Gràcies "Boss".

Als **metges residents** del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona, que encara que no col.laboraven en el període comprés en aquesta Tesi, han aportat objeccions, consells i millores en la tècnica d'identificació del GS.

Voldria agrair també a tots els companys d'altres especialitats (Dermatòlegs i Cirurgians) que en aquests anys, han col.laborat amb major o menor mida en el desenvolupament d'aquesta tècnica en el nostre hospital.

Seria injust no reconèixer el treball d'altres professionals, sovint oblidats, però que sense ells seria impossible realitzar la tasca diària i que, sens dubte, contribueixen a la formació del metge especialista amb les seves aportacions i experiència “al peu del canó”.

Al Sr. **Jordi Ribera i Perianes**, Tècnic del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. Per les hores intempestives compartides al llarg d'aquests anys, per la seva ajuda i mestratge en l'art de la radiofarmàcia i especialment, per la seva amistat, mantinguda dia a dia des de 1993.

A la Sra. **Pau Jordano i Pino**, ATS del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona, per cuidar-me tant bé com ella sap i perquè en tot moment ha estat una persona amb la que, a més de les tasques professionals, s'ha pogut compartir una confidencialitat especial i respectuosa. Pau, no tinc paraules.

Al Sr. **Manel Tantull i Oliva**, Coordinador i ATS del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. El seu sentit crític i la meticulositat en les tasques a realitzar, així com els seus puntuals consells han conduït a millorar força aspectes de la tècnica emprada en aquesta tesi. Gràcies Manel.

Al Sr. **Pedro Sanz i García**, ATS del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona. La seva complicitat i amistat així com la gran capacitat de treball han permès molts jorns de tasca gratificant.

A la Sra. **Angeles Ingeño i Gambara**, Auxiliar del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona, per la seva ajuda incondicional en tenir sempre a punt qualsevol història clínica, fotografia, dada que sol·licités. En tots aquests anys sempre he trobat el seu recolzament.

Encara que en el moment de la realització de l'estudi en els pacients inclosos en aquesta Tesi no estaven, per diversos motius, en la gammacambra, cal destacar el grup format per **Antonia Roqué, Rosa Martí, M^a Nieves Campos, Rosa Aragonés, Esther Colomer, Margarita Martínez, Ildefons Mendo, Marta Soto, Javier Fernández i Noemí Alonso**. Tots ells d'una forma o d'altra m'han ajudat en el desenvolupament de la tècnica a partir dels resultats de la Tesi.

A les Sres. **Mercè Gil, Alba Martínez i Adela Rodríguez**, Secretàries del Servei de Medicina Nuclear, per les incomptables històries que hem buscat plegats o sols i pel seu carinyo especial.

Als meus companys i amics del Centre Mèdic i Diagnòstic (CMD), Srs. **José Santamaria, Ramon Condomines, David Llopis, Santiago Calderón i Eulàlia Huguet**, així com al Sr. **Antoni Illanes** de CETIR, Centre Mèdic, per compartir amb mi la seva tasca i ensenyar-me “el que no està escrit”. Una abraçada per a tots.

I a la fi una menció especial a la meva família, començant per la meva muller Núria i les meves filles Mireia i Núria que m'han suportat durant tots aquests jorns d'enclaustració i recolliment. Elles i els meus pares, àvia, tieta i germana, així com els meus sogres i cunyat m'han recolzat sempre per aconseguir el desitjat títol de Doctorat. Tot aquest esforç ha estat possible gràcies a vosaltres.

1. INTRODUCCIÓ

Encara que és un càncer infreqüent, el melanoma maligne cutani (MM) està augmentant ràpidament la seva incidència a tot el món. Actualment el MM representa aproximadament un 3% de tots els càncers diagnosticats als EE.UU¹. Les raons per aquest augment ràpid d'incidència romanen sense aclarar, encara que poden relacionar-se amb la reducció de la capa d'ozó². En l'actualitat, el MM provoca entre el 1 i el 2% de les morts per càncer, superant en freqüència als tumors cerebrals primaris, la malaltia de Hodgkin, els carcinomes de faringe, laringe i càncer tiroïdal³.

El pronòstic dels pacients amb MM es relaciona directament amb la profunditat de la invasió de la lesió primitiva en el moment del diagnòstic i el tractament inicial. Quan es diagnostica precoçment en el curs biològic de la malaltia, el MM pot ser curat majoritàriament mitjançant exèresi quirúrgica. No obstant, una vegada el MM metastatitza, no existeix actualment un tractament disponible que afecti amb fiabilitat el curs de la malaltia. Es, per tant, molt important realitzar un diagnòstic precoç d'aquests malalts, per aconseguir una selecció més acurada dels pacients que han d'ésser sotmesos a tractaments normalment agressius (limfadenectomies, perfusions amb quimioteràpics i interferó α_2 , interleuquines).

1.1 HISTÒRIA I EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA

Encara que s'ha publicat abastament que el MM va ser descrit per primera vegada pels egipcis en el papyrus d'Ebers (aproximadament cap a l'any 1502 a.C.), estudis posteriors a aquest antic document no han observat cap menció en particular sobre aquesta entitat⁴.

La primera descripció acreditada del MM apareix en els escrits d'Hipòcrates (460-375 a.C.) seguit pel metge grec Rufus d'Efeso (60-120 d.C.). Durant segles,

molts altres metges van posar en evidència lesions malignes pigmentades de la pell amb presència de metàstasis a distància. No obstant, no va ser fins el segle XIX quan es van realitzar troballes significatives a la descripció i tractament del MM humà. En un estudi presentat a la Facultat de Medicina de París l'any 1805, Laennec va parlar de “la melanousse”, descrivint el seu color com “melanòtic”⁵.

La primera informació de la base genètica del MM va ser realitzada per Norris en 1820⁶. Robert Carswell va utilitzar el terme mèdic “melanoma” el 1838 per referir-se a lesions malignes pigmentades de la pell⁷. L'any 1858, Tenberton va defensar i realitzar una excisió radical profunda i àmplia pel tractament del MM⁸. Aquest concepte, que es va desenvolupar al llarg de tot el segle abans d'arribar a ser acceptat com una tècnica quirúrgica, va estimular també la resecció de tots els ganglis limfàtics afectats per aquesta malaltia. L'any 1907, William Sampson Handley va defensar l'excisió extensa i en bloc del MM amb marges amplis, seguint el principi de la dissecció en continuïtat⁹.

Des de llavors fins a l'actualitat s'ha evolucionat progressivament en el diagnòstic i el tractament del MM, introduïnt-se noves tècniques, especialment en els darrers anys, per aconseguir una major supervivència i qualitat de vida en aquests pacients.

Durant el segle passat, en EE.UU i Canadà la incidència del MM va augmentar a una velocitat que sobrepassava totes les altres neoplàsies malignes amb l'excepció del càncer de pulmó a les dones. En l'actualitat, aquesta incidència augmenta aproximadament un 5 a 7% anual, doblant la població en risc cada 10 a 15 anys¹⁰. Austràlia té la prevalència més elevada de MM al món: aproximadament 17,7 casos per 100 000 habitants/any. La prevalència anual ajustada als EE.UU és aproximadament de 10 casos per 100 000 habitants/any, encara que diverses àrees geogràfiques presenten xifres superiors^{11,12}. Segons l'American Cancer Society, 34109 nous casos de MM foren diagnosticats a EEUU en 1995 i es van produir 7200

morts per aquest motiu¹³. En Europa, el percentatge anual de MM entre 1978-1982 va ésser de 4,2 per 100 000 homes/any i 6,2 per 100 000 dones/any¹⁴. Aquest càncer representa en Europa l'1% de tots els càncers entre els homes i l'1,8% entre les dones.

Les variacions en tot el món en la incidència abasten des de l'1 per 100 000 habitants/any en les poblacions no caucàsiques fins a 30 per 100 000 habitants/any entre les persones que viuen a la província de Queensland (Austràlia). El percentatge anual de MM augmenta a Dinamarca un 6% per any, un 7,4% per any a Escòcia i un 7% anual a Nova Zelanda i als EEUU¹⁵. Aquest augment d'incidència comprèn a tots els grups d'edat i sexe, encara que sembla més important entre la gent jove. De forma prominent, aquest augment afecta el tipus histopatològic d'extensió superficial.

La progressió d'aquest augment d'incidència ha fet considerar la previsió de que entre la població actual als EEUU, una de cada 90 persones desenvoluparà un MM al llarg de la seva vida. En l'actualitat el MM és més freqüent que el limfoma de Hodgkin i que els tumors primaris de cervell. En absència d'un tractament eficaç en els estadis avançats, cal esperar que existeixi un gran nombre de persones, especialment les de raça blanca, que moriran per aquesta malaltia. Per això, aquest càncer es converteix en un problema de salut pública.

No obstant, el pronòstic global del MM està millorant, principalment degut a que els pacients acudeixen al metge en fases cada vegada més precoces de la malaltia.

1.2. ETIOLOGIA I FACTORS DE RISC

1.2.1 Etiologia

Encara que l'etiologia del MM és desconeguda, diversos estudis cas-control han identificat certes característiques presents en les poblacions amb un alt risc de desenvolupar el MM^{17, 18}. Aquests estudis han demostrat abastament que el MM és

una malaltia de persones amb característiques de la raça blanca. Les persones amb cabells rossos o pels-roigs i pell blanca, que no es bronzegen bé i en els que l'exposició al sol, encara que sigui mínima, provoca canvis inflamatoris importants o inclús cremades de primer i segon grau, presenten un risc elevat de desenvolupar MM amb molta més freqüència que les persones amb un pigment fosc de la pell. Les persones amb un augment de nevus o tendència a desenvolupar pigues presenten també un risc elevat de desenvolupar MM^{19, 20}.

Diversos estudis suggereixen que la llum ultravioleta pot ser un factor crític en l'aparició posterior d'un MM²¹. S'ha demostrat que existeix una incidència augmentada de MM a les poblacions de persones de pell blanca que es relaciona amb un augment de la distància des dels pols. Així, les persones adultes que emigren a climes assoleïats presenten un menor risc de desenvolupament de MM que persones de característiques similars que van néixer en aquelles àrees, suggerint que la durada de l'exposició a la radiació ultravioleta (UV) és important en el desenvolupament del MM²¹.

Pigues i nevus són induïts per la radiació solar i són factors de risc per una posterior presència de MM. Aquestes observacions epidemiològiques suggereixen que la llum solar, principalment la llum ultravioleta, té un paper important en la inducció del MM. La deplecció de la capa d'ozó en l'estratosfera i, per tant, la intensitat augmentada de llum ultravioleta, pot ser responsable en part d'aquest augment d'incidència del MM. En estudis recents s'ha demostrat que la capa d'ozó pot haver disminuït entre un 3 i un 7% des de 1969²². Malgrat la forta associació entre l'exposició solar i el desenvolupament del MM, els detalls d'aquesta relació romanen sense aclarir.

Diversos estudis han suggerit que hi ha molts d'altres factors a més de la llum ultravioleta que poden contribuir al desenvolupament del MM. Així, sabem que el MM pot presentar-se en àrees de la pell relativament sense exposició als raigs solars,

com poden ser els palmells de les mans i les plantes dels peus. D'altra part, i en contraposició als carcinomes de cèl.lules basals i escamoses, el MM presenta una relació directa amb el total de l'exposició solar. Això suggereix que la relació entre l'exposició directa del sol i el risc de desenvolupar un MM és complexe i es relaciona no únicament amb el nivell acumulat d'exposició solar, sinó també amb una exposició controlada de forma personal, sent el major risc en les exposicions intermitents, intenses i agudes²³.

L'augment d'incidència del MM pot relacionar-se amb 2 patrons observats. En primer lloc, la gent jove presenta una incidència superior de MM que les persones d'edat superior a 65 anys. En segon lloc, s'ha observat un augment en l'aparició del MM en determinades localitzacions: la incidència del MM en el cap i la cara ha augmentat lleugerament, existint un notable augment també a cames en les dones i en el tòrax en homes²⁴. Aquesta tendència reflexa canvis en els estils de vestir i en els materials emprats en la confecció així com en els hàbits d'oci. El MM es presenta de forma infreqüent en les zones que estan doblement protegides per roba.

Com ja s'ha esmentat abans, sembla que la sobreexposició intermitent a la llum solar i les cremades derivades d'aquesta poden ser factors crítics en el desenvolupament del MM, més que l'exposició total a la llum del sol²⁵. A més, aquesta exposició varia considerablement entre els diferents territoris i països.

Els processos etiològics que fan augmentar la incidència de MM semblen més actius durant la infantesa i l'adolescència. Virtualment tots els estudis demostren que l'exposició intensa a la llum solar durant la infantesa o l'adolescència precoç presenta un major risc que l'exposició durant la vida adulta. L'augment d'incidència de MM entre els emigrants que provenen de països o àrees menys assolades és més evident en els emigrants més joves.

D'altra banda, s'han realitzat diversos estudis sobre l'associació de les fonts artificials de radiació ultravioleta (llànties solars o llits solars) i el MM. Les llànties fluorescents no semblen representar un factor de risc pel MM²⁶.

En l'actualitat, el bronzejar-se amb fonts de raigs ultravioletes és una moda ben establerta, especialment en gent jove. Això provocaria que la importància en salut pública fos considerable si tinguéssim en compte les possibles conseqüències a llarg termini a aquesta exposició. La majoria d'estudis epidemiològics fets en els anys 80 no van observar cap relació entre el MM i l'exposició a llànties solars. Actualment es considera que els llits solars que generen únicament radiació ultraviolada A (UVA) no són lesius. Així, els pacients psoriàtics tractats amb UVA no demostren majors freqüències de MM. No obstant, articles recents comencen a qüestionar aquesta suposada inoqüitat dels UVA, incitant el desenvolupament de cremes solars capaces de protegir la pell²⁷. D'altra banda, certs estudis epidemiològics, un d'ells realitzat a la Gran Bretanya, han observat una relació significativa entre el MM i l'exposició a les fonts artificials de radiació ultravioleta²⁸. En l'actualitat, s'estan realitzant nombrosos estudis per a avaluar el risc relacionat amb l'exposició a aquestes fonts.

La hipòtesis de l'exposició intermitent, manté que l'elevació de la incidència del MM es deu essencialment a l'augment de l'exposició intensa a la llum solar en els moments d'esbarjo. Aquest concepte està fortament associat amb el canvi assolit en els comportaments socials relacionats amb l'exposició solar, especialment en els darrers 50 anys. L'evolució dels períodes vacacionals i les modes cosmètiques a les societats industrialitzades es corresponen amb la incidència de MM a Europa i EE.UU i amb la seva distribució nord-sud. Així, les persones que viuen al nord presenten una complexió cutània més pàl·lida que les persones que viuen a la costa mediterrània o al sud i, per tant, presenten una incidència més elevada de MM.

1.2.2 Factors de risc

La taula 1 resum el risc relatiu estimat per al desenvolupament de MM segons els factors de risc estudiats amb més freqüència.

Taula 1. *Factors de risc del melanoma maligne*

Factor de risc	Risc relatiu*
Canvis persistents en un nevus	Molt alt
Edat adulta (>15 anys vs < 15 anys)	88
Una o més lesions pigmentades grans o irregulars	
Nevus displàstic i melanoma familiar	148
Nevus displàstic sense melanoma familiar	27
Lentigen maligne	10
Nevus congènit	21
Raça blanca (vs raça negra)	12
Melanoma cutani previ	9
Història familiar de melanoma	8
Immunosupressió	4
Sensibilitat solar	3
Excesiva exposició solar	3

*Grau d'increment del risc relatiu comparat en persones sense aquest factor de risc. Risc 1 equival a risc no augmentat.

Melanoma familiar

El mecanisme subjacent dels càncers de pell estimulats pels raigs ultraviolats, i del MM en particular, es creu que és resultat de la lesió del ADN de les cèl.lules cutànies. Això s'ha suggerit pel fet que les cèl.lules metastàsiques del MM normalment presenten una elevada aneuploidia en contrast amb els melanocits normals que són diploides. Més proves sobre l'etiologia genètica del MM provenen del reconeixement de les alteracions cromosòmiques que afecten el braç curt del cromosoma 1, així com ambdós braços dels cromosomes 6 i 7 que s'han identificat en MM i en línees cel.lulars derivades també de MM primaris o metàstasis^{29, 30}.

Es evident que els membres de certes famílies són més susceptibles de desenvolupar alteracions genètiques que s'associen al MM. Com a resultat, aquestes persones presenten un altíssim risc de desenvolupar aquest tumor. Es considera que aproximadament del 8 al 12% de tots els casos de MM es presenten en persones amb predisposició familiar per desenvolupar-lo. El melanoma familiar es caracteritza per un elevat risc de malignització, una incidència augmentada de MM múltiples i una edat d'inici molt precoç³¹. En les persones que presenten melanoma familiar, el locus del MM resideix a la porció distal del braç curt del cromosoma 1²⁹.

En resum, sembla que existeixen 3 factors que combinen els seus efectes sobre la presentació del MM:

- Exposició intensa, repetida i intermitent a la llum solar.
- Pell blanca, una elevada densitat de nevus o nevus displàstics.
- Exposicions molt intenses a la llum solar durant la infantesa o l'adolescència precoç associada a cremades solars.

Un altre factor inclouria els pacients que presenten una predisposició familiar.

En conclusió, en els últims 20 anys la comunitat científica ha realitzat un important esforç per entendre amb més claredat perquè la incidència del MM està

augmentant en els països industrialitzats. Actualment, a més de millorar el tractament, cal realitzar programes preventius dirigits a reduir el risc dels factors ambientals, avaluant el seu impacte sobre la incidència del MM i en el reconeixement dels factors individuals que indiquin quins són els pacients d'elevat risc, en un intent d'aconseguir uns factors de cribatge que permetin catalogar els pacients amb més risc i adequar el tractament als mateixos.

1.2.3 Lesions precursoras del melanoma cutani

El MM es desenvolupa en una lesió o nevus preexistent entre el 18 i el 85% dels casos. La relació històrica entre el nevus i els MM pot ser evidenciada mitjançant histopatologia per la presència de nevus nevomelanocítics en contigüitat amb MM en el 18 al 72% dels casos³². Aquesta asseveració planteja un dilema degut a que el 92% dels adults presenten 1 o més nevus³³. La dificultat per diferenciar un nevus típic d'un MM o altres lesions pigmentàries pot conduir a un retard en el diagnòstic (entre 3 i 6 mesos des de l'aparició d'un nou nevus o canvis en els preexistents)³⁴. Aquest retard normalment es deu a la ignorància del pacient sobre les conseqüències de la presència d'un nou nevus o de les variacions sobre lesions antigues, més que en el retard per part del metge en el diagnòstic i tractament³⁴.

El propòsit de seleccionar a les persones d'un elevat risc per desenvolupar un MM és diagnosticar els tumors en un estadi precoç en la seva història natural, abans que apareguin metàstasis, inclús per evitar el MM en alguns casos si es pot identificar un precursor potencial del mateix i extirpar-lo quirúrgicament.

Cal tenir en compte que els nevus grans i els precursors potencials del MM són els més importants factors de risc identificats fins l'actualitat. Els nevus grans, es a dir de gran tamany i nombre, indiquen un risc elevat de MM inclús en absència de precursors de MM reconeguts. Per exemple, el risc de MM augmenta 10 vegades amb la presència de 5 nevus melanocítics de com a mínim 5 mm de diàmetre, 16

vegades si són 5 nevus de 7 mm de diàmetre i 20 vegades si hi han més de 120 nevus de al menys 1 mm de diàmetre³⁵.

Síndrome del nevus displàstic

Originàriament descrit per Clark i cols., la síndrome del nevus displàstic s'atribueix a un gen únic autosòmic dominant amb penetrància incompleta. Aquesta forma familiar de MM es distingeix per la presència de lesions maculars múltiples i extenses (>5 mm de diàmetre) amb vores irregulars i amb freqüència de coloració marró, negra o vermella.

El nevus displàstic presenta tant components maculars com papulars i pot aparèixer a qualsevol lloc del cos, encara que es localitza especialment al tronc (Figura 1). Microscòpicament aquestes lesions maculars presenten patrons ben descrits d'atípia melanocítica, fibrosis dèrmica, telangiectàsies i infiltració limfocitària. El MM pot reaparèixer des d'un nevus displàstic o des d'una pell aparentment normal. Els MM que es troben associats amb els nevus displàstics són del tipus d'extensió superficial i són amb freqüència molt primis.

S'ha descrit que el nevus displàstic presenta una contigüitat amb els MM en un 50% dels casos. Encara que la majoria de nevus displàstics es presenten en el marc de diversos membres d'una família, poden observar-se, en ocasions, al voltant d'un MM espontani i poden representar una síndrome del nevus displàstic espontani³⁶. El nevus displàstic pot ésser únic o múltiple, pot observar-se en persones amb o sense MM i pot presentar-se de forma familiar o no. Diverses proves suggereixen que el nevus displàstic es comporta com un precursor histogenètic del MM humà, que pot induir-se cap a la malignitat mitjançant factors químics i ambientals³⁷.



Figura 1. *Nevus displàstic*

Nevus melanocític congènit

El nevus melanocític congènit, que es presenta en el moment del naixement, es classifica normalment en nevus congènit petit o gegant (Figura 2). Els nevus congènits són col·leccions de cèl·lules nèviques, es a dir, lesions pigmentades de la pell i es presenten en quasi un 1% dels recent nascuts (Figura 3). Aquests hamartomes comprenen teixit que s'origina a la cresta neural. Les característiques clíniques dels nevus congènits inclouen una extensa superfície irregular, amb una pigmentació augmentada, amb diverses coloracions marronoses i hipertricosis. Encara que el MM pot sorgir de novo, amb freqüència creix en associació del nevus congènit i, per tant, tots ells han de ser revisats sota aquesta sospita. S'ha recomanat que tots els nevus congènits, independentment del seu tamany, han de considerar-se com a marcadors d'una predisposició inherent a un MM³⁸.

El nevus congènit extens es considerat com un precursor formal del MM humà i presenta un greu risc pel pacient. No obstant, no està clar si els nevus congènits de petit tamany que no representen una seriosa amenaça, haurien de considerar-se com precursors genètics del MM. El risc vital del MM en pacients que presenten nevus congènits s'aproxima al 20%³⁹. Es recomana que els nevus congènits petits han de ser controlats per un dermatòleg expert. Els nevus extensos han de seguir-se molt estretament i han de ser resecats o biopsiats si apareix algun canvi.

Donades aquestes incerteses, les següents recomanacions han de tenir-se en compte pel tractament dels pacients que presenten nevus congènits de petit tamany:

1. Tots els nevus congènits han de ser documentats en el naixement, preferentment en forma de fotografia.
2. Durant el seguiment, els canvis sospitosos precisaran una avaluació urgent.
3. Els nevus congènits d'aspecte atípic han de ser resecats de forma immediata, doncs inclús un petit nevus congènit pot desenvolupar ocasionalment un MM a la infància o adolescència.
4. Tots els nevus congènits petits han de ser sotmesos a una excisió profilàctica abans dels 12 anys, moment en el qual el risc del MM augmenta de forma important.
5. Cal preguntar als membres de la família per la presència de nevus congènits entre ells.



Figura 2. *Nevus melanocític gegant*



Figura 3. *Nevus melanocític congènit*

Lentigen maligne

El lentigen maligne pot definir-se com una màcula pigmentada, relativament extensa, sobre una pell lesionada pel sol, normalment present en pacients d'edat avançada, que està constituïda per una proliferació de melanocits atípics de forma variable en una epidermis atròfica.

El lentigen maligne pot ser estable o progressar a un MM invasiu o intraepidèrmic, motiu pel qual molts autors el consideren com a sinònim de MM "in situ". Apareix de forma primària com una taca petita, ben circunscrita, o una màcula marró clara que normalment s'exten i arriba a fer-se més fosca i de forma més

variada en el temps, produint veritables estries de pigmentació clara i fosca, hipopigmentació i en ocasions depigmentació. Algunes àrees s'extenen de forma perifèrica, mentre que altres romanen estacionaries o inclús regressen. És freqüent la presència d'àrees de remissió espontània. La progressió i remissió sincròniques són altres característiques d'aquesta lesió.

El tractament més adequat pel lentigen maligne és la resecció quirúrgica amb marges adequats deixant pell normal al voltant. No és infreqüent que presenti una evolució de 10 a 15 anys fins que el lentigen maligne realitzi una progressió intraepidèrmica o desenvolupi un MM. Quan el tamany de la lesió supera els 4 cm de diàmetre té una alta probabilitat de MM. Un mètode d'avaluar el risc de MM atribuïble al lentigen maligne es basa en la prevalència d'aquest a la població general i en la fracció de MM de la qual és precursor el lentigen maligne, que s'estima en un 4%, encara que els límits poden variar entre el 2,5 i el 5%.

1.3 CLASSIFICACIONS

1.3.1 Tipus de melanomes

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) identifica 5 formes diferents de melanoma extraocular que es presenten en els éssers humans:

- El melanoma d'extensió superficial (MES)
- El melanoma nodular (MMN)
- El lentigen maligne-melanoma (LMM)
- El melanoma lentiginós acral (MLA)
- El melanoma lentiginós de les mucoses (MLM)

El 90% dels MM es poden incloure dins d'aquests tipus, éssent anomenants la resta com "tipus no classificat"

La majoria de MM presenten dues fases de creixement diferents, la radial i la vertical. En el període de creixement radial, les cèl.lules malignes creixen de

forma radial, tant per sobre com per sota de la làmina basal. La fase de creixement radial no s'associa amb la capacitat de metastatitzar i pot durar molts anys en el MES, LMM i MLA.

Quan el MM passa a la fase de creixement vertical, la població de cèl.lules malignes invadeix la dermis, començant potencialment la fase de metastatització. Aquesta fase pot estar precedida per una fase de creixement radial o pot aparèixer “de novo”, éssent en aquest cas el representant de l'últim subtipus de MM, el MN.

Además dels subtipus esmentats, existeixen diverses variants de MM que presenten fase de creixement vertical, algunes d'aquestes inclouen el melanoma de cèl.lules desmoplàstiques, el melanoma de desviació mínima i el nevus blau maligne.

Melanoma d'extensió superficial

Es el tipus histològic més freqüent (70% dels casos en la majoria de les series). Pot aparèixer des de lesions preexistents tipus nevus displàstic, en les que es produeixen canvis lentament (fins a 5 anys), amb un creixement més ràpid en els mesos previs al diagnòstic. La major incidència es presenta cap als 50 anys, afectant per igual els dos sexes. Pot aparèixer a qualsevol localització, encara que preferentment ho fa en les extremitats inferiors en dones i a l'esquena en els homes (Figura 4).



Figura 4. *Melanoma d'extensió superficial*

Histològicament es caracteritza per una població de melanòcits d'aspecte uniformement atípic, observant-se a voltes cèl.lules distribuïdes per l'epidermis de forma "pagetoide" com a signe de creixement lateral.

Melanoma maligne nodular

Es el segon en freqüència (del 15 al 30%). El pronòstic és, en general, pitjor que en el MES doncs generalment són més profunds, malgrat que el diagnòstic es realitza normalment en etapes més precoces.

Clínicament es manifesta com una lesió hiperpigmentada sobreelevada a tota la seva extensió (Figura 5). Aproximadament un 5% dels MN són amelanòtics. Histològicament s'aprecia una escassa capacitat per al creixement intraepidèrmic, localitzant-se principalment a la dermis. Com ja s'ha esmentat, el MN no presenta fase de creixement radial, associant-se a una ràpida evolució al creixement vertical i invasió de la dermis. Per aquest motiu, els MN tendeixen a ésser lesions més gruixudes i de major risc.

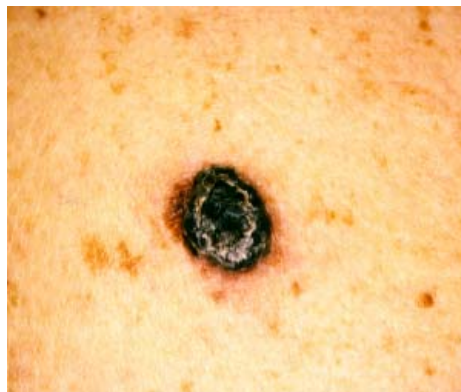


Figura 5. *Melanoma maligne nodular*

Lentigen maligne melanoma

Suposa entre el 4 i el 10% dels casos de MM. Es d'evolució lenta i acostuma a aparèixer en edats tardanes de la vida, éssent l'edat mitja en el moment del

diagnòstic de 70 anys i rarament s'observa abans dels 50 anys. Típicament es localitzen a la cara (nas i galtes són les zones més freqüents) (Figura 6) i en diversos casos en el dors de les mans i en el terç inferior de les cames. La lesió premaligna, el lentigen maligne, pot estar present entre 5 i 15 anys abans del diagnòstic. Acostumen a ésser lesions superiors a 3 cm de diàmetre que es presenten amb una màcula hiperpigmentada amb aspecte i coloració irregular, que es tradueix en un aspecte histològic igualment irregular segons la zona examinada.



Figura 6. *Lentigen maligne-melanoma*

Melanoma lentiginós acral

Aquest tipus de lesió es localitza a palmells, plantes (Figura 7) i llits ungueals. Representa entre el 5 i el 20% dels melanomes i apareix entre els 60 i 80 anys. Els aspectes clínic i histològic són similars al LMM, doncs la majoria de lesions són amples (>3cm) i irregulars, però el seu comportament es més agressiu. Constitueix una elevada proporció dels MM que presenten els individus de pell fosca.



Figura 7. *Melanoma lentiginós acral*

Melanoma lentiginós de les mucoses

Es similar en l'aspecte al MLA, però aquesta lesió apareix en diverses localitzacions mucoses incloent la cavitat oral, l'esòfag, l'anús, vagina i conjuntiva.

1.3.2 Nivells d'invasió de Clark

Una vegada iniciada la fase de creixement vertical, la invasió que es produeix en qualsevol dels tipus histològics de MM és un paràmetre de valor pronòstic, que es relaciona amb la supervivència i també amb la probabilitat de metàstasis limfàtiques regionals⁴⁰.

Clark va classificar els següents nivells (Figura 8)⁴¹.

- I. Invadeix l'epidermis sense passar la membrana basal
- II. Sobrepassa la membrana basal i invadeix la dermis papil·lar
- III. Invadeix tota la dermis papil·lar i contacta amb la dermis reticular sense invadir-la
- IV. Invadeix la dermis reticular
- V. Invadeix el teixit cel·lular subcutani

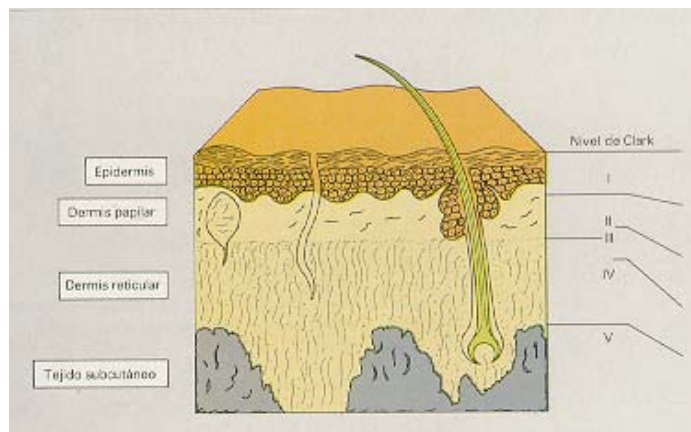


Figura 8. *Nivells de Clark*

1.3.3 Grau de profunditat de Breslow

La determinació dels nivells d'invasió del MM és difícil perquè els límits entre la dermis papil·lar i la dermis reticular són imprecisos, pot existir una retracció de la dermis i l'espessor d'aquesta és variable segons la zona del cos.

Per aquest motiu es va idear un índex més objectiu per a conèixer la gruixària de la lesió, la medició en mil·límetres (Taula 2) ⁴². La gruixària de Breslow es defineix com la dimensió vertical màxima del tumor en mil·límetres, determinada mitjançant un micròmetre òptic des de la zona superior de la capa granular de l'epidermis a la cèl·lula tumoral invasora més profunda. En els MM ulcerats, la determinació es realitza des de la base de l'úlcer.

Com ja s'ha comentat, existeix una estreta relació entre el nivells de Clark o gruixària de Breslow i la disminució de la supervivència i l'augment de la incidència de metàstasis limfàtiques (Taula 3).

Taula 2. Graus de profunditat de Breslow.

I. < 0,76 mm
II. 0,76-1,49 mm
III. 1,50-2,49 mm
IV. 2,50-3,99 mm
V. > 4 mm

Taula 3. Relació entre la microestadificació del MM primari, la incidència de metàstasis limfàtiques regionals i la supervivència a llarg plaç en pacients del John Wayne Cancer Institute (Morton DL et al. Cancer 1993; 71: 3737-3743).

	Microestadi	n	M ₁ GL (%)	Supervivència als 10 anys (%)
Breslow	<0,76 mm	768	8,3	97
	0,76-1,5 mm	802	20,2	87
	1,51-3,99 mm	765	36,6	67
	4,0 o superior	205	40,0	40
Clark	I/II	622	9,2	97
	III	1046	23,9	85
	IV	785	35,0	68
	V	87	38,0	46

M₁ GL: Metàstasis en els ganglis limfàtics

1.3.4. Estadis clinico-patològics

Taula 4. *Classificació segons AJCC/UICC pTNM 1988-1992*

<u>Tumor primitiu</u>	
Tis	Melanoma in situ (Nivell de Clark I)
T1	Gruixària del tumor $\leq 0,75$ mm i invadeix la dermis papil·lar (Nivell de Clark II)
T2	Gruixària del tumor $> 0,75$ però $\leq 1,5$ mm i/o invasió de la unió papil·lo-reticular (Nivell de Clark III)
T3	Gruixària del tumor $> 1,5$ però $\leq 4,0$ mm i/o invasió de la dermis reticular (Nivell de Clark IV)
T4	Gruixària del tumor $> 4,0$ mm o invasió del teixit subcutani (Nivell de Clark V)
<u>Ganglis limfàtics</u>	
N0	Absència de metàstasis als ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasis de 3 cm o menys en la dimensió major de qualsevol gangli limfàtic regional
N2	Metàstasis major de 3 cm en la dimensió major de qualsevol gangli limfàtic regional i/o metàstasis "en trànsit"
<u>Metàstasis a distància</u>	
M0	Absència de metàstasis a distància
M1	Metàstasis a distància
<u>Estadificació</u>	
0	Tis, N0, M0
Ia	T1, N0, M0
Ib	T2, N0, M0
IIa	T3, N0, M0
IIb	T4, N0, M0
III	Qualsevol T, N1, M0 Qualsevol T, N2, M0
IV	Qualsevol T, qualsevol N, M1

En l'actualitat s'accepta la classificació realitzada el 1988 i revisada en 1992 en la que es fusionaren la de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) de 1983 i la de la UICC (Union Internationale Contre le Cancer) de 1978, determinant cada estadi a partir del TNM anatomo-patològic (pTNM) (Taula 4).

1.4 TRACTAMENT DEL MELANOMA

1.4.1 Tractament del MM primitiu

El tractament definitiu del MM primitiu depèn de les seves característiques histopatològiques i principalment de la gruixària de Breslow. En l'actualitat, la determinació de la gruixària del MM s'utilitza per establir el pronòstic, encara que altres aspectes com la ulceració, localització i índex mitòtic influeixen en aquest pronòstic, però no alteren el tractament de la lesió primitiva.

El tractament del MM primitiu pot variar segons els tipus específics i localitzacions de la lesió com en el melanoma desmoplàstic, el melanoma lentiginós acral, les satel·litosi, etc... L'excisió quirúrgica completa és la base del tractament quirúrgic del MM primitiu. En l'actualitat, després d'haver-se comprovat per diversos estudis clínics, aquesta resecció es realitza amb uns marges mínims de 1 cm^{43, 44}. Els marges màxims es basen en estudis no randomitzats, considerant-se en l'actualitat els descrits en la taula 5 com a estàndar.

Taula 5. Marges mínims i màxims de resecció segons l'estadi del MM

Tis	Melanoma in situ	marge de 0,5 cm
T1, T2	Melanoma 0-1,5 mm	marge 1 cm
T3	Melanoma 1,5-4,0 mm	marge mínim 1 cm, màxim 2 cm
T4	Melanoma > 4,0 mm	marge mínim 2 cm, màxim 3 cm

Cal tenir en compte que no existeixen proves que demostrin que marges superiors a 1 cm ofereixin una major supervivència al pacient, però poden reduir la recidiva local⁴³⁻⁴⁵.

La profunditat de l'excisió ha d'ésser igual al marge mínim de la mateixa. No obstant, malgrat aquestes recomenacions, cal destacar que els MM poden presentar recidives o metàstasis locals, metàstasis "en trànsit", metàstasis als ganglis limfàtics regionals (GL) i metàstasis sistèmiques.

La supervivència disminueix amb l'augment de la gruixària del MM. En la taula 6 es descriuen els índexs de supervivència als 10 anys després del tractament del tumor primitiu⁴⁶.

Taula 6. *Supervivència als 10 anys segons l'estadi en pacients amb MM*

Tis	Melanoma in situ	100%
T1	Melanoma ≤ 0,75 mm	97,9%
T2	Melanoma >0,75-1,5 mm	90,7%
T3a	Melanoma >1,5-3,0 mm	75,4%
T3b-T4	Melanoma >3,0 mm	55,0%

Altres variables pronòstiques (nivell de Clark IV, ulceració, afectació de GL, satel.litosis, índex mitòtic elevat) influencien els resultats de forma negativa.

1.4.2 Tractament de les metàstasis regionals

Es consideren metàstasis regionals tant les adenopaties regionals com les metàstasis en trànsit, es a dir, les metàstasis que es localitzen entre el MM primari i els GL regionals. Els GL regionals són la localització més freqüent de les metàstasis del MM. L'afectació dels GL minva la supervivència als 5 anys dels pacients amb MM en un 40%, en comparació amb aquells pacients que no presenten metàstasis⁴⁷. Tanmateix,

quan les metàstasis limfàtiques es fan clínicament palpables, la supervivència d'aquests pacients es redueix entre un 20 a un 50% respecte a aquells que presenten metàstasis ganglionars microscòpiques o no palpables⁴⁸.

Els pacients amb MM i sense signes clínics de metàstasis en els GL regionals (no palpables), es classifiquen dintre de l'estadi I/II de l'enfermetat. Quan aquests pacients es subdivideixen segons la gruixària de Breslow, existeix un subgrup (Breslow 0,76-4 mm) en el que el 12-35% d'aquests presentaran micrometàstasis en el moment de la resecció de la lesió primària. Els MM amb un Breslow >4,0 mm presenten afectació dels GL en un 60% dels casos, encara que no siguin clínicament aparents en el moment del diagnòstic del MM^{46, 49}.

Cirurgia: El buidament ganglionar és el tractament d'elecció en les adenopaties regionals. L'excisió quirúrgica d'aquests GL metastàsics és l'únic tractament eficaç tant per curar com per controlar la malaltia local. Els protocols quirúrgics actuals estan d'acord en que els GL clínicament palpables (estadi III del AJCC) deuen ser extirpats, realitzant-se en aquests casos la **limfadenectomia terapèutica** de la regió afectada⁴⁹. La resecció adequada dels GL s'associa a un relativament bon pronòstic amb un percentatge de supervivència als 10 anys superior al 50% quan un sol GL està afectat. Si estan afectats 2 ó 3 GL la supervivència disminueix al 30%. No obstant, els pacients que presenten afectació pel MM dels GL presenten un risc elevat (>50%) de desenvolupar una disseminació sistèmica⁵⁰.

La **limfadenectomia profilàctica o electiva**, que realitza el buidament ganglionar en els malalts que presenten un MM encara que no presentin GL clínicament positius (estadi I/II), és un tema actualment controvertit, doncs s'ha demostrat que no sembla beneficiar els pacients amb lesions amb baix risc de desenvolupar metàstasis (gruixària <1,5 mm) o en malalts amb risc elevat de presentar-les (gruixària >4mm). Els crítics d'aquest procediment argumenten que es sotmet a un nombre excessiu de

pacients (aproximadament el 80%) a una intervenció quirúrgica amb una morbiditat no despreciable (limfedemas, infecció de la ferida, parestesies) sense obtenir cap benefici, doncs en aquests pacients no existeix afectació metastàsica dels GL. Aquests sectors defenen la política de "esperar i veure" fins que es desenvolupin metàstasis en els GL, éssent aquest el moment per a realitzar la limfadenectomia. No obstant, aquest procediment s'acompanya d'un descens en les taxes de supervivència⁵¹.

Els que proposen la tècnica de la limfadenectomia profilàctica a tots els pacients, fonamenten la seva realització en que aconseguen supervivències superiors a les de la limfadenectomia terapèutica i defensen que MM inferiors a 1 mm d'espessor, però amb nivells de Clark III i IV, podrien ésser tributaris d'aquesta tècnica per presentar més risc de metàstasis ocultes⁵².

El tractament de les metàstasis en trànsit depèn del nombre de lesions, localització i la possible presència de metàstasis a distància. En general, les lesions aïllades o poc nombroses poden ésser extirpades⁵³.

Radioteràpia adjuvant: S'ha demostrat que la radioteràpia posterior a la limfadenectomia pot ser d'utilitat en pacients amb múltiples GL infiltrats per MM⁵².

Vacuna BCG (Bacil de Calmette-Guerin): El resultat prometedors inicials no han estat demostrats en estudis recents. Així, els primers estudis mostraven un 91% de regresions en lesions infiltrades i un 17% en les no infiltrades⁵⁴.

Perfusió regional hipertèrmica: La seva indicació principal és el tractament de les metàstasis en trànsit de MM que afecten a les extremitats. Es perfon un agent quimioteràpic, generalment melfalan, a elevades concentracions i en condicions d'hipertèrmia (40-41 °C)⁵³. S'han obtingut bons resultats afegint TNF (factor de necrosis tumoral) a la perfusió^{55,56} (Figura 9).

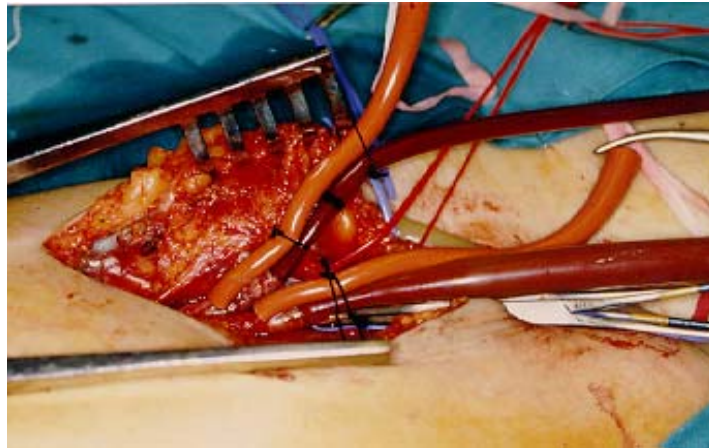


Figura 9. Desconnexió de l'arteria i vena femorals per a realitzar la tècnica de la perfusió regional hipertèrmica

1.4.3 Tractament de les metàstasis a distància

Cirurgia: Malgrat que la supervivència als 5 anys es <5% en els pacients amb metàstasis a distància, la cirurgia pot ser pal.liativa, especialment en metàstasis simptomàtiques de cervell i aparell digestiu. L'exèresi de nòduls pulmonars aïllats i de parts toves podria perllongar la supervivència en un 15 a 30% d'aquests pacients^{52,57}.

Radioteràpia: A pesar de la clàssica radiorresistència del MM, la radioteràpia pot tenir les seves indicacions, con l'alleujament del dolor o el tractament dels símptomes obstructius produïts per metàstasis a cervell, medul.la espinal o ossos. També pot ser útil en el tractament dels GL en MM de cap i coll⁵⁸.

Quimioteràpia: La dacarbazina (DTIC) és l'agent més emprat de forma aïllada amb un 20% de respostes. Les metàstasis cutànies, subcutànies i dels GL són les que

més responen. Les metàstasis cerebrals no responen⁵⁸. La fotemustina, una nitrosurea desenvolupada recentment, podria tenir la seva indicació en el tractament d'aquestes últimes, donada la seva lipofília que facilita el pas de la barrera hemato-encefàlica⁵⁸⁻⁶⁰. S'han utilitzat diversos règims terapèutics combinant DTIC, cis-platí i vinblastina, assolint respostes en el 40% dels casos. En general, totes les combinacions quimioteràpiques presenten respostes elevades però amb una gran toxicitat i una durada de la resposta molt curta⁵⁸.

Interferó: La resposta amb interferó α és aproximadament del 20% però es precisen dosis molt elevades (aproximadament 12×10^6 UI/m²), que no són tolerades a llarg plaç, motiu pel qual es solen administrar a dosis més baixes però durant més temps.

Citoquines i immunoteràpia: La interleuquina-2 (IL-2) és una glicoproteïna produïda pels limfòcits que estimula la producció d'interferó γ , factor de necrosis tisular (TNF) i altres citoquines. S'han realitzat diversos estudis amb leucafèresis de limfòcits tractant-los amb IL-2 i reinfundint-los amb dosis addicionals de IL-2, aconseguint remissions completes i un índex de resposta del 20%⁵⁸. La toxicitat de la IL-2 és elevada (hipotensió, edema pulmonar, insuficiència renal i anèmia), necessitant control mèdic estricte.

Vacunes contra el melanoma: S'han realitzat diversos estudis amb resultats esperançadors. S'utilitzen cèl.lules de MM, modificades o no. També s'utilitzen molècules immunogèniques com gangliòsids (GM2) o anticossos anti idiotipus⁶¹.

Teràpia genètica: Es basa en la transferència de material genètic a cèl.lules específiques per aconseguir un efecte terapèutic⁶².

1.5 PROTOCOL ASSISTENCIAL DE L'HOSPITAL CLINIC

En el moment en que es va iniciar aquest projecte d'investigació, el protocol rutinari assistencial era com segueix.

1.5.1 Procés diagnòstic

- Es realitzava la **història clínica** i, segons la sospita i el tipus de lesió, es duïa a terme la **biòpsia parcial** (si el tumor era > 3cm de diàmetre) o **biòpsia excisional** (si el tumor era < 3 cm de diàmetre).
- Posteriorment a la biòpsia es determinava el tipus clinicopatològic i els nivells de Clark i Breslow. En cas de tractar-se de pacients amb el tumor prèviament extirpat a un altre centre, el Laboratori de Dermatopatologia revisava les mostres histològiques.
- A tots els pacients se'ls realitzava un hemograma amb fórmula completa i coagulació, així com la bioquímica amb perfil hepàtic i LDH, i marcadors tumorals (cèl.lules circulants, S-100, β_2 -microglobulina, GSH/GST).
- En els pacients amb malaltia en estadi III i IV (GL regionals afectats i/o metàstasis a distància) es realitzava l'estudi d'extensió mitjançant gammagrafia òssia, TC tòraco-abdominal i RM cerebral.

1.5.2 Tractament

- En els pacients amb MM de baix risc (**Breslow < 1,50 mm**) es realitzava l'exèresi quirúrgica amb ampliació de marges a 1 cm.
- En els pacients amb MM de risc intermig (**Breslow >1,50 i < 4 mm**) es feia la ampliació de marges de l'exèresi a 2 cm, així com el buidament ganglionar regional.

-
- Si els GL eren negatius es realitzava tractament complementari a l'Hospital de dia o a la sala de Dermatologia. Aquest tractament complementari podia ser poliquimioteràpic (4 cicles de 4 setmanes) o amb interferó α_{2b} (dosis baixes en règim ambulatori de $3 \times 10^6 \text{UI/m}^2$ sc 3 dies a la setmana durant 2 anys o dosis intermitges de $10 \times 10^6 \text{UI/m}^2$ ev en el primer mes a l'Hospital de dia o ingrés i després $5 \times 10^6 \text{UI/m}^2$ sc 3 vegades per setmana durant 11 mesos en règim ambulatori).
 - En els pacients amb MM de risc alt (**Breslow > 4 mm i/o GL positius**) es realitzava l'exèresi amb ampliació de marges a 2-3 cm, en funció de la localització anatòmica, i buidament ganglionar regional. El tractament complementari utilitzava l'interferó α_{2b} . La pauta de dosis altes administrava $20 \times 10^6 \text{UI/m}^2$ ev en el primer mes i posteriorment $10 \times 10^6 \text{UI/m}^2$ sc durant 11 mesos. La pauta de dosis intermitges seguia la distribució aleatòria del protocol de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
 - En els pacients que presenten MM disseminat es realitzava l'exèresi quirúrgica de la lesió inicial si no s'havia realitzat i l'exèresi de les metàstasis sempre que fos possible (metàstasis cutànies, digestives i metàstasis úniques pulmonars, cerebrals...). Quan no era possible fer l'exèresi de les metàstasis o després d'aquesta, es realitzava tractament pal.liatiu amb poliquimioteràpia i immunoquimioteràpia.

Les pautes més emprades en PQT eren:

Pauta A: DTIC-CCNU-Vindesina-Bleomicina

Pauta B: DTIC-Cis-platí-Tamoxifé

Pauta C: DTIC-Cis-platí-Amifosfina

Pauta D: DTIC-Cis-platí-Vinblastina-Interferó

La radioteràpia pal.liativa es realitzava en cas de metàstasis òssies doloroses, metàstasis vertebrals amb compromís medul.lar i metàstasis del SNC.

1.5.3 Seguiment dels pacients

Es realitzava en funció del risc i/o clínica del pacient:

- En els pacients amb MM de baix risc es duia a terme l'anamnesi, exploració física, analítica general amb marcadors i RX de tòrax cada 2 controls. Tanmateix, es realitzava el control clínic i per microscopia d'epiluminiscència de les lesions melanocítiques del pacient, amb exèresi i estudi histològic de les lesions de risc. Els controls es practicaven cada 4 mesos els 2 primers anys, cada 6 mesos el 3^{er}, 4^{rt} i 5^e anys i cada any a partir del 6^e any.
- En els pacients amb risc intermig i alt es realitzava el seguiment de control amb analítiques en funció del tractament complementari i després igual als del grup anterior.
- En els pacients amb MM disseminat, els controls es realitzaven segons l'evolució de la malaltia i el tractament indicat.

1.6 EL GANGLI SENTINELLA

1.6.1 Característiques anatòmiques i fisiològiques del sistema limfàtic

El desenvolupament dels limfàtics es troba estretament relacionat amb el sistema venós. Els dos tipus de vasos presenten unes característiques físiques semblants i es troben localitzats anatòmicament un a prop de l'altre per tot el cos. El capil.lar limfàtic perifèric (Figura 10) presenta una única capa de cèl.lules endotelials superposades que es troben unides al teixit tou subjacent per mitjà dels filaments d'ancoratge⁶³.

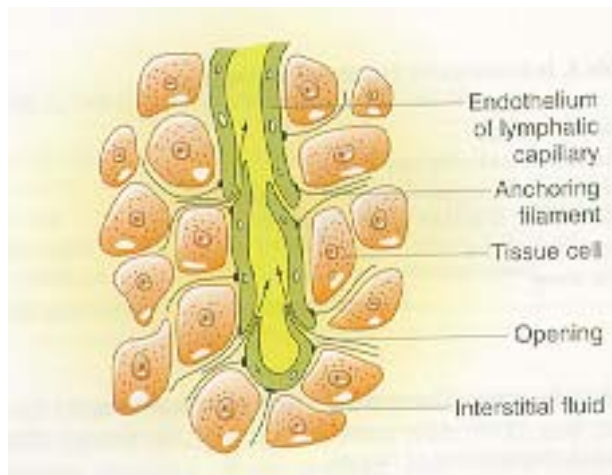


Figura 10. *Estructura i relacions del capilar limfàtic*

Aquestes estructures presenten una membrana basal poc desenvolupada. Les cèl·lules endotelials formen estructures tubulars que convergeixen en una xarxa cada cop major de vasos que contenen múscul llis i valves unidireccionals per a promoure el desplaçament anterògrad del flux limfàtic (Figura 11).

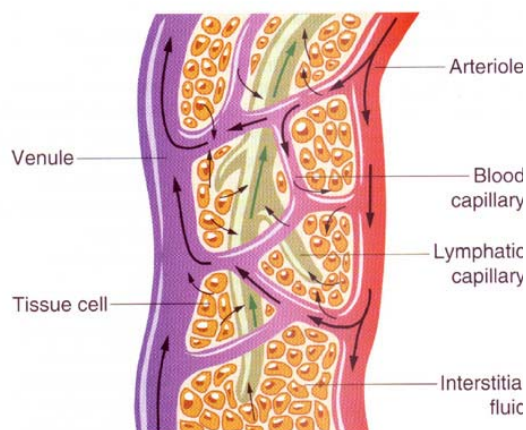


Figura 11. *Esquema de les relacions del capilar limfàtic i direcció del flux de la limfa*

El sistema limfàtic té un paper fonamental en el control dinàmic dels continguts de l'espai intersticial per la seva influència sobre el volum de líquid, la concentració de proteïnes i sobre la pressió. La limfa es crea quan una porció de líquid i altres substàncies procedents del compartiment vascular surten del llit capil·lar cap a l'espai intersticial i no poden tornar completament (aproximadament el 10% del contingut dels capil·lars). L'augment del volum distèn el capil·lar limfàtic, ampliant el forat entre les cèl·lules endotelials (fins a 500 nm), permetent l'entrada de líquid i mol·lècules⁶³.

La limfa flueix per un sistema de vasos impermeables (fins a 100 µm de diàmetre) propulsada per l'augment de volum, gravetat i contracció muscular tant en el vas limfàtic (en resposta a la distensió) com en el múscul esquelètic adjacent, assolint els ganglis limfàtics, que actuen com a filtres per a rebutjar els elements indesitjables com els bacteris o les cèl·lules tumorals (Figura 12).

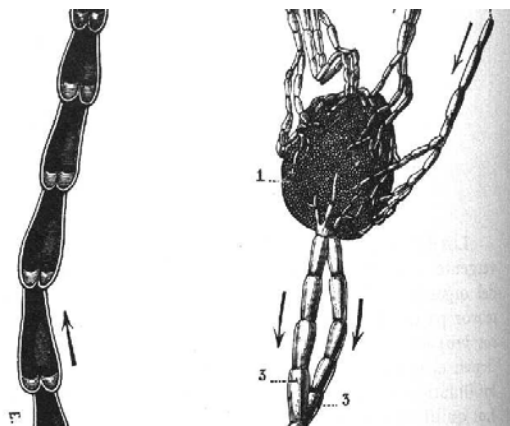


Figura 12. *Vòlvules dels capil·lars limfàtics i flux limfàtic en un gangli*

La limfa travessa diversos compartiments diferents en el gangli limfàtic, presentant cadascun d'ells cèl.lules capaces d'eliminar les substàncies indesitjables. Aquestes cèl.lules pertanyen al sistema reticuloendotelial, integrades principalment per macròfags tisulars. Les substàncies anòmales són fagocitades en aquestes cèl.lules en les que s'intempta la degradació enzimàtica. En el cos existeixen aproximadament uns 800 ganglis limfàtics que presenten una mida des de pocs milímetres fins a 1 cm⁶⁴.

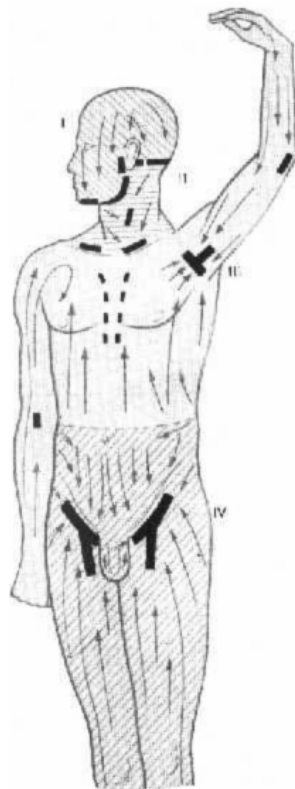
Tots els éssers humans presenten una anatomia semblant del sistema limfàtic, però existeix una notable variació en la ruta exacta de drenatge des de localitzacions específiques. La coneixença del sistema de drenatge de cada òrgan pot donar una valuosa informació sobre els probables llocs de disseminació de la malaltia. Els vasos limfàtics poden regenerar-se i establir les seves propies anastomosis en un curt període de temps (setmanes) després d'un acte quirúrgic. La secció quirúrgica dels petits vasos limfàtics pot estimular la creació de nous tractes, que poden reconnectar-se al sistema principal de forma nova i inesperada.

1.6.2 Cinètica de les cèl.lules tumorals

En l'actualitat, l'inici de la disseminació tumoral encara es troba envoltat d'un cert grau de misteri. Mentre que pot succeir la permeabilitat directa cap els limfàtics per part del tumor, es clar que la principal via de disseminació és l'embolisme. L'entrada cap els vasos limfàtics es realitza per les unions permeables entre les cèl.lules endotelials, que poden obrir-se per la tracció dels filaments d'ancoratge degut a l'augment en el volum del líquid intersticial⁶⁵.

El transport per via limfàtica sembla ser passiu, ajudat per les pressions de filtratge i per factors externs de compressió. Com a resultat de les nombroses vàlvules presents, el fluxe és unidireccional (Figura 13). No obstant, és possible que els émbols tumorals quedin atrapats en els vasos limfàtics superficials conduint al desenvolupament de satel.litosis i metàstasis en trànsit tant típiques del MM. Existeixen nombrosos vasos limfàtics col.laterals que condueixen a una regió tributària específica i que s'anastomosen lliurement en el seu trajecte cap els ganglis de drenatge. Això proporciona rutes limfàtiques alternatives, encara que únicament són accessibles quan l'obstrucció distal afavoreix la insuficiència de les vàlvules.

Figura 13. *Distribució del flux limfàtic pel cos.*



D'aquesta forma, la disseminació del tumor pot arribar a ésser retrògrada i per tant, imprevisible. Gilchrist va il·lustrar aquest procés injectant suspensions de partícules tenyides amb color en els vasos limfàtics aferents⁶⁶. A l'augmentar la pressió intersticial va provocar de forma eventual una redistribució del fluxe limfàtic des d'els canals colaterals proximals cap a ganglis retrògrades.

1.6.3 Funció dels ganglis limfàtics

Des de que en Virchow va formular per primera vegada la teoria de que els ganglis limfàtics actuaven com barreres defensives l'any 1860, el problema de la funció de filtratge ha presentat aspectes controvertits en el procés de les metàstasis limfàtiques. Es difícil obtenir informació respecte a les interaccions funcionals de les cèl·lules canceroses metastàtiques amb els ganglis limfàtics regionals, especialment en estadis inicials de les metàstasis. Gran part del coneixement sobre el desenvolupament de les metàstasis ganglionars són especulacions basades en proves circumstancials d'experiments en situacions no fisiològiques. Existeixen diverses revisions d'aquestes investigacions⁶⁷, tot i que la pregunta principal de si els ganglis limfàtics actuen com una barrera eficaç davant la disseminació tumoral precoç, encara presenta una notable controvèrsia.

L'arquitectura microscòpica del gangli limfàtic reflexa la complexitat de la seva funció. Segons Sainte-Marie el gangli limfàtic es troba subdividit en compartiments fisiològics, cadascun dels quals és estimulat per la limfa que proceix d'un vas limfàtic aferent que desemboca en el sinus subcapsular⁶⁸.

La capacitat per retirar les partícules indesitjables transportades per la limfa mitjançant filtració mecànica passiva es fonamental per la funció dels ganglis limfàtics. L'estructuració de cada gangli proporciona un laberint de canals amb un ampli volum i àrea pels que la limfa flueix de forma lenta. En aquesta estructura, els

macròfags es troben distribuïts de forma estratègica. L'activitat fagocítica retira el material de la limfa i els antigens estranys són exposats a les cèl·lules immunogèniques, iniciant una resposta immune tant humoral com cel·lular.

Els ganglis limfàtics tenen necessàriament la capacitat d'atrapar cèl·lules tumorals, però com ho fan i quant tarden en fer-ho i el que passa amb aquestes cèl·lules es troba influenciat per la resposta immunològica generada a l'interior dels ganglis limfàtics⁶⁹.

1.6.4 Tècniques d'imatge

Radiologia

La limfangiografia de contrast ha estat disponible durant molts anys, encara que actualment, es troba en desús. És un procediment llarg (fins a 6 h) i tècnicament difícil, doncs necessita l'aïllament quirúrgic del vas limfàtic per poder administrar el contrast⁶⁴.

Els efectes secundaris inclouen edema de la pell en el lloc de la injecció, limfadenitis i embolismes pulmonars (embolia grasa). L'única indicació d'aquesta tècnica en l'actualitat és la detecció de metàstasis en determinades regions limfàtiques, no per l'avaluació del fluxe limfàtic. La TC i la RM no s'utilitzen per valorar el flux limfàtic, encara que alguns investigadors han emprat la RM després de l'administració de contrast en el vas limfàtic⁷⁰. És necessari el contrast endovenós per a diferenciar les estructures vasculars dels ganglis limfàtics.

Els ganglis normals no es visualitzen amb freqüència pel seu petit tamany. Aquestes tècniques no poden visualitzar els dipòsits tumorals, sino que depenen del augment de tamany dels ganglis limfàtics superior a 1 cm per assegurar la seva interpretació. No obstant, la presència de ganglis limfàtics augmentats de tamany no és específica per al diagnòstic de metàstasis, doncs existeixen altres entitats no

malignes que també poden provocar l'esmentat augment de les estructures ganglionars.

Medicina Nuclear

La limfogammagrafia ha estat utilitzada per avaluar diverses patologies limfàtiques així com per ajudar a determinar principis clínics i fisiològics com el drenatge limfàtic normal d'òrgans específics i l'efecte de diverses maniobres terapèutiques sobre el flux limfàtic. La determinació específica de metàstasis ganglionars ha tingut un èxit limitat, probablement perquè es requereix un nombre ampli de cèl.lules malignes abans de que es puguin observar canvis en el flux o en la arquitectura ganglionar. Les utilitats actuals poden dividir-se en aquelles que valoren el flux limfàtic i en aquelles que avaluen els propis ganglis limfàtics. Cal utilitzar diferents protocols segons la informació clínica desitjada.

La pell presenta un complicat patró de drenatge limfàtic cap a les regions ganglionars com ja va ésser il.lustrat fa anys per Sappey. Existeixen àrees de les extremitats superiors, tronc, abdomen, cara i coll en les que el flux limfàtic es molt difícil de predir. (Figura 14)

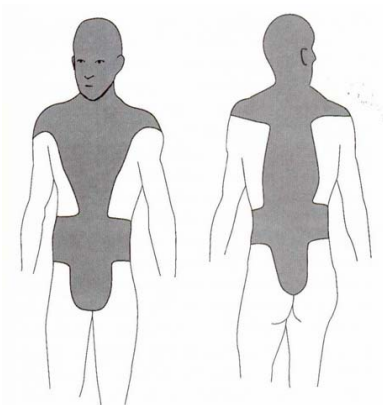


Figura 14. Zones de drenatge de difícil predicció.

La introducció de la limfogammagrafia va proporcionar una manera de definir els patrons funcionals exactes del drenatge limfàtic de la pell⁷¹. El flux del col·loide radiactiu presenta una relació amb les vies de disseminació metastàsica i permet una predicció exacta dels ganglis que presenten un major risc de tenir metàstasis⁷². La ignorància dels patrons funcionals precisos del fluxe limfàtic cutani ha influenciat de forma indubtable els resultats de estudis anteriors respecte al valor de la limfadenectomia regional en el MM.

El radiotraçador s'injecta a l'espai extracel·lular d'un organ específic o en els teixits del voltant. Cal tenir precaució per evitar que el traçador s'introdueixi directament al vas sanguini o en teixits més pregons (capa subcutània de la pell i en múscul). El lloc d'injecció més freqüent són els teixits intradèrmics dels espais interdigitals dels peus i mans o adjacents a la massa tumoral. Quan s'injecta a la pell, cal fer una pàpula que asseguri la correcta administració del traçador a les capes més superficials, que presenten una gran riquesa limfàtica. L'administració d'aire posteriorment al traçador confirma que s'ha injectat la dosi completa.

Les agulles de petit tamany (25 a 27 gauge) són les preferibles per a les injeccions a la dermis⁷³. Les injeccions més profundes i amb més volum (per exemple, en la detecció del gangli sentinella en càncer de mama) són més senzilles amb agulles més gruixudes.

Les imatges precoces de la limfogammagrafia revelen el moviment del traçador pels vasos limfàtics i les adquisicions tardanes mostren els ganglis limfàtics. El temps de realització de les imatges depèn de l'agent utilitzat, la indicació de l'estudi i la velocitat del flux limfàtic en localitzacions i pacients específics. El traçador introduït en les teixits amb gran riquesa de limfàtics presentarà una progressió més ràpida de l'agent des d'el lloc d'injecció. L'administració d'agents en

espais reduïts, com a la pell, generarà una elevada pressió local, forçant al traçador a entrar de forma més ràpida al sistema limfàtic. Pel contrari, les injeccions en espais amplis necessitaran més temps i un major volum abans de que l'agent pugui fluir adequadament. En ocasions s'utilitza el calor, el massatge i l'exercici per augmentar el fluxe limfàtic i reduir el temps d'adquisició de l'estudi^{74,75}.

Les imatges planars són les més utilitzades, encara que s'ha emprat la tomografia per emissió de fotó únic (SPECT) per a determinar la profunditat dels ganglis limfàtics de la cadena mamària interna per planejar el tractament radioteràpic⁷⁶.

Per obtenir guies anatòmiques quan s'avalua el drenatge tumoral, alguns centres realitzen l'adquisició de les imatges utilitzant una font radioactiva plana situada darrera el pacient o dibuixen el contorn corporal del pacient amb un marcador radiactiu⁷⁷.

Les propietats ideals d'un traçador per limfogammagrafia són les següents:

- * Fàcil preparació (kit)
- * Baix cost
- * Flux fotònic i emissió energètica satisfactoris
- * Estabilitat del producte (tant *in vivo* com *in vitro*)
- * Elevada eficiència de marcatge
- * Partícules de petit tamany
- * Elevada extracció ganglionar
- * Temps de trànsit ràpid
- * Retenció escassa en el lloc de la injecció

La importància de cada característica depèn de la indicació clínica de l'estudi. La inestabilitat del traçador amb la consegüent descomposició que genera pertecnetat lliure augmentarà de forma indesitjable el fons radiactiu corporal i l'activitat en el tracte genitourinari. Quan es selecciona un agent, cal considerar si la informació que

es vol obtenir es centra en els canals limfàtics o en els ganglis. Les substàncies no particulades com la albúmina humana sèrica o el dextrà marcats amb ^{99m}Tc evaluen millor els tractes limfàtics, mentre que els agents col·loïdals valoren millor els ganglis limfàtics^{78,79}.

Quan són absorbits pels vasos limfàtics, els radiotracadors es mouren pels canals limfàtics fins assolir els ganglis. Si s'utilitzen agents col·loïdals, una fracció serà fagocitada per les cèl·lules del sistema reticuloendotelial, quedant-se en aquesta localització durant molt temps i una part del traçador avançarà cap als següents ganglis limfàtics. Els agents no particulats no són fagocitats, sinó que resideixen temporalment en diversos compartiments del gangli limfàtic, fent que sigui més fàcil la sortida cap a un altre gangli limfàtic.

Una característica molt important és el tamany de la partícula. Quan les partícules presenten un tamany de l'ordre de nanòmetres (nm) travessaran els capilars sanguinis i podran passar a la circulació sistèmica. Les partícules de diàmetre superior (decenes de nm) travessaran els capilars limfàtics i, finalment, les de l'ordre de centenes de nm es quedaran retingudes molt temps al lloc de la injecció.

El comportament cinètic dels diversos col·loïdes va ésser estudiat en detall l'any 1979 per Strand i Persson⁸⁰. D'aquests estudis, els autors van concloure que el tamany més adequat per realitzar limfogrammes es trobava comprès en l'ordre de pocs nm. Posteriorment, Bergqvist i cols. van estudiar l'estabilitat, tamany de partícula i cinètica de diversos col·loïdes marcats amb ^{99m}Tc . Les conclusions a les que varen arribar són les següents⁸¹:

* Els col·loïdes amb tamany de partícula entre 10 i 15 nm presenten una major activitat en els ganglis. Les partícules superiors a 100 nm presenten distribucions significativament inferiors.

* Els aclaraments des del lloc de la injecció van ésser superiors en els col·loides de tamany reduït. Així, els radiocol·loides amb un tamany mig de 10 nm van aclarar un 40% de l'activitat inicial en el lloc de la injecció després de 5h. Les partícules de 40 nm un 20% i les >100 nm nomès un 10%.

En termes generals, pot afirmar-se que els tamany de partícula dels radiocol·loides per la limfogamagrafia presenten una distribució entre les decenes i les centenes de nm, éssent el tamany proper als 100 nm l'utilitzat amb més freqüència⁸².

1.6.5 El concepte de gangli sentinella

El terme "limfàtic" va ésser anomenat per primer cop per Thomas Bartholin l'any 1653. El significat d'aquest sistema com a via de disseminació tumoral ha estat subjecte a una completa investigació, encara que la gran complexitat del sistema limfàtic ha frustrat molts intents de comprendre totalment el procés de la disseminació tumoral precoç. Des de que en Virchow va enunciar la teoria de que els ganglis limfàtics actuen com a barreres defensives, el cirurgians han reconegut la importància dels ganglis limfàtics regionals en el procés de la disseminació del càncer.

El patró ordenat del creixement tumoral significa que es capaç d'ésser curat mitjançant la cirurgia, si s'extreu adequadament en un estadi precoç. Així, i coincidint amb les teories de Halsted, la pràctica de la dissecció radical "en bloc" dels tumors malignes va dominar la cirurgia de la primera meitat del segle XX, fins que va aparèixer una hipòtesi alternativa en la dècada dels anys 60. En aquesta hipòtesi, el càncer es va considerar com una malaltia sistèmica des d'el seu inici, incloent les interrelacions complexes entre el tumor i l'hoste, significat que les

variacions en el tractament locorregional afectaven de forma improbable la supervivència d'aquests malalts.

Bernard Fisher va establir de forma explícita que són els factors biològics més que el anatòmics els responsables de que certs ganglis limfàtics presentin metàstasis i altres no ho facin. Els ganglis limfàtics no proporcionen una barrera a la disseminació tumoral⁸³. Els sistemes limfàtic i sanguini estan tant unificats que no pot existir un patró ordenat de disseminació de les cèl.lules tumorals basat en consideracions tumorals.

Aquesta creença que els ganglis limfàtics són únicament “indicadors més que instigadors d'enfermetat” referma inevitablement el debat respecte al paper de la ablació ganglionar regional (rutinària) en el tractament quirúrgic del càncer, principalment en el MM i el càncer de mama.

En conseqüència, en les últimes dècades s'ha enfocat de forma important la necessitat de tractament sistèmic adjuvant vers el càncer. No obstant, no pot ignorar-se que el sistema limfàtic és la principal via de disseminació tumoral i que les metàstasis a distància (hematògenes) *sense* afectació dels ganglis limfàtics regionals representen una situació extremadament infreqüent en la majoria dels carcinomes.

El concepte de **gangli sentinella** (GS) es basa fonamentalment en la progressió ordenada de les cèl.lules tumorals dins del sistema limfàtic. D'altra banda, necessita també que el primer(s) gangli (s) limfàtic(s) de drenatge sigui (n) capaç (os) de proporcionar (com a mínim de forma temporal) una barrera eficaç als émbols tumorals dins del sistema limfàtic. El concepte del GS significa un altre pas important en la contínua evolució de les idees respecte a les metàstasis limfàtiques. Aquest concepte presenta importants conseqüències per a la comprensió del procés de la disseminació de les cèl.lules tumorals. Els principis subjacents a aquest

concepte presenten les següents condicions, que han d'èsser satisfetes abans de que pugui ser acceptat com vàlid:

- **Existeix un patró ordenat i predible del flux limfàtic des d'el tumor primari fins els ganglis limfàtics regionals.**
- **Existeix una progressió seqüencial de les cèl.lules tumorals que travessen els vasos limfàtics fins el primer gangli limfàtic de drenatge.**
- **El primer gangli limfàtic filtra de forma eficaç la limfa que li arriba, de tal forma que les cèl.lules tumorals queden atrapades en ell.**

Fa més de vint anys, Ramon Cabañas va iniciar la seva tesis sobre el valor de la limfangiografia en la cirurgia⁸⁴. Els seus exhaustius estudis en pacients amb càncer de penis el van convèncer de que existia “un gangli limfàtic específic, anomenat gangli sentinella, que semblava ésser el primer lloc on anaven les metàstasis” (Figura 15). En la seva comunicació presentada a la Society of Surgical Oncology de 1976, va recomenar “la biòpsia preliminar bilateral del gangli sentinella, realitzant la dissecció inguino-femoro-iliaca únicament quan aquell estava afectat”. Però, aquesta interessant proposta no va ésser apreciada en aquell temps.

El maig de 1990, Donald Morton va presentar davant la mateixa societat científica la teoria del GS en el MM i dos anys després va publicar un notable article que, a partir d'aquell moment, va donar importància a la hipòtesi del GS per a que fos acceptada⁵¹. Per a demostrar-ho van utilitzar un colorant vital de forma intraoperatòria, disseccionant cuidadosament els teixits i reseguint els vasos limfàtics aferents fins trobar el primer gangli limfàtic. Aquest procediment necessitava un temps i experiència considerables, no aconseguint la identificació del GS en un 20% dels pacients.

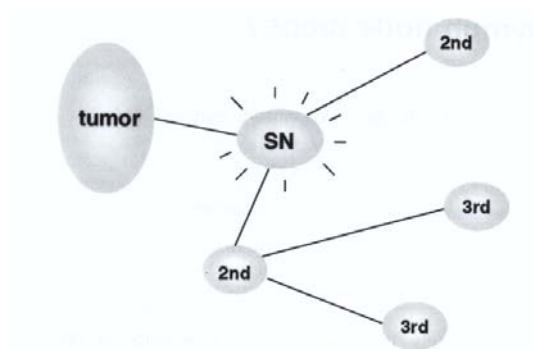


Figura 15. *Concepte de gangli sentinella (SN).*

Les tècniques per a realitzar la biòpsia del GS han evolucionat com a resultat del desenvolupament de diverses proves diagnòstiques i altres dispositius. Així, la limfogammagrafia provenia dels intents d'utilitzar or col.loidal radiactiu (^{98}Au) per irradiar selectivament les metàstasis tumorals a les vies de disseminació limfàtica, com varen publicar Sherman i Ter-Pogossian fa quasi 50 anys⁸⁵. Les posteriors millores en els traçadors, agents i tècniques van permetre a la limfogammagrafia desenvolupar-se com una eina útil, molt superior a la limfografia directa. Els patrons de drenatge de diversos llocs han estat estudiats de forma extensa en el passat amb l'esperança de detectar la presència de metàstasis ganglionars.

La cirurgia guiada amb sonda detectora va ser introduïda l'any 1949 per Selverstone, que experimentava amb el fòsfor radiactiu endovenós com a mitjà per a localitzar tumors cerebrals i va proposar que es podria fer servir un petit detector de Geiger-Müller per a delimitar els marges de resecció durant la cirurgia⁸⁶.

El mapa limfàtic *in vivo* utilitzant injeccions de blau vital va ésser introduït a principis de la dècada dels anys 50 per Joseph Weinberg. Va utilitzar blau de pontamina per “tenyir els principals ganglis limfàtics en la cirurgia del carcinoma

gàstric, per a aconseguir una erradicació més completa dels ganglis limfàtics de l'estómac⁸⁷.

Seguint les troballes de Morton, Alex i Krag introduïren en 1993 la utilització del sulfur coloidal marcat amb Tc^{99m} injectant-lo intradèrmicament al voltant del tumor primitiu o de la cicatriu de la biòpsia excisional, seguit d'una limfogammagrafia i de la detecció intraoperatòria del GS mitjançant una sonda detectora de raigs gamma. Aquest procediment va demostrar una major sensibilitat en la localització del GS que la tècnica amb colorant vital^{88,89}.

Posteriorment, Reintgen va validar el concepte de GS en el MM determinant la progressió seqüencial i ordenada de les metàstasis ganglionars, demostrant la pràctica absència de "skip metàstasis" (es a dir, no existien micrometàstasis a cap GL regional quan el(s) seu(s) GS foren negatius per a metàstasis de MM)⁹⁰. Des de llavors, diversos autors han publicat els seus resultats amb una, altra o ambdues tècniques fent palès que aquest procediment s'instauri progressivament com a eina assistencial rutinària⁹¹⁻⁹⁷.

En la actualitat s'utilitzen ambdues tècniques combinades, assolint una sensibilitat propera al 100%^{47, 48, 51, 88,90, 91,93-97} (Taula 7).

L'adveniment del concepte del GS pot oferir un mètode vàlid per a detectar la presència de metàstasis ganglionars sense realitzar una limfadenectomia regional profilàctica, evitant de forma justificada la resecció dels ganglis limfàtics regionals quan el GS no presenta infiltració metastàsica.

Taula 7. Resultats publicats per diversos autors

Autor (any)	Tècnica	Pacients	Crit Inclusió	GS +	Sensibilitat
Morton (1992)	Blau	221	Estadi I/II	21%	82%
Reintgen (1994)	Blau	42	Estadi I/II	23%	100%
Pijpers (1995)	Isòtops	41	Estadi I/II	19%	100%
Krag (1995)	Isòtops	121	Estadi I/II	12%	98%
Brady (1996)	Ambdues	130	Estadi I/II	21%	96%
Albertini (1996)	Ambdues	106	Estadi I/II	15%	96%
Miliotes (1996)	Ambdues	136	Estadi I/II	17%	100%
Wells (1997)	Ambdues	55	Estadi I/II	11%	95%
Kapteijn (1997)	Ambdues	110	Estadi I/II	21%	98%

Crit. inclúsó: Criteris d'inclusió

GS +: Gangli sentinella infiltrat per melanoma maligne

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

2.1 JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

Els ganglis limfàtics regionals són la localització més freqüent de les metàstasis del MM i per tant s'ha posat una especial atenció en el seu tractament. L'escisió quirúrgica dels ganglis limfàtics infiltrats és l'únic tractament eficaç per curar o controlar localment la malaltia.

Alguns cirurgians prefereixen extreure únicament els ganglis quan són clínicament demostrables (**limfadenectomia terapèutica**). Altres cirurgians realitzen aquesta extirpació inclús si els ganglis limfàtics no són clínicament palpables, doncs existeix el risc de la presència de micrometàstasis o metàstasis ocultes. Aquesta intervenció s'anomena **limfadenectomia electiva o profilàctica** i ha generat una notable controversia en els últims anys, doncs és evident que no tots els pacients amb MM necessiten una limfadenectomia profilàctica.

Actualment aquest debat es centra en dos aspectes:

- ¿Es possible identificar exactament un subgrup de pacients amb MM amb un risc elevat de micrometàstasis als GL i amb escàs risc de metàstasis a distància? i
- ¿Quin és el moment òptim de la intervenció (precoç o tardana, es a dir, limfadenectomia profilàctica o terapèutica) inclús si es pogués delimitar un subgrup d'alt risc?

El benefici potencial de la limfadenectomia profilàctica es basa en que les micrometàstasis es disseminen de forma escalonada des d'el MM primitiu als ganglis limfàtics i d'aquests a la resta de l'economia.⁹⁰ Per tant, la supervivència augmentaria si

aquestes metàstasis en els GL fossin extirpades abans de la seva progressió a altres localitzacions.

Així, la limfadenectomia profilàctica presenta el principal avantatge teòric de proporcionar un tractament definitiu en un estadi relativament precoç de la afectació dels ganglis limfàtics per la malaltia. El desavantatge és que en un elevat percentatge de pacients seran sotmesos a una intervenció quirúrgica que no necessiten, doncs no tindran metàstasis ganglionars.

D'altra banda, l'avantatge de la limfadenectomia terapèutica és que únicament els pacients amb metàstasis demostrades es sotmetran a una intervenció quirúrgica important. El gran desavantatge és que el tractament es retarda durant mesos fins que les metàstasis es fan clínicament palpables i, per tant, les oportunitats d'una curació total minven progressivament. Quan les metàstasis en els ganglis limfàtics regionals es fan clínicament evidents, un 70% dels pacients presentaran micrometàstasis a distància⁹⁸. Diversos estudis retrospectius han suggerit que la limfadenectomia profilàctica pot millorar el pronòstic dels pacients amb MM de gruxària mitja (0,76-4,00 mm), encara que aquesta milloria no s'ha demostrat en dos estudis prospectius aleatoris controlats (OMS i Clínica Mayo)⁹⁹.

Per aquest motiu, la identificació de les regions limfàtiques en risc de presentar micrometàstasis és de gran importància per a la selecció d'aquests malalts. La limfogammagrafia és una tècnica clàssica en Medicina Nuclear que permet observar el patró de drenatge limfàtic des de la zona d'injecció del radiotracador, identificant inclús àrees de drenatge limfàtic no sospitades en pacients amb lesions en zones especialment conflictives pel seu drenatge com poden ésser cap, coll, tòrax i abdomen.

Les sondes detectores de raigs gamma són dispositius que permeten la localització, de forma intraoperatòria o externament, d'emissions gamma procedents de teixits marcats previament amb un radiotracador. Aquestes sondes detectores

permeten localitzar lesions més petites que els dispositius d'imatge convencionals (gammacambres), possibilitant la localització intraoperatòria de tumors o ganglis limfàtics.

2.2 HIPOTESI

Donat que la limfogammagrafia estableix el patró de drenatge limfàtic d'un territori i la sonda detectora de raigs gamma pot identificar el (s) gangli limfàtic (s) en l'acte quirúrgic, la **hipòtesi** d'aquest treball d'investigació és que la **limfogammagrafia complementada amb la detecció intraoperatoria dels ganglis limfàtics en risc pot identificar el(s) GS(s) i així disminuir el nombre de limfadenectomies.**

Això pot produir un canvi en l'estrategia quirúrgica (limfadenectomia electiva) en els pacients en estadis I/II amb la finalitat de disminuir la morbiditat quirúrgica i les intervencions innecessaries. Així, l'absència d'afectació del GS pel MM permet estalviar al malalt la limfadenectomia, doncs la resta de ganglis limfàtics regionals tampoc estaran infiltrats pel MM. En el cas que el GS es trobi afectat per cèl.lules de MM caldrà realitzar el buidament limfàtic regional.

2.3 OBJECTIUS

Aquest treball d'investigació es desenvolupa en dues parts. En la primera, es valida la tècnica de la limfogammagrafia i detecció intraoperatòria mitjançant una sonda detectora de raigs gamma, iniciant una corba d'aprenentatge que servirà de base per a la posterior aplicació clínica, un cop validada la tècnica, que constitueix la segona part de l'estudi.

Objectiu general: Establir i validar la tècnica limfogammagràfica i la utilització de la sonda de detecció externa de forma intraoperatòria com a mètode diagnòstic i d'ajuda en l'acte quirúrgic per la identificació del GS i la distribució limfàtica regional

Objectius específics:

1. Demostrar que el mètode es capaç d'identificar el(s) GS(s).
2. Valorar en quins pacients es troba indicat el realitzar la identificació del GS.
3. Comparar els resultats obtinguts mitjançant la limfogammagrafia i una sonda de detecció de raigs gamma amb els resultats obtinguts utilitzant colorant.
4. Determinar el percentatge de pacients en els que la tècnica permet evitar una limfadenectomia innecessaria.
5. Determinar el nombre de recidives locorreionals en un període de seguiment de 2 anys.
6. Introduir el mètode, un cop validat, com una eina rutinaria de treball pel diagnòstic, estadificació, tractament i seguiment dels melanomes.

3. MATERIAL I METODE

3.1 POBLACIO ESTUDIADA

3.1.1 Generalitats

El projecte d'investigació va ésser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona. Previament a l'inici de l'estudi, i havent explicat detalladament a cada pacient en que consistia la tècnica, tots ells van donar el seu consentiment per escrit.

Amb la intenció de validar la tècnica, es van establir uns criteris d'inclusió i exclusió per tal de limitar, segons els resultats obtinguts, la indicació de la mateixa a aquells casos en que fos adequada.

Criteris d'inclusió

Pacients amb MM que estiguessin programats per a limfadenectomia

Els pacients es van distribuir en els següents grups:

Grup A: Pacients en estadi I/II de la malaltia. Pacients amb un MM de qualsevol tipus sense GL regionals palpables clínicament i amb una gruixària de Breslow > 1,0 mm.

Grup B: Pacients en estadi III de la malaltia. Pacients amb un MM de qualsevol tipus i amb qualsevol gruixària de Breslow amb GL regionals clínicament palpables.

Criteris d'exclusió

Contraindicacions per a exploracions radioisotòpiques: Embaràs i lactància (encara que la dosis estimada al fetus es mínima).

Escisió amplia previa del MM.

Limfadenectomia o intervencions quirúrgiques previes sobre la regió a operar.

Interrupció de l'exploració gammagràfica

En la nostra experiència no ens hem vist obligats a interrompre l'exploració per l'aparició d'efectes secundaris.

Seguiment

El control clínic i terapèutic dels pacients, tant de forma hospitalària com ambulatoria, va ésser realitzat per metges especialistes dels Serveis de Dermatologia i Cirurgia.

3.1.2 Grups de pacients

S'han estudiat prospectivament 125 pacients (53 homes, 72 dones) amb una edat mitja de 47 anys (rang 16-83 a).

Grup de validació

Els primers 50 pacients van ésser inclosos en el grup de validació de la tècnica. Tots ells presentaven un MM confirmat per histologia i havien estat programats per resecció del tumor primari i buidament ganglionar regional (limfadenectomia profilàctica o terapèutica segons els casos) o nomès per buidament ganglionar regional en els casos en que la lesió primària havia estat biopsiada i extreta previament.

Dins d'aquest grup de validació es van diferenciar dos subgrups:

Grup A: Trenta dos pacients (14 homes, 18 dones) en estadi I/II (ganglis limfàtics clínicament no palpables) i amb una gruixària de Breslow que variava entre 1,0 a 8,0 mm (Taula 8), (Figura 16).

Grup B: Divuit pacients (10 homes, 8 dones) en l'estadi III de la malaltia (ganglis limfàtics palpables) i amb una gruixària de Breslow entre 0,3 i 20 mm (Taula 9), (Figura 16).

La localització del MM primitiu fou la següent (Figura 17):

- Extremitats superiors (n=14) (Grup A=7, Grup B=7)
- Extremitats inferiors (n =19) (Grup A=15, Grup B=4)
- Cara i coll (n=2) (Grup A=2)
- Tòrax i abdomen (n=15) (Grup A=8, Grup B=7)

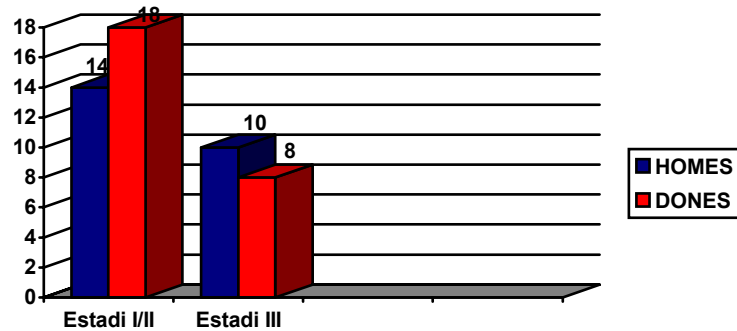


Figura 16. Distribució per sexes dels pacients del grup de validació de l'estudi (n=50)

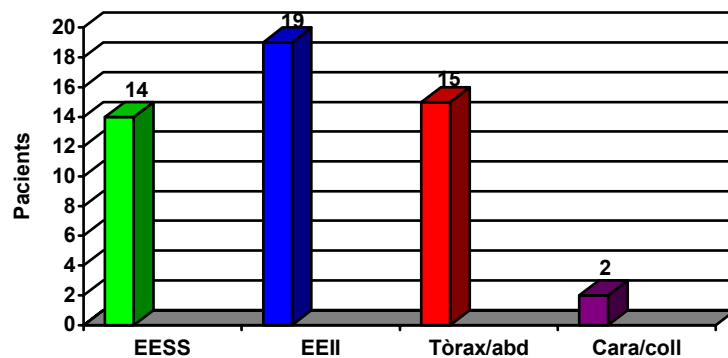


Figura 17. Distribució dels pacients del grup de validació segons la localització del MM primitiu. (EESS: Extremitats superiors, EEII: Extremitats inferiors, abd: Abdomen)

Els tipus histològics de MM d'aquests pacients van ésser els següents (Figura 18):

- Melanoma maligne nodular: (n=21) (Grup A=14, Grup B=7)
- Melanoma d'extensió superficial: (n=21) (Grup A=13, Grup B=8)
- Melanoma lentiginós acral: (n=4) (Grup A=4)
- Nevus blau maligne: (n=1) (Grup B=1)
- Melanoma desmoplàstic: (n=1) (Grup B=1)
- Metàstasi única: (n=1) (Grup A=1)
- Letàlides de MM: (n=1) (Grup B=1)

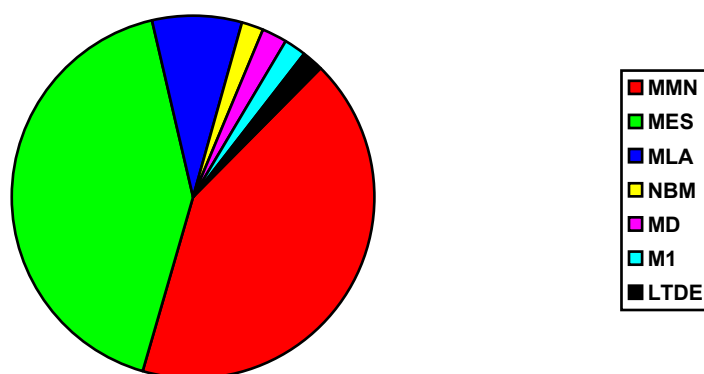


Figura 18.: Distribució dels casos segons tipus histològics.

MMN (Melanoma maligne nodular)

MES (Melanoma d'extensió superficial)

MLA (Melanoma lentiginós acral)

NBM (Nevus blau maligne)

MD (Melanoma desmoplàstic)

M1 (Metàstasi)

LTDE (Letàlide)

Taula 8. Característiques dels pacients del grup de validació en estadi I/II (Grup A)

CAS	EDAT	SEXE	TIPUS	LOCALITZACIÓ	CLARK	BRESLOW
1	64	D	MLA	EEII	II	1,0
2	49	D	MMN	TORAX	IV-V	4,5
3	47	D	MES	EESS	III	1,9
4	61	H	MLA	EESS	No medible	1,5
5	62	H	MLA	EEII	III	3,4
6	68	D	MMN	EEII	IV	>4
7	28	D	MES	EEII	III-IV	3,8
8	76	D	MLA	EEII	III	1,3
9	74	D	MMN	EESS	III	2,7
10	30	H	MMN	TORAX	III	>4
11	54	D	MMN	ABDOMEN	III	2,8
12	42	D	M1	EEII	No medible	No medible
13	67	H	MMN	EEII	V	6,0
14	39	H	MMN	TORAX	III	4,0
15	24	H	MMN	TORAX	III	2,0
16	56	D	MMN	EEII	IV	2,3
17	62	D	MMN	EEII	III	1,7
18	62	H	MES	EESS	IV	3,0
19	54	H	MMN	EESS	IV	2,2
20	59	D	MES	TORAX	III	4,4
21	77	D	MES	EEII	III	1,3
22	65	H	MMN	EESS	III	3,8
23	67	H	MES	FRONTAL	III	1,2
24	54	D	MES	EEII	IV	1,0
25	16	D	MES	EEII	III	1,5
26	58	H	MES	CERVICAL	III	1,7
27	40	D	MES	EEII	III	1,0
28	36	D	MES	ABDOMEN	IV	1,7
29	42	H	MMN	EEII	V	8,0
30	36	H	MES	TORAX	III	1,5
31	53	H	MMN	EESS	IV	2,1
32	61	D	MES	EEII	III	1,7

D: Dona

H: Home

MMN: Melanoma maligne nodular

MES: Melanoma d'extensió superficial

MLA: Melanoma lentiginós acral

M1: Metàstasis de melanoma

EESS: Extremitats superiors

EEII: Extremitat inferiors

Resultats

Taula 9. Característiques dels pacients del grup de validació en estadi III (Grup B)

CAS	EDAT	SEXE	TIPUS	LOCALITZACIÓ	CLARK	BRESLOW
1	49	D	MMN	EESS	III-IV	3,2
2	60	D	MMN	EESS	V	9,0
3	40	H	MES	EEII	IV	3,0
4	30	H	NBM	TORAX	No medible	No medible
5	70	D	MES	EESS	III	0,9
6	40	H	MES	ABDOMEN	III	0,9
7	34	H	MMN	EEII	V	7,3
8	26	D	MES	ABDOMEN	III	2,7
9	22	H	MMN	EESS	III	2,2
10	52	H	MMN	EESS	V	20,0
11	42	H	MES	EESS	III	0,3
12	34	D	MES	TORAX	III	1,7
13	26	D	MMN	ABDOMEN	IV	2,5
14	44	H	MD	TORAX	No medible	No medible
15	65	H	MES	TORAX	III	2,3
16	36	D	MES	EESS	III	1,1
17	37	H	MMN	EEII	III	2,6
18	53	D	LTDE	EEII	No medible	18,0

D: Dona

H: Home

MMN: Melanoma maligne nodular

MES: Melanoma d'extensió superficial

MD: Melanoma desmoplàstic

NBM: Nevus blau maligne

LTDE: Letàlide

GS: Gangli sentinella

EESS: Extremitats superiors

EEII: Extremitat inferiors

En aquest grup s'ha inclòs els pacients que, una vegada validada la tècnica i acceptada per a la seva aplicació clínica, han estat diagnosticats de MM en estadi I/II (n = 75). El criteri principal d'inclusió en aquest grup va ésser la presència d'un MM entre 0,76 i 4,0 mm de profunditat de Breslow i amb absència de ganglis limfàtics regionals palpables clínicament.

Dels 75 pacients d'aquest grup, 46 (61%) eren dones i 29 (39%) homes amb edats que comprenien des dels 18 fins els 83 anys (Taula 10).

A tots ells se'ls realitzà la tècnica de localització del GS per evitar, en els casos en que aquest fos negatiu per MM, la limfadenectomia profilàctica, estalviant així al pacient una intervenció agressiva i no exempta de morbiditat. La localització primària dels MM en aquest grup de pacients ha estat la següent (Figura 19):

Extremitats superiors:	12
Extremitats inferiors:	28
Cara i coll:	6
Tòrax i abdomen:	29

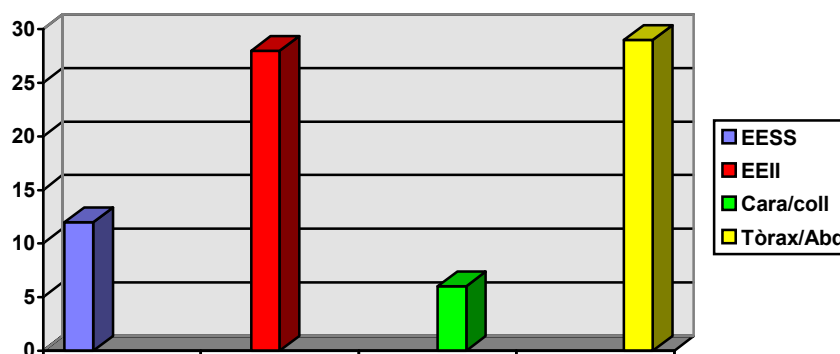


Figura 19. Localització del MM en el grup d'aplicació (pacients sotmesos únicament a l'exèresi del gangli sentinella) (n=75)

Taula 10. Característiques dels pacients del grup d'aplicació.

CAS	EDAT	SEXE	TIPUS	LOCALITZACIÓ	CLARK	BRESLOW
1	37	D	MMN	TORAX	IV	1,7
2	49	D	MES	EEII	III	1,5
3	67	D	MMN	EESS	III	1,7
4	54	H	MES	TORAX	III	2,5
5	61	D	MES	EEII	III	2,4
6	18	D	MES	TORAX	IV	No medible
7	60	D	MES	EESS	III	2,3
8	57	D	MES	EEII	III	2,5
9	21	H	MES	EEII	IV	1,03
10	56	D	LMM	EEII	III	0,9
11	62	H	MES	EESS	III	0,76
12	64	D	MES	EEII	III	0,78
13	48	D	MMN	TORAX	III	3,46
14	29	H	MMN	EESS	IV	3,5
15	48	H	MES	TORAX	III	1,6
16	55	H	MES	LUMBAR	III	1,6
17	50	D	MES	EEII	III	No medible
18	43	D	MES	EESS	IV	0,9
19	54	H	MES	TORAX	III	1,2
20	42	D	MES	EEII	III	1,4
21	60	H	MES	TORAX	III	1,2
22	83	H	MMN	TORAX	IV	3,0
23	43	H	MES	LUMBAR	III	1,07
24	48	D	MES	CERVICAL	III	No medible
25	24	D	MES	EESS	IV	1,5
26	37	H	MLA	EEII	III	No medible
27	73	H	MMN	CARA	III	3,0
28	60	D	MES	EEII	III	1,8
29	26	D	MES	EEII	III	0,9
30	76	D	MLA	EEII	II	No medible
31	64	D	LMM	CARA	III	0,83
32	71	H	MES	TORAX	III	1,3
33	51	D	MES	EEII	III	1,6
34	29	D	MLA	EEII	III	1,3
35	74	H	MES	EEII	III	1,81
36	78	D	MMN	TORAX	III	1,8
37	42	D	MES	EESS	III	0,8
38	71	H	MLA	EEII	IV	3,7
39	63	D	MES	EEII	III	1,23
40	29	H	MES	EESS	II	0,9
41	40	D	MMN	CARA	IV	3,6
42	64	D	MES	CARA	V	1,7
43	25	H	MMN	EESS	III	1,7
44	76	H	MES	EEII	III	1,1
45	55	H	MES	EESS	II	0,8
46	61	H	MLA	EEII	II	0,86
Cas	Edat	Sexe	Tipus	Localització	Clark	Breslow
47	61	D	MLA	EESS	IV	3,0
48	78	D	MLA	EEII	No medible	No medible
49	42	D	MMN	TORAX	III	2,8
50	42	D	MES	EEII	III	3,4
51	47	H	MES	TORAX	III	3,4

Resultats

52	60	D	MES	EEII	III	1,6
53	50	H	MES	TORAX	III	0,9
54	48	H	MMN	TORAX	III	1,1
55	73	D	MMN	TORAX	IV	1,4
56	67	H	MES	TORAX	III	0,76
57	36	D	MES	TORAX	III	1,8
58	23	D	MES	TORAX	III	1,67
59	38	H	MES	EEII	IV	0,84
60	58	H	MES	TORAX	III	0,76
61	28	D	MMN	EEII	III	0,95
62	57	D	LMM	CARA	IV	1,3
63	33	D	MES	TORAX	II	0,89
64	68	D	MES	EEII	III	1,0
65	54	D	MES	TORAX	III	1,22
66	35	D	MMN	EEII	III	2,16
67	66	H	MMA	EEII	III	3,58
68	62	D	LMM	EEII	III	0,94
69	32	D	MES	ABDOMEN	III	0,96
70	67	H	MES	TORAX	V	2,7
71	41	D	MES	TORAX	II	0,84
72	59	D	MES	ABDOMEN	III	1,4
73	46	D	MMN	TORAX	III	1,0
74	40	D	MES	EESS	II	1,1
75	56	H	MES	TORAX	IV	1,97

D: Dona

H: Home

MMN: Melanoma maligne nodular

MES: Melanoma d'extensió superficial

MLA: Melanoma lentiginós acral

LMM: Lentigen maligne melanoma

M1: Metàstasis de melanoma

LTDE: Letàlide

EESS: Extremitats superiors

EEII: Extremitat inferiors

La distribució per tipus histològics en aquesta població s'indica en la Taula 11 i en la Figura 20.

Taula 11. *Tipus histològics dels MM en el grup d'aplicació (pacients sotmesos únicament a resecció del gangli sentinella).*

Tipus de MM	Nombre de casos
Melanoma d'extensió superficial	47
Melanoma maligne nodular	16
Melanoma lentiginós acral	8
Lentigen maligne melanoma	4

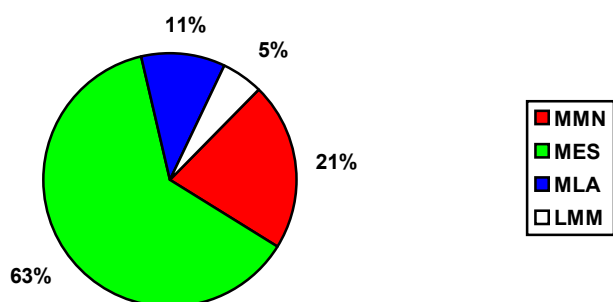


Figura 20. Distribució porcentage dels tipus histològics de MM en el grup d'aplicació (pacients sotmesos únicament a l'exèresi del GS) (n=75)

3.2 LIMFOGAMMAGRAFIA

Tots els pacients van ésser adreçats, el dia anterior a la intervenció quirúrgica, al Servei de Medicina Nuclear per a la realització d'una limfogammagrafia, la qual ens permetrà fer el mapa limfàtic subsidiari del MM.

3.2.1 Administració del radiotracador

La tècnica consisteix en la injecció intradèrmica de 4-6 dosis (segons tamany i localització del MM primitiu) de 500 μ Ci (18,5 MBq) cadascuna en 0,1 ml de ^{99m}Tc -nanocol.loïde (Lymphoscint®, Solco Nuclear, Birsfelden, Suïssa) (Figura 21) al voltant del MM primitiu o, segons els casos, de la cicatriu de la biopsia escisional realitzada amb anterioritat.



Figura 21. Vial de Lymphoscint®

El Lymphoscint® conté 0,10 mg de sulfur precol.loïdal, gelatina i clorur sòdic i es caracteritza per un tamany mig de partícula de 50 nm. Una vegada marcat amb tecneci (^{99m}Tc) la preparació és isomolar amb el líquid intersticial.

El preparat és atrapat per les cèl.lules reticulars funcionants dels ganglis limfàtics, permetent observar l'obstrucció dels canals limfàtics, l'alteració anatòmica dels ganglis o la pèrdua de la funció dels reticulocits limfàtics. Una porció menor passa a la sang i s'acumula principalment al sistema reticuloendotelial de fetge i melsa.

3.2.2 Adquisició de les imatges gammagràfiques

Després d' injectades les dosis, s'inicia la detecció sota gammacambra mitjançant un estudi dinàmic de 20 min de durada (60 imatges de 20 s cadascuna) segons el protocol que s'utilitza al Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic (Taula 12).

Una vegada finalitzat l'estudi dinàmic, es realitzen imatges estàtiques, de 5 min de durada cadascuna, als 30 min, 2 h i posteriorment si fos necessari. En aquestes

Taula 12. Protocol d'adquisició de la limfogammagrafia en pacients amb MM

	Dinàmic	Estàtic
Mode:	Byte	Byte
Matriu:	128 x 128	256 x 256
Temps:	30 s per imatge	300 segons per imatge

Depenent de l'àrea on es situa el tumor primari, caldrà plomar la zona d'injecció per evitar que l'activitat dipositada en aquesta regió provoqui una mala qualitat de l'estudi i una pitjor visualització del possibles GS. (Figura 22).



Figura 22. Dispositiu plomat per evitar l'interferència del lloc de l'administració del traçador en la visualització del drenatge limfàtic.

Utilitzant un llapis de ^{57}Co , el qual produeix una activitat que es registrada també per la gammacambra, es ressegueix el contorn corporal del pacient per delimitar millor la zona on es troba el GS, marcant, en ocasions, estructures de referència (clavícula, estèrnium, cresta ilíaca, etc...) per una millor relació anatòmica (Figura 23).

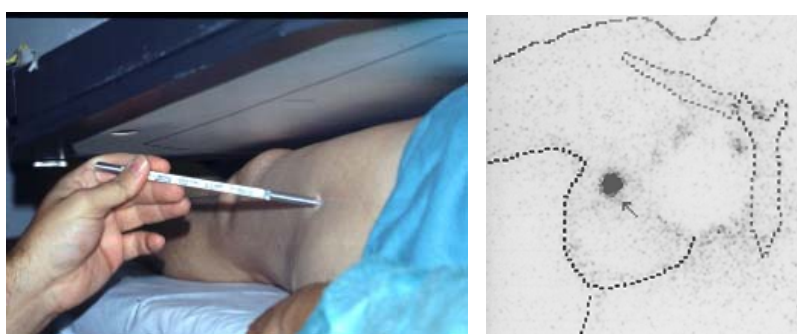
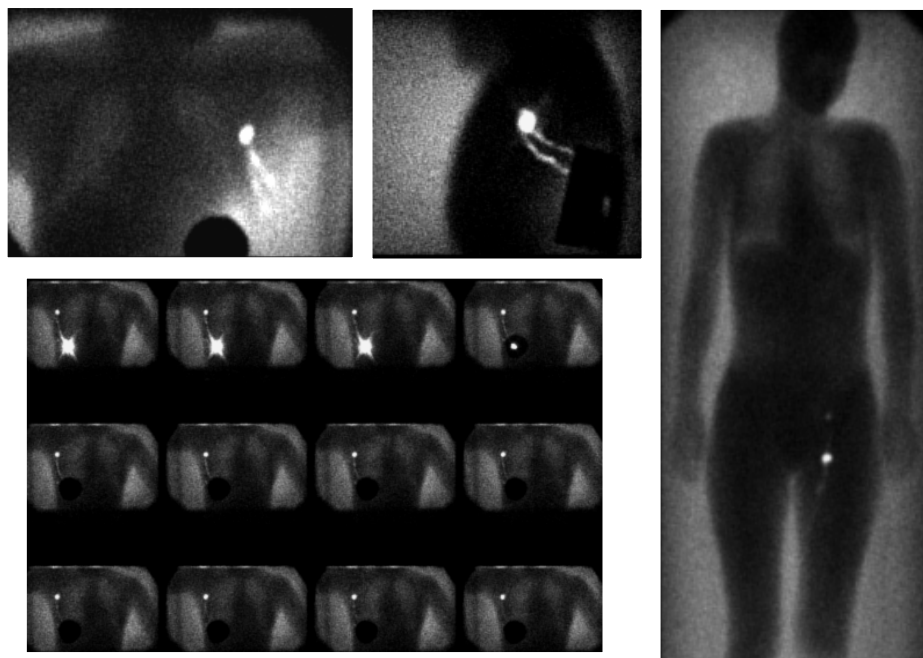


Figura 23. Contorn corporal i àrees de referència

En els 10 últims pacients (Taula 10, casos nº 66 al 75) es va introduir una novetat en la realització de la tècnica. Així, es va col·locar sota el pacient un fantoma de metacril·lat ple d'aigua i amb una activitat de 0,5 mCi de Tc99m amb la finalitat de realitzar ensems amb l'adquisició de les imatges una imatge de transmissió que proporcionés una definició acurada dels contorns corporals dels pacients, per una millor localització anatòmica i espacial del GS (Figura 24).

Figura 24. Contorns corporals utilitzant un fantoma pla amb Tc99m. Les imatges corresponen a diversos pacients (Taula 10, casos nº 68 (dreta), 69 (superior) i 72 (inferior)).



La primera acumulació d'activitat en una via de drenatge limfàtica del tumor primitiu es considerat el GS i la seva situació anatòmica es marca externament a la pell utilitzant un retolador de tinta indeleble (Figura 25).



Figura 25. Marques externes de la situació del gangli sentinella

3.3. SONDA DETECTORA

Les sondes utilitzades en Medicina Nuclear són sistemes detectors que permeten localitzar emissions gamma o beta en òrgans o zones als que previament s'ha administrat un traçador radiactiu. Les sondes detectores permeten localitzar lesions més petites que els dispositius d'imatge (gammacambres) i, per tant, faciliten la localització intraoperatòria de tumors o de ganglis limfàtics.

L'objectiu de les sondes detectores és localitzar dipòsits tisulars de radiactivitat, la qual ha estat injectada previament, i que es pot acumular en zones que d'altra banda podrien no ésser identificades per part del cirurgià. La detecció amb la sonda depèn de les característiques de la mateixa i de la distribució del radiotraçador per l'organisme o regió d'estudi.

Les característiques de la sonda estan determinades per la sensibilitat del detector (nombre de comptes detectades per unitat de temps per l'àrea del detector) i la resolució espacial (la distància mínima entre dos senyals que poden ésser separats amb certesa). La detectabilitat òptima de la lesió precisa una elevada estadística de comptatge, mínim soroll electrònic i col·limació adequada (capacitat del detector de recollir un senyal d'el volumen de teixit estudiat). La utilització del col·limador crea una finestra de detecció més precisa i pot ésser utilitzada per distingir concentracions de radiactivitat reduïdes i properes al lloc de l'administració del radiotraçador. La captació selectiva pel sistema limfàtic dels radiocol·loides injectats evita la seva distribució sanguínia i evita la visualització d'altres estructures diferents dels ganglis limfàtics.

Resultats

S'ha utilitzat una sonda detectora Neoprobe 1000 (Neoprobe Corp, Dublin, Ohio, EEUU) (Figura 26) que conté un detector de CdZnTe conjuntament amb un preamplificador i un col·limador que s'inserta a l'extrem distal de la sonda. La sonda es connecta a la unitat central, mitjançant un cable, permetent així la lectura i interpretació dels comptes registrats. Les característiques principals de la mateixa s'exposen en la Taula 13.



Figura 26. Equip de detecció (sonda i unitat central) Neoprobe 1000

Taula 13. Característiques principals de l'equip de detecció Neoprobe 1000

<u>PARAMETRE</u>	<u>ESPECIFICACIONS</u>
Sonda detectora	
Cristall	Teluri de cadmi-zinc (CdZnTe)
Interval d'energia	27-364 keV
Eficiència del detector pel ^{99m}Tc (energia gamma de 140 keV)	> 60%
Mides (Longitud x diàmetre)	16,5 x 1,9 cm
Pes	170 gr
Unitat central	
Font d'energia	Bateria recargable
Audio	0 a 90 dB a 1 metre
Comptador	0 a 65535
Eficiència del processat del senyal	>90% a 1000cps, >80% a 10000 cps
Mides (Alt x ample x profunditat)	10,2 x 25,4 x 35,6 cm
Pes (aproximat)	4,4 kg
Col.limador de la sonda	
Material	Tungsté
Interval d'energia	100-364 keV
Espessor de la paret	0,19 cm
Atenuació lateral del ^{99m}Tc	99%
Diàmetre d'apertura	12 mm

La utilització d'una sonda soluciona un dels problemes més limitants per la localització de les lesions: La incapacitat de col.locar una gammacambra en el quiròfan. Al col.locar la sonda detectora immediatament adjacent al GS, el qual no és possible fer amb la gammacambra, la xifra de comptes detectades augmenta, facilitant així la identificació del GS. Una altra avantatge de la sonda és la seva maniobrabilitat i portabilitat. La utilització d'un col.limador disminueix l'angle eficaç de detecció, provocant una major discriminació de la font radioactiva (GS) respecte al fons tisular.

Després de marcar a la pell la localització del GS evidenciat per la limfogramgrafia, es realitza el rastreig amb la sonda detectora per comprovar que aquesta localització presenta un comptatge superior a la resta de GL, confirmant per tant que es tracta del GS.

El procediment és senzill. Es comença una detecció dels comptes per segon (cps) de forma lenta i progressiva fins arribar a la marca cutània. En aquest moment hi haurà un augment en els cps, que ens indicarà la presència d'una àrea de major activitat (normalment el GS). Una vegada localitzat el punt, es fa un comptatge de 10 s en aquesta zona i en altres àrees per comprovar que aquell presenta la major activitat i per tant és compatible amb el GS.

Al dia següent, poc abans d'iniciar la intervenció, es torna a confirmar la localització del GS percutàniament mitjançant la sonda detectora.

3.4 CIRURGIA

En l'estudi del primer grup (n = 50) es tracta de validar la tècnica, i per això no es modifica el protocol quirúrgic actual, realitzant-se la limfadenectomia regional programada. Una vegada finalitzada aquesta, es porten les peces del GS i de la limfadenectomia al Departament de Dermatologia pel seu processat i estudi histològic.

Previament (10-20 min) a la incisió quirúrgica, s'injecta un colorant vital (**Patent Blue V[®]**, Laboratoris Guerbet, Aulney-sous-Bois, França, **Lymphazurin[®]**, Laboratoris Ben Venue Inc., Bedford, Ohio, EEUU, **Blau de metil·lè**, fórmula magistral) (Figura 27) de la mateixa forma que el dia anterior s'injectaren les dosis radiactives. Aquest colorant es comporta de la mateixa manera que el col·loïde, distribuint-se pel territori limfàtic i acumulant-se temporalment en els GL, la qual cosa

Resultats

permet la seva visualització intraoperatòria (color blavós) i una major facilitat en la identificació i resecció d'aquests.

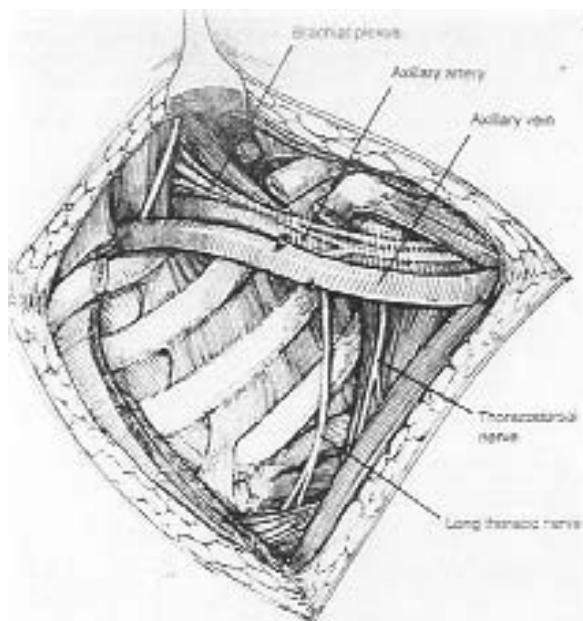
Figura 27. Vials dels diversos tipus de colorants.



La tècnica quirúrgica utilitzada depèn, obviament, de la localització del territori ganglionar regional a reseccar.

Així, la **limfadenectomia axil.lar** es realitza fent una dissecció ganglionar completa que inclou els GL dels nivells I, II i III. Els marges de la dissecció han d'incloure la vena axil.lar (superior), vora anterior del múscul dorsal ample (lateral), múscul subescapular (posterior), múscul pectoral major (anterior) i la unió dels músculs dorsal ample i serrat major (inferior) (Figura 28).

Figura 28. Aspecte del camp quirúrgic posteriorment a la limfadenectomia axil.lar.



La **limfadenectomia inguinal** es divideix en superficial (femoral) i profunda (ilíaca). La primera permet la resecció de tots els GL inferiors al lligament inguinal, tenint com a límit el múscul adductor major. La dissecció inguinal profunda es realitza per tècnica laparoscòpica o a cel obert incidint sobre la musculatura abdominal 3 ó 4 cm per sobre del lligament inguinal. La incisió baixa seguint el múscul oblic extern, l'oblic intern i el transvers (Figura 29).

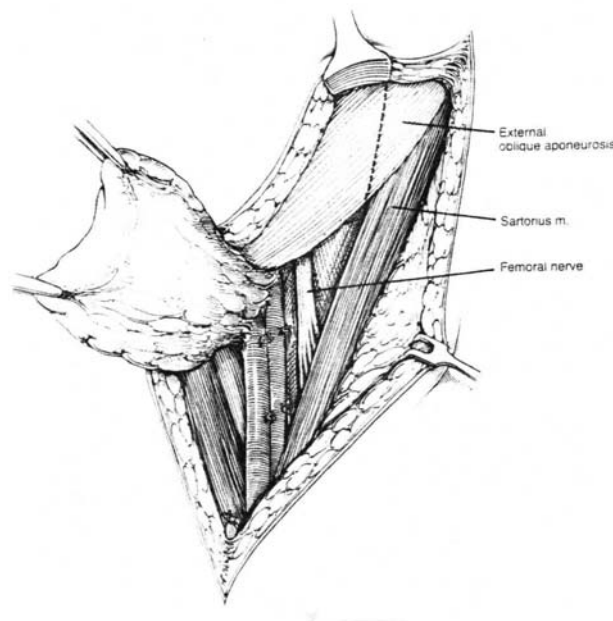


Figura 29. *Limfadenectomia inguinal.*

La **limfadenectomia cervical** en els pacients amb MM de orella, part anterior del cuir pilós i cara s'acompanyarà de la parotidectomia superficial. Els marges de la dissecció cervical radical són la clavícula (inferior), mandíbula, mastoide i paròtida (superior), vora anterior del múscul trapezi (posterior), músculs de la laringe (anterior). El múscul esternocleidomastoïdal pot ésser sacrificat o conservat a elecció del cirurgià. Aquesta regió presenta una especial dificultat, per les importants estructures que la travessen i els nombrosos ganglis limfàtics existents (Figura 30).

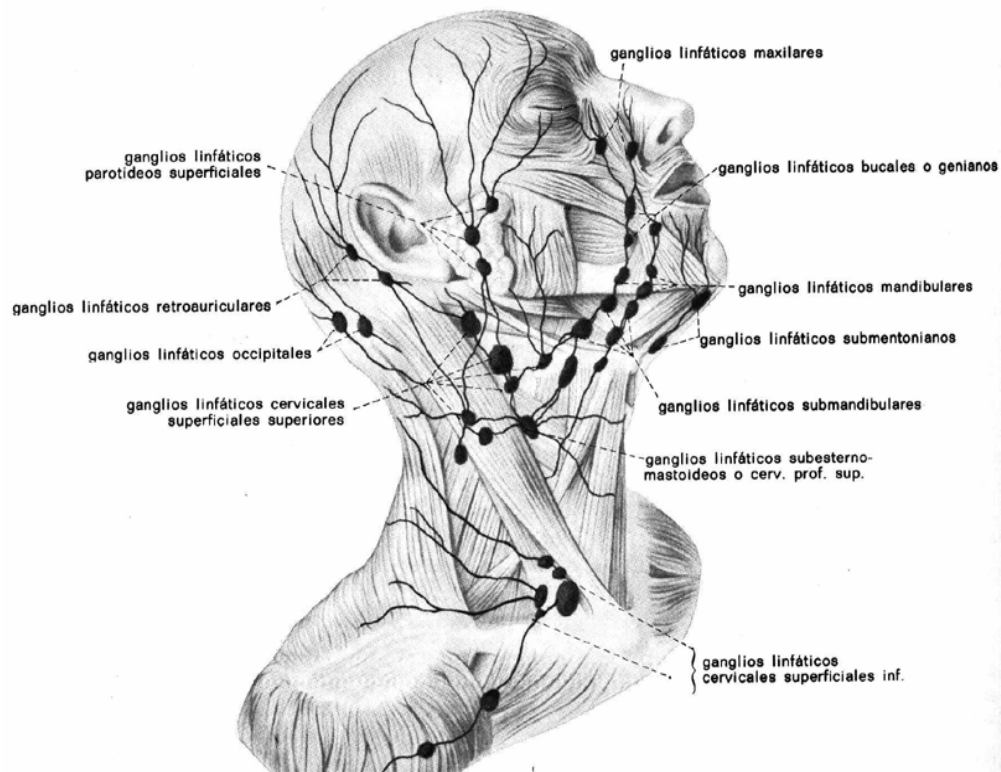


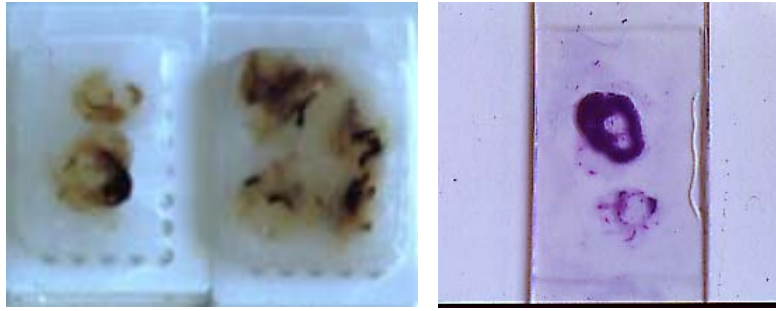
Figura 30. *Ganglis limfàtics cervicals.*

El cirurgià realitza l'incisió i ajudat per la sonda disseca els teixits fins trobar el GS, el qual freqüentment presenta una coloració blavosa motivada pel colorant injectat. Una vegada extirpat el GS es realitza un nou rastreig amb la sonda a diversos punts de la ferida, per comprovar l'absència quasi total d'activitat (activitat de fons).

3.5. ESTUDI HISTOLÒGIC

Tots els Ganglis limfàtics tant els GS com els regionals, es van enviar al laboratori de Dermatopatologia etiquetats com “gangli sentinella” o “ganglis limfàtics”.

Pel seu examen s'utilitza el protocol estàndar de Dermatologia. Es coliquen les mostres en formol i posteriorment es separen del greix que els envolta així com del teixit connectiu. Els ganglis es van seccionar, incloent-los després en blocs de parafina (Figura 31). Cada bloc es va dividir en diverses seccions, les quals van tenyir-se amb hematoxilina-eosina per facilitar la seva lectura en el microscopi òptic (Figura 32).



Figures 31 i 32. Blocs de parafina i preparacions amb tinció hematoxilina-eosina

En casos dubtosos s'utilitzen tècniques d'immunohistoquímica (S-100, HMB45). En un futur es disposarà de la tècnica de la reacció per cadena de polimerasa (PCR) vers el ARNm de la tirosina, que permet la identificació d'una cèl.lula tumoral entre 10^6 cèl.lules, assolint un diagnòstic més acurat i més segur.

3.6 VALORACIO DELS RESULTATS

Es va determinar la sensibilitat i el valor predictiu negatiu de la limfogramgrafia complementada amb la sonda de detecció de raigs gamma, així com la sensibilitat del “Blau patente”, en la identificació del GS.

Es va valorar en quins pacients estava indicada la realització de la tècnica així com en quin percentatge se’ls podia estalviar la realització d’una limfadenectomia regional.

També es va valorar el percentatge de recidives ganglionars en el grup de pacients d’aplicació en un seguiment mínim de 2 anys des de la intervenció quirúrgica, per tal de determinar l’índex de falsos negatius de la tècnica.

A la vista dels resultats precedents es va considerar la inclusió de la tècnica com una eina rutinaria pel diagnòstic i estadificació dels MM.

4. RESULTATS

4.1 GRUP DE VALIDACIO

4.1.1. Grup A (Estadi I/II)

Limfogramgrafia

Dels 32 pacients que integraven aquest grup, la limfogramgrafia va mostrar la zona de drenatge limfàtic regional subsidiaria del MM primitiu i un o més GS en 31 pacients (percentatge d'identificació del 96,8%).

L'estudi dinàmic realitzat durant el 20 primers minuts després de la injecció del radiotracador va demostrar els canals limfàtics i com a mínim un gangli limfàtic, considerat com a GS, en 26 dels 32 pacients (81%). Les imatges planars realitzades als 30 min i 2 h de l'administració del traçador, van confirmar les troballes observades a l'estudi dinàmic, no alterant la localització del GS respecte a aquell. En 5 pacients (16%) es va localitzar el GS únicament a les imatges estàtiques.

En els 31 casos on la limfogramgrafia va mostrar drenatge des de la lesió primària, aquest només es va dirigir cap una sola regió limfàtica, inclús en els pacients amb lesions de localització central (Taula 14, casos nº 10, 11, 14, 23 i 28).

En 1 pacient (Taula 14, pacient nº 2) no es va poder determinar la localització del GS al no observar-se ni a l'estudi dinàmic ni a les imatges tardanes, realitzades inclús a les 12 h, cap acumulació d'activitat suggestiva de gangli limfàtic.

Cirurgia

Totes les intervencions van ésser realitzades pel mateix cirurgià, a excepció de 5 pacients (Taula 14, casos nº 2, 14, 22, 28 i 30) que van ésser intervinguts per altres cirurgians especialitzats de l'Hospital.

Previament a la incissió quirúrgica es va administrar colorant en 27 dels 32 pacients (84%). En els 5 pacients restants no es va administrar el colorant per la negativa del propi pacient o per motius estètics (la localització de la lesió era en una zona descoberta i es volia evitar la possibilitat d'un tatuatge permanent).

En la majoria de les intervencions es va començar per la localització intraoperatòria del GS. No obstant, en 4 pacients (Taula 14, casos nº 7, 10, 14, 15) en que la localització del MM es trobava molt propera a l'àrea de drenatge limfàtic identificada per la gammagrafia (Figura 33), es va extreure primer la lesió i, posteriorment, s'inicià la localització del GS.

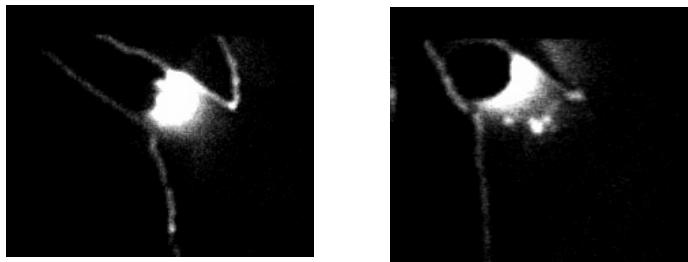


Figura 33. Proximitat del GS a la zona d'injecció del traçador amb possible interferència d'aquesta activitat en el moment de la localització intraoperatòria. (Taula 14, cas nº 15)

En base als resultats obtinguts mitjançant la limfogammagrafia, la detecció prèvia amb la sonda de l'activitat de les marques cutànies va reflectir l'augment d'activitat d'aquests punts respecte a la resta d'àrea limfàtica regional, suggerint la presència del GS. Abans de realitzar la limfadenectomia i, mitjançant una petita incissió (2-3 cm) a la zona de la marca cutània, es va localitzar el GS, fent una dissecció cuidadosa dels teixits amb l'ajuda de la sonda detectora per dirigir al cirurgià a la zona de major activitat on es trobaria el GS o també mitjançant la visualització de canals o ganglis limfàtics tenyits de blau. En els 31 pacients que la limfogammagrafia havia visualitzat un o més GS, aquests es varen poder localitzar en l'acte quirúrgic mitjançant la sonda de detecció de raigs gamma.

El comptatge realitzat intraoperatòriament es va expressar en comptes per segon (cps) i en comptes acumulats en 10 s, éssent molt variable tant pel GS com per l'activitat del llit quirúrgic una vegada extirpat aquell. Així, el comptatge a la zona de la injecció va superar els 2900 cps i 350.000 comptes/10s, el GS varià entre 700 i 5300 cps i 5000 i 60.000 comptes/10 s i l'activitat residual al llit quirúrgic entre 20 i 650 cps i 180 i 7.300 comptes/10 s.

En aquests 31 pacients es varen identificar un total de 47 GS (17 pacients amb 1 GS, 12 pacients amb 2 GS, 2 pacients amb 3 GS), amb una mitja de 1,5 GS per pacient. En 18 pacients, el GS o, en el cas de més d'un GS, com a mínim un d'ells, identificat per la sonda detectora presentava coloració blavosa (18/27, 66%).

En el pacient (cas nº 2) on la limfogammagrafia no havia visualitzat el drenatge limfàtic, inclús a les deteccions més tardanes, no es va poder identificar cap GS, malgrat extreure primer la lesió primitiva i realitzar un rastreig acurat de les possibles zones de drenatge amb la sonda de detecció.

El temps promig necessari per localitzar intraoperatòriament el GS va ésser de 20 min, variant entre els 5 i 45 minuts segons els casos. Així, en GS superficials (p. ex. regió inguinal) i que es troben tenyits pot disminuir el temps de localització, ja que la identificació visual del GS pel cirurgià es més senzilla. En alguns casos, aquest temps s'ha allargat per la localització del GS a plans anatòmics més profunds.

Posteriorment a la identificació del GS es va procedir a la limfadenectomia regional reglada segons el protocol quirúrgic habitual (Figura 34). En els 32 pacients es van extreure un total de 245 ganglis limfàtics (6 d'ells corresponien al pacient en el que no es va poder localitzar el GS).



Figura 34. Exemple de limfadenectomia axil.lar

Anatomia Patològica

Dels 47 GS extirpats, 6 van presentar metàstasis, corresponent a 5 pacients (11%) i els 41 restants van ésser negatius per MM, corresponent a 26 pacients (89%).

En els 5 pacients amb GS metastàtic el tumor primari va ésser MES en 2 casos, MMN en 2 i M1 en 1 cas (metàstasi única d'un MMN extirpat prèviament sense haver realitzat la limfadenectomia), estant la gruixària de Breslow entre 1,0 i 4,0 mm (en un pacient no es va poder determinar, Taula 14, cas nº 12).

En els 26 pacients sense afectació del GS per cèl.lules de MM els tumors primaris van ser 11 MES, 11 MMN i 4 MLA, variant la gruixària de Breslow entre 1,0 i 8,0 mm. En els 239 ganglis limfàtics regionals extirpats en aquests 31 pacients amb identificació del GS, cap d'ells va presentar evidència de metàstasis. Això suposa, en aquest grup, l'absència de resultats falsos negatius en el GS.

En el pacient en que no es va poder localitzar el GS, els 6 ganglis limfàtics extirpats en la regió ganglionar que es va decidir ressecar van ésser negatius per a MM.

4.1.2 Grup B (Estadi III)

Limfogramgrafia

Dels 18 pacients que integraven aquest grup la limfogramgrafia va mostrar la zona de drenatge limfàtic regional subsidiaria del MM primitiu i un o més GS en tots els casos (percentatge d'identificació del 100%).

L'estudi dinàmic realitzat durant el 20 primers minuts després de la injecció del radiotraçador va demostrar els canals limfàtics i com a mínim un gangli limfàtic, considerat com a GS, en 14 dels 18 pacients (78%). Les imatges planars realitzades als 30 min i 2 h de l'administració del traçador, van confirmar les troballes observades a l'estudi dinàmic, no alterant la localització del GS respecte a aquella. En 4 pacients (22%) es va localitzar el GS únicament a les imatges estàtiques.

A l'igual que en el grup A, en tots els casos on la limfogammagrafia va mostrar drenatge des de la lesió primària, aquest només es va dirigir cap una sola regió limfàtica, inclús en els pacients amb lesions de localització central (Taula 15, casos nº 4, 6, 8 i 13).

Cirurgia

Totes les intervencions van ésser realitzades pel mateix cirurgià. Previament a la incissió quirúrgica es va administrar colorant en 16 dels 18 pacients (89%). En els 2 casos restants no es va administrar el colorant per la negativa del propi pacient.

En la majoria de les intervencions es va començar per la localització intraoperatòria del GS. No obstant, en 2 pacients (Taula 15, casos nº 12 i 16) en que la localització del MM es trobava molt propera a l'àrea de drenatge limfàtic identificada per la gammagrafia, es va extreure primer la lesió i, posteriorment, s'inicià la localització del GS.

En base als resultats obtinguts mitjançant la limfogammagrafia, la detecció prèvia amb la sonda va reflectir la presència del possible GS. De la mateixa forma que en el grup A, abans de realitzar la limfadenectomia i mitjançant una petita incissió (2-3 cm) a la zona de la marca cutània es va localitzar el GS (Figura 35).

El comptatge realitzat intraoperatòriament va mostrar també, en relació amb el grup A, una gran variabilitat. Així, el comptatge a la zona de la injecció va superar els

Resultats

3500 cps i 400.000 comptes/10 s, el GS varià entre 750 i 5800 cps i 6500 i 66.000 comptes/10 s i l'activitat residual al llit quirúrgic entre 2 i 300 cps i 30 i 5000 comptes/10 s.

En aquests 18 pacients es varen identificar un total de 24 GS (12 pacients amb 1 GS i 6 pacients amb 2 GS), amb una mitja de 1,3 GS per pacient. En 12 pacients, com a mínim un GS que havia estat identificat per la sonda detectora presentava coloració blavosa (12/16, 75%).

El temps promig necessari per localitzar intraoperatòriament el GS va ésser de 23 min, variant entre els 2 i 40 minuts segons els casos.

En dos pacients (Taula 15 casos nº 12 i 14) es va decidir realitzar aquesta tècnica d'identificació del GS per determinar si calia practicar la limfadenectomia, doncs ambdós casos presentaven adenopaties palpables bilaterals però que podien ésser de causa inflamatòria. Un d'aquests pacients presentava de forma concomitant al seu MM una malaltia de Darier, entitat que pot afectar els ganglis limfàtics, i l'altre pacient tenia un melanoma desmoplàstic, tipus histològic "a priori" d'escassa agressivitat.

Posteriorment a la identificació del GS es va procedir a la limfadenectomia regional reglada segons el protocol quirúrgic habitual. En els 16 pacients en els que es va realitzar es van extreure un total de 151 ganglis limfàtics regionals. En els dos casos comentats en els que es va identificar el GS amb finalitat diagnòstica ambdues biòpsies van ésser negatives per MM, motiu pel qual no es va realitzar la limfadenectomia.

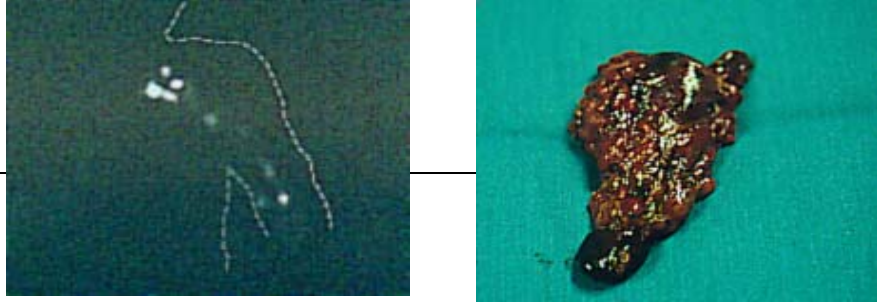


Figura 35. La limfogammgrafia demostra unes acumulacions de traçador a regió del colze esquerra. Detall de la intervenció quirúrgica amb la marca cutània, la exèresi de la lesió i els GS (que van ser positius per MM) i la peça de limfadenectomia axil.lar amb ganglis de coloració negra, característics de MM (Taula 15, cas n° 10)

Anatomia Patològica

Dels 24 GS extirpats 16 van presentar metàstasis, corresponent a 12 pacients (67%) i els 8 restants, que corresponien a 6 pacients (33%), van ésser negatius per MM.

En els 12 pacients amb GS metastàtic el tumor primari va ésser MES en 6 casos, MMN en 4, NBM en 1 i 1 letàlide. La gruixària de Breslow va variar entre 0,3 i 20 mm.

En els 6 pacients sense afectació del GS per cèl.lules de MM els tumors primaris van ser 3 MMN, 2 MES i 1 MD, variant la gruixària de Breslow entre 1,7 i 3,2 mm (en un pacient no es va poder determinar, Taula 15 cas n° 14).

En els 151 ganglis limfàtics regionals extirpats en 16 pacients 55 van presentar metàstasis de MM i els 96 restants no.

En els 4 pacients amb GS negatiu i en els que es va realitzar una limfadenectomia posteriorment es van evidenciar un total de 41 ganglis limfàtics, essent tots ells negatius per MM (absència de falsos negatius en aquest grup).

Resultats

En els 12 pacients amb GS positiu per MM, les limfadenectomies posteriors (Figura 36) presentaren un total de 110 ganglis limfàtics (55 positius i 55 negatius per MM).

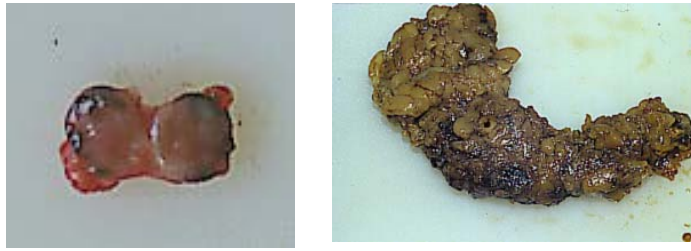


Figura 36. GS biseccionat i tenyit de blau en la periferia (esquerra). Peça de limfadenectomia inguinal després de la seva inclusió en formol (dreta)

4.1.3 Resum de dades

Les taules 14 i 15 resumeixen les característiques dels pacients i els resultats histològics obtinguts en el GS i en la resta de ganglis limfàtics regionals.

Limfogramgrafia

En conjunt, el percentatge d'identificació del GS ha estat del 98% (49/50), visualitzant-se en els primers 20 minuts en el 81% dels casos (40/49).

Cirurgia

En aquest grup de pacients, es va identificar intraoperatòriament el GS en el 98% d'ells (49/50).

La injecció prèvia de colorant va permetre localitzar el GS en el 70% dels pacients en els que es va aplicar aquesta tècnica (30/43).

El número de GS extirpats i la seva proporció en total i per cada grup queda reflexat en les figures 37 i 38.

El temps promig per identificar i extirpar el GS va ésser de 21 minuts (interval entre 2 i 45 minuts).

Anatomia Patològica

En total, es van identificar metàstasis de MM en el GS en el 35% dels pacients (17/49). No obstant, en aquest cas, és important distingir entre els dos grups, ja que en el grup B existeix un risc superior de metàstasis, com queda reflectit en la identificació d'afectació ganglionar en el 67% dels pacients (12/18).

Tenint en compte el tipus histològic del MM primari, el GS va presentar metàstasis en el 38% dels MES (8/21), en el 28,5% dels MMN (6/21) i en el 100% de les letàlides, metàstasis úniques i nevus blau maligne (1/1 en cada cas).

El GS va ésser l'únic gangli limfàtic metastàtic, una vegada realitzada la limfadenectomia, en el 47% dels pacients (8/17). No obstant, en el grup A, el percentatge va ser del 100% (5/5).

L'exactitud dels estudi anatomopatològic va ésser del 100% (49/49), mentre que el valor predictiu negatiu va ésser també del 100% (32/32), amb una exactitud del 97,9% (47/48, no comptabilitzem els 2 casos del grup B en els que només es va localitzar el GS).

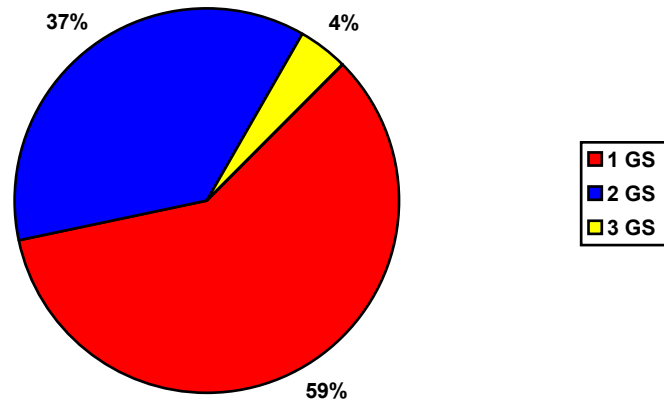


Figura 37. Distribució (%) dels ganglis sentinella en la població de l'estudi (n=49)

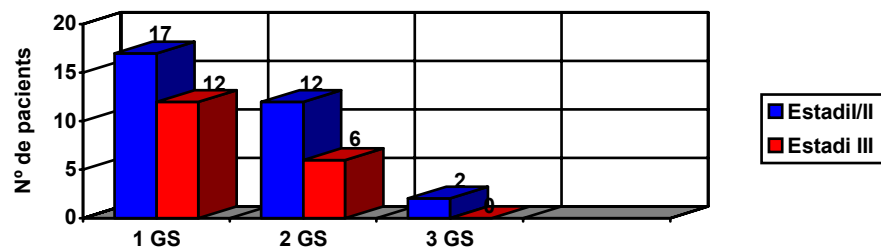


Figura 38. Distribució dels pacients amb 1, 2 ó 3 GS segons el Estadi del AJCC (Grups de validació A i B)

Taula 14. Característiques dels pacients en Estadi I/II i resultats histològics del GS i de la resta de ganglis limfàtics regionals.

Cas	Edat	Sexe	Tipus	Localització	Clark	Breslow	G.Sentinella	G.Limfàtics	Colorants
1	64	D	MLA	EEII	II	1,0	1 (-)	3 (-)	1 (-)
2	49	D	MMN	TORAX	IV-V	4,5	No trobat	6 (-)	NO
3	47	D	MES	EESS	III	1,9	1 (-)	7 (-)	1 (-)
4	61	H	MLA	EESS	No medible	1,5	1 (-)	2 (-)	NO
5	62	H	MLA	EEII	III	3,4	2 (-)	5 (-)	1 (+)/1 (-)
6	68	D	MMN	EEII	IV	>4	2 (-)	6 (-)	2 (-)
7	28	D	MES	EEII	III-IV	3,8	2 (-)	11 (-)	1 (+)/1 (-)
8	76	D	MLA	EEII	III	1,3	1 (-)	14 (-)	1 (-)
9	74	D	MMN	EESS	III	2,7	1 (-)	9 (-)	1 (-)
10	30	H	MMN	TORAX	III	>4	1 (-)	7 (-)	NO
11	54	D	MMN	ABDOMEN	III	2,8	2 (-)	5 (-)	NO
12	42	D	M1	EEII	No medible	No medible	1 (+)	8 (-)	1 (-)
13	67	H	MMN	EEII	V	6,0	1 (-)	11 (-)	1 (-)
14	39	H	MMN	TORAX	III	4,0	2 (+)/(-)	10(-)	2 (+)
15	24	H	MMN	TORAX	III	2,0	1 (+)	10(-)	1 (-)
16	56	D	MMN	EEII	IV	2,3	3 (-)	5 (-)	2 (+)/1 (-)
17	62	D	MMN	EEII	III	1,7	2 (-)	7(-)	2 (+)
18	62	H	MES	EESS	IV	3,0	1 (-)	11 (-)	1 (+)
19	54	H	MMN	EESS	IV	2,2	1 (-)	6 (-)	1 (+)
20	59	D	MES	TORAX	III	4,4	1 (+)	7 (-)	1 (+)

Resultats

21	77	D	MES	EEII	III	1,3	2 (-)	3 (-)	1 (+)
22	65	H	MMN	EESS	III	3,8	2 (-)	6 (-)	2 (-)
23	67	H	MES	FRONTAL	III	1,2	1 (-)	10 (-)	NO
24	54	D	MES	EEII	IV	1,0	2 (+)	2 (-)	2 (+)
25	16	D	MES	EEII	III	1,5	1 (-)	8 (-)	1 (+)
26	58	H	MES	CERVICAL	III	1,7	1 (-)	8 (-)	1 (+)
27	40	D	MES	EEII	III	1,0	2 (-)	9 (-)	2 (+)
28	36	D	MES	ABDOMEN	IV	1,7	3 (-)	7(-)	3 (+)
29	42	H	MMN	EEII	V	8,0	1 (-)	13 (-)	2 (+)
30	36	H	MES	TORAX	III	1,5	2 (-)	11 (-)	2 (+)
31	53	H	MMN	EESS	IV	2,1	1 (-)	8 (-)	1 (+)
32	61	D	MES	EEII	III	1,7	2 (-)	10 (-)	2 (+)

D: Dona

H: Home

MMN: Melanoma maligne nodular

MES: Melanoma d'extensió superficial

MLA: Melanoma lentiginós acral

M1: Metàstasi de melanoma

EESS: Extremitats superiors

EEII: Extremitat inferiors

+/: Infiltració per melanoma maligne/ + tinció positiva

-: No infiltració per melanoma maligne/tinció negativa

NO: Pacients en els que no es va injectar colorant

Resultats

Taula 15. Característiques dels pacients en Estadi III i resultats histològics del GS i de la resta dels ganglis limfàtics regionals.

Cas	Edat	Sexe	Tipus	Localització	Clark	Breslow	G.Sentinella	G.Limfàtics	Colorant
1	49	D	MMN	EESS	III-IV	3,2	2 (-)	9 (-)	2 (-)
2	60	D	MMN	EESS	V	9,0	1 (+)	13 (+)	1 (+)
3	40	H	MES	EEII	IV	3,0	1 (+)	5 (+)	1 (-)
4	30	H	NBM	TORAX	No medible	No medible	1 (+)	2 (+)/ 7 (-)	1 (+)
5	70	D	MES	EESS	III	0,9	1 (+)	4 (+)/ 4 (-)	1 (-)
6	40	H	MES	ABDOMEN	III	0,9	1 (+)	2 (+)/ 11 (-)	1 (-)
7	34	H	MMN	EEII	V	7,3	2 (+)	8 (-)	1 (+)/1(-)
8	26	D	MES	ABDOMEN	III	2,7	1 (+)	1 (+)/ 3 (-)	NO
9	22	H	MMN	EESS	III	2,2	1 (-)	5 (-)	1 (+)
10	52	H	MMN	EESS	V	20,0	2 (+)	5 (+)/ 5 (-)	2 (+)
11	42	H	MES	EESS	III	0,3	2 (+)	12 (+)/ 1 (-)	2 (+)
12	34	D	MES	TORAX	III	1,7	1 (-)	GS	1 (+)
13	26	D	MMN	ABDOMEN	IV	2,5	1 (-)	19 (-)	NO
14	44	H	MD	TORAX	No medible	No medible	1 (-)	GS	1 (+)
15	65	H	MES	TORAX	III	2,3	2 (-)	8 (-)	2 (+)
16	36	D	MES	EESS	III	1,1	2 (+)	6 (-)	1(+)/1 (-)
17	37	H	MMN	EEII	III	2,6	1 (+)	10(-)	1 (+)
18	53	D	LTDE	EEII	No medible	18,0	1 (+)	11 (+)	1 (+)

D: Dona

H: Home

MMN: Melanoma maligne nodular

MES: Melanoma d'extensió superficial

MD: Melanoma desmoplàstic

NBM: Nevus blau maligne

LTDE: Letàlide

GS: Gangli sentinella

EESS: Extremitats superiors

EEII: Extremitat inferiors

+/: Infiltració per melanoma maligne/ + tinció positiva

-: No infiltració per melanoma maligne/tinció negativa

NO: Pacients en els que no es va injectar colorant

4.2 GRUP D'APLICACIO

La taula 16 resum les principals característiques dels pacients i les troballes histològiques en el GS.

Limfogramgrafia

En tots els pacients (n = 75) la limfogramgrafia va mostrar àrees de drenatge limfàtic i, com a mínim, un GS (percentatge d'identificació del 100%). En nou pacients (Taula 16, casos nº 15,16, 19, 21, 23, 35, 41, 56 i 70) el drenatge limfàtic des de la lesió primitiva es va dirigir a 2 o més àrees limfàtiques, el que suposa un 12% dels casos d'aquest grup (Figura 39).

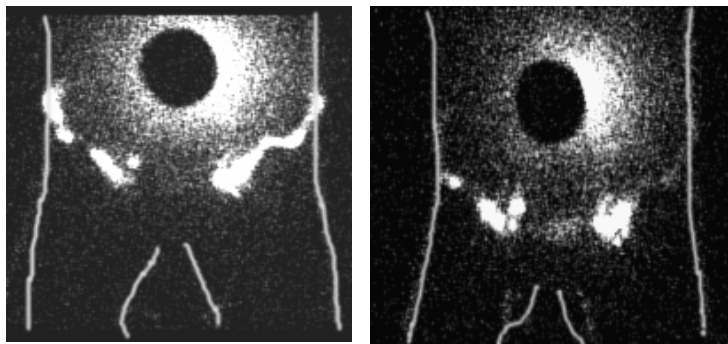


Figura 39. Drenatge inguinal bilateral en un pacient amb un MM a la regió lumbar (Taula 16, cas nº 23)

L'estudi dinàmic va mostrar el drenatge limfàtic i al menys un GS en 66 pacients (88%). El temps promig de visualització del GS des de l'inici de la adquisició de les imatges estàtiques va ésser de 6 min (interval 1-18 min). Les imatges tardanes van mostrar el GS en els 9 casos restants (12%).

Cirurgia

En aquest grup de pacients, el cirurgià encarregat de realitzar la exèresi del GS va ésser sempre el mateix.

Abans de realitzar la intervenció, es va injectar colorant a 66 pacients (88%). En 9 casos (12%) no es va administrar el colorant per negativa del pacient o per motius estètics.

Previament a l'inici de l'acte quirúrgic es va realitzar un rastreig de l'àrea limfàtica on s'havia marcat el GS amb la sonda de detecció de raigs gamma. En aquest grup i, donada l'experiència acumulada en el grup de validació, es va decidir realitzar el comptatge en cps, evitant així allargar la intervenció per tal de fer lectures d'activitat acumulada en 10 s. En 70 dels 75 pacients (93%) la marca realitzada el dia previ durant la realització de la limfogammagrafia va coincidir amb la zona de major activitat en la regió limfàtica. En 5 casos (Taula 16, casos nº 18, 27, 63, 71 i 74), es a dir en un 7% dels pacients d'aquest grup, l'activitat determinada en la zona marcada va ésser dubtosa o difícil de distingir de las zones adjacents, degut a la proximitat de la lesió primària i, per tant, de la zona de major activitat del traçador.

Es va poder localitzar i ressecat el o els GS en 74 dels 75 pacients (98%). En total es van treure 96 GS en aquests 74 pacients (1,3 GS per pacient). Tots aquests GS van presentar una activitat, com a mínim, 3 vegades superior a l'activitat de fons, encara que en la majoria de casos (n = 55, 74%), l'activitat en el GS era 10 vegades superior a la del fons.

El promig de cps en el GS fou de 2340, amb un interval entre 800 i 6700 cps.

En 44 dels 66 pacients (66%) en que s'injectà colorant, com a mínim un GS va presentar coloració blavosa. En 5 casos (Taula 16, casos nº 16, 20, 28, 35 i 70) es van identificar dos o més GS mitjançant la sonda de detecció però no tots presentaven coloració blavosa (Figura 40). Malgrat aquest fet, es va considerar que si l'activitat del gangli no tenyit era superior a 3 vegades la del fons i la localització del gangli coincidia amb la imatge gammagràfica i la posterior marca cutània, el gangli en qüestió seria etiquetat com a GS. En 22 pacients (34%) no s'evidencià cap tinció en els GS extrets.

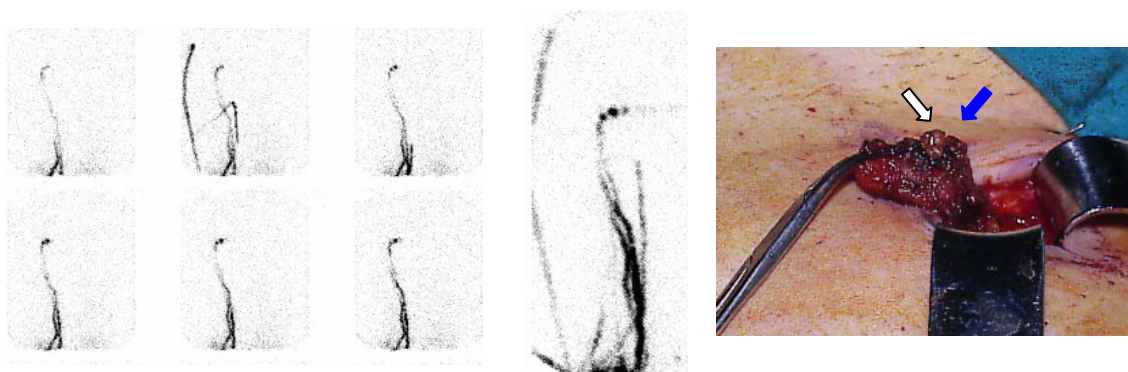


Figura 40. Estudi dinàmic i imatge tardana en una pacient amb un MM a la cama dreta (Taula 16, cas n° 28). S'observen dos canals limfàtics i 2 GS. En l'intervenció quirúrgica es van identificar 2 GS, un tenyit amb colorant (fletxa blava) i l'altre no (fletxa blanca)

En aquest grup, el temps promig de localització del GS va ésser de 18 min, amb un interval variable entre 3 i 35 min. La regió cervicofacial va presentar les majors dificultats en la realització de l'exèresi del GS, especialment en aquells GS situats a la zona parotídea (Taula 16, casos n° 27, 31, 41 i 42).

En un pacient (Taula 16, cas n° 60), malgrat la visualització del GS en la limfogammagrafia, no es va poder identificar intraoperatòriament, donat a que estava en una zona molt profunda (regió escapular) que impedia una correcta localització del GS amb la sonda i no es va injectar previament colorant per negativa del pacient. Donat que el MM era de 0,76 mm, es va decidir no extreure el GS doncs això comportava una dissecció més agressiva i probablement pel Breslow tumoral el GS seria negatiu per a metàstasis.

Anatomia Patològica

Dels 96 GS extirpats, 10 van presentar metàstasis, corresponent a 10 pacients (13,5%) i els 86 restants van ser negatius, corresponent a 64 pacients (86,5%).

En els 10 pacients amb GS metastàtic, (Taula 16, casos nº 4, 5, 15, 22, 35, 41, 65, 67, 70 i 71) el tumor primari va ésser un MES en 7 casos, un MMN en 2 i un MMA en 1, amb una gruixària de Breslow entre 0,84 i 3,6 mm.

Si es separen els 75 pacients segons la gruixària de Breslow, i tenint en compte que hi ha 6 casos en els que no es va poder determinar aquesta dada (Taula 16, casos nº 6, 17, 24, 26, 30 i 48), s'observa que en MM inferiors a 1,01 mm (n = 21) únicament en 1 cas (Taula 16, nº 71) el GS fou positiu per MM (5%). En el grup de MM amb una gruixària de Breslow entre 1 i 4 mm (n = 48), 9 pacients van presentar un GS positiu per MM (18,7%). En aquest grup d'aplicació no es van incloure els pacients amb MM superiors a 4,0 mm.

Taula 16. Característiques dels pacients sotmesos únicament a l'exèresi del GS

Cas	Edat	Sexe	Tipus	Localització	Clark	Breslow	G. Sentinella	Colorant
1	37	D	MMN	TORAX	IV	1,7	1 (-)	1 (+)
2	49	D	MES	EEII	III	1,5	1 (-)	1 (+)
3	67	D	MMN	EESS	III	1,7	1 (-)	1 (+)
4	54	H	MES	TORAX	III	2,5	1 (+)	1 (+)
5	61	D	MES	EEII	III	2,4	1 (+)	1 (+)
6	18	D	MES	TORAX	IV	No medible	1 (-)	1 (+)
7	60	D	MES	EESS	III	2,3	1 (-)	1 (+)
8	57	D	MES	EEII	III	2,5	2 (-)	2 (+)
9	21	H	MES	EEII	IV	1,03	1 (-)	1 (+)
10	56	D	LMM	EEII	III	0,9	1 (-)	1 (-)
11	62	H	MES	EESS	III	0,76	2 (-)	2 (-)
12	64	D	MES	EEII	III	0,78	1 (-)	1 (-)
13	48	D	MMN	TORAX	III	3,46	1 (-)	1 (+)
14	29	H	MMN	EESS	IV	3,5	1 (-)	1 (+)
15	48	H	MES	TORAX	III	1,6	2 (+/-) *	2 (+)
16	55	H	MES	LUMBAR	III	1,6	3 (-) *	2 (+)/1(-)
17	50	D	MES	EEII	III	No medible	1 (-)	1(-)
18	43	D	MES	EESS	IV	0,9	1 (-)	1(+)
19	54	H	MES	TORAX	III	1,2	2 (-) *	2(-)
20	42	D	MES	EEII	III	1,4	2 (-)	1(+)/1(-)
21	60	H	MES	TORAX	III	1,2	2 (-) *	2 (-)
22	83	H	MMN	TORAX	IV	3,0	1 (+)	1(+)
23	43	H	MES	LUMBAR	III	1,07	2 (-) *	2(+)
24	48	D	MES	CERVICAL	III	No medible	1 (-)	1(+)
25	24	D	MES	EESS	IV	1,5	1 (-)	1(-)
26	37	H	MLA	EEII	III	No medible	1 (-)	1 (+)
27	73	H	MMN	CARA	III	3,0	2 (-)	2 (-)
28	60	D	MES	EEII	III	1,8	2 (-)	1 (+)/1 (-)
29	26	D	MES	EEII	III	0,9	2 (-)	2 (+)
30	76	D	MLA	EEII	II	No medible	1 (-)	1 (+)
31	64	D	LMM	CARA	III	0,83	2 (-)	NO
32	71	H	MES	TORAX	III	1,3	1 (-)	NO
33	51	D	MES	EEII	III	1,6	1 (-)	NO
34	29	D	MLA	EEII	III	1,3	1 (-)	NO
35	74	H	MES	EEII	III	1,81	2 (+/-) *	1 (+)/1 (-)
36	78	D	MMN	TORAX	III	1,8	1 (-)	NO
37	42	D	MES	EESS	III	0,8	1 (-)	NO
38	71	H	MLA	EEII	IV	3,7	1 (-)	1 (+)
39	63	D	MES	EEII	III	1,23	1 (-)	1 (-)
40	29	H	MES	EESS	II	0,9	2 (-)	2 (-)
41	40	D	MMN	CARA	IV	3,6	2 (+/-) *	NO
42	64	D	MES	CARA	V	1,7	1 (-)	NO
43	25	H	MMN	EESS	III	1,7	1 (-)	1 (+)
44	76	H	MES	EEII	III	1,1	2 (-)	2 (+)
45	55	H	MES	EESS	II	0,8	1 (-)	1 (+)
46	61	H	MLA	EEII	II	0,86	1 (-)	2 (-)
47	61	D	MLA	EESS	IV	3,0	1 (-)	1 (+)
48	78	D	MLA	EEII	No medible	No medible	1 (-)	1 (+)
49	42	D	MMN	TORAX	III	2,8	1 (-)	1 (+)

Resultats

Taula 16. (continuació)

Cas	Edat	Sexe	Tipus	Localització	Clark	Breslow	G. Sentinella	Colorant
50	42	D	MES	EEII	III	3,4	1 (-)	1 (-)
51	47	H	MES	TORAX	III	3,4	1 (-)	1 (+)
52	60	D	MES	EEII	III	1,6	2 (-)	2 (+)
53	50	H	MES	TORAX	III	0,9	1 (-)	1 (-)
54	48	H	MMN	TORAX	III	1,1	1 (-)	1 (+)
55	73	D	MMN	TORAX	IV	1,4	1 (-)	1 (-)
56	67	H	MES	TORAX	III	0,76	2 (-) *	2 (-)
57	36	D	MES	TORAX	III	1,8	1 (-)	1 (-)
58	23	D	MES	TORAX	III	1,67	1 (-)	1 (+)
59	38	H	MES	EEII	IV	0,84	2 (-)	2 (-)
60	58	H	MES	TORAX	III	0,76	No trobat	NO
61	28	D	MMN	EEII	III	0,95	1 (-)	1 (+)
62	57	D	LMM	CARA	IV	1,3	1 (-)	1 (-)
63	33	D	MES	TORAX	II	0,89	1 (-)	1 (+)
64	68	D	MES	EEII	III	1,0	1 (-)	1 (+)
65	54	D	MES	TORAX	III	1,22	1 (+)	1 (-)
66	35	D	MMN	EEII	III	2,16	1 (-)	1 (-)
67	66	H	MMA	EEII	III	3,58	1 (+)	1 (+)
68	62	D	LMM	EEII	III	0,94	1 (-)	1 (-)
69	32	D	MES	ABDOMEN	III	0,96	1 (-)	1 (+)
70	67	H	MES	TORAX	V	2,7	3 (1 +/2 -) *	2 (+)/1 (-)
71	41	D	MES	TORAX	II	0,84	1 (+)	1 (+)
72	59	D	MES	ABDOMEN	III	1,4	1 (-)	1 (+)
73	46	D	MMN	TORAX	III	1,0	1 (-)	1 (+)
74	40	D	MES	EESS	II	1,1	1 (-)	1 (+)
75	56	H	MES	TORAX	IV	1,97	1 (-)	1 (-)

D: Dona

H: Home

MMN: Melanoma maligne nodular

MES: Melanoma d'extensió superficial

MLA: Melanoma lentiginós acral

LMM: Lentigen maligne melanoma

M1: Metàstasis de melanoma

LTDE: Letàlide

EESS: Extremitats superiors

EEII: Extremitat inferiors

+/: Infiltració per melanoma maligne/ + tinció positiva

-: No infiltració per melanoma maligne/tinció negativa

NO: Absència de visualització deganglis limfàtics tenyits amb el colorant

* Drenatge a més d'una àrea limfàtica

En els 10 pacients en els que el GS va mostrar cèl.lules metastàtiques de MM, es va realitzar, en un segon temps, la limfadenectomia regional (habitualment uns 15 dies després de la primera intervenció). Els resultats de l'estudi histològic de les peces de les limfadenectomies s'expressen en la Taula 17. Cal destacar que en aquest grup de pacients amb GS metastàtic, aquest va ésser l'únic gangli limfàtic afectat en el 70% dels pacients. (Taula 17, casos nº 4, 15, 22, 35, 65, 70 i 71).

Taula 17. Resultats histològics de les limfadenectomies en els 10 pacients amb GS metastàtic.

CAS	LIMFADENECTOMIA
4	6 (-)
5	6 (+)/ 4 (-)
15	13 (-)
22	14 (-)
35	5 (-)
41	1 (+)/ 7 (-)
65	13 (-)
67	1 (+)/ 10 (-)
70	5 (-)
71	10 (-)

(-) Ganglis limfàtics sense afectació per MM
 (+) Ganglis limfàtics metastàtics

Seguiment

S'ha realitzat un seguiment de tots els 75 pacients del grup de validació durant un període de dos anys.

S'han observat 6 recidives locals (8% dels pacients), presentant-se 4 d'elles en pacients amb GS metastàtic (Taula 16, casos nº 5, 41, 65 i 67) i les altres dues en pacients amb GS negatiu per MM (Taula 16, casos nº 16 i 47).

En tots els casos, la gruixària de Breslow era superior a 1 mm. Quatre de les sis recidives es van observar durant el primer any de seguiment. En un cas es van presentar, de forma concomitant a la reciva local, metàstasis pulmonars (Taula 16, cas nº 5). Un

pacient va morir durant aquest seguiment, éssent l'òbit dins dels primers sis mesos de seguiment (Taula 16, cas nº 22).

El limfedema es va presentar en dos pacients (Taula 16, casos nº 20 i 35) que havien estat intervinguts a la regió inguinal. Únicament un pacient va presentar una infecció en la ferida quirúrgica, que es va resoldre amb tractament antibiòtic rutinari (Taula 16, cas nº 44). En un cas, el colorant va deixar un tatuatge permanent a la pell del voltant de la cicatriu quirúrgica (Taula 16, cas nº 32).

Unicament, dins d'aquest grup de pacients, es va presentar un cas en el que el GS va ésser negatiu per MM i posteriorment es va presentar una recidiva en els ganglis regionals (Taula 16, cas nº 47), constituint un resultat fals negatiu de la identificació del GS (1,3% dels casos). L'altre cas amb GS negatiu (Taula 16, cas nº 16) va presentar una recidiva local, sense afectació ganglionar regional.

4.2.1 Resum de dades

Limfogramgrafia

El percentatge d'identificació del GS utilitzant la limfogramgrafia ha estat del 100% (75/75), amb una visualització del GS en els primers 20 minuts del 88% (66/75).

Cirurgia

En aquests grup de pacients es va identificar intraoperatòriament el GS en el 98% dels pacients (74/75).

La injecció prèvia de colorant va permetre localitzar el GS en el 66% dels casos (44/66).

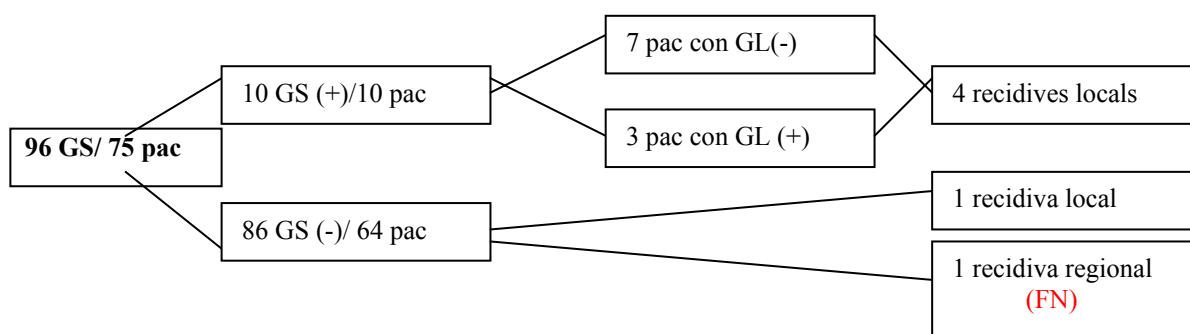
El temps promig per identificar el GS va ésser de 18 minuts (interval entre 3 i 35 minuts).

Anatomia Patològica

En total, el 13,5% dels pacients van presentar un GS metastàtic (10/75).

La sensibilitat del estudi histològic en aquest grup de pacients va ésser del 90,9% (10/11) amb un valor predictiu negatiu, tenint en compte l'evolució als 2 anys del 98,4% (63/64).

En el següent esquema es fa un resum de les troballes en el GS del grup de validació:



GS (gangli sentinella)

GL (ganglis limfàtics regionals)

pac (pacients)

El resum comparatiu entre els grups de validació i d'aplicació s'exposa en les figures 41 a 44.

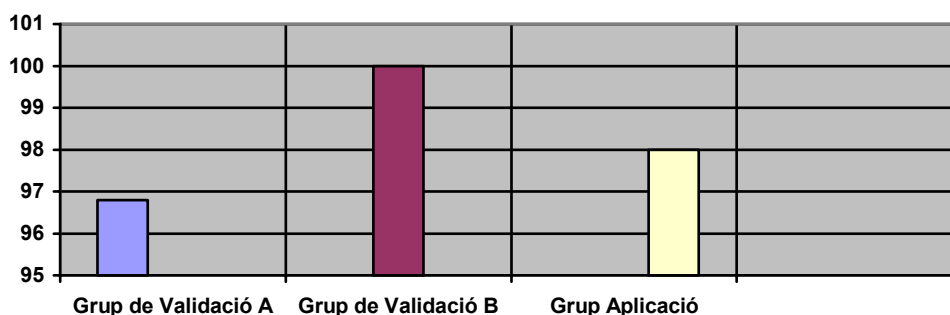


Figura 41. Comparació entre el percentatge de visualització del GS en la limfogammagrafia

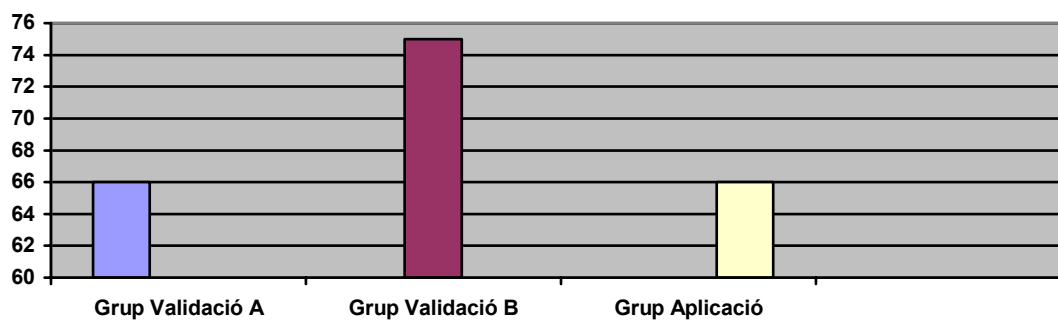


Figura 42. Comparació entre el percentatge de visualització del GS utilitzant el colorant

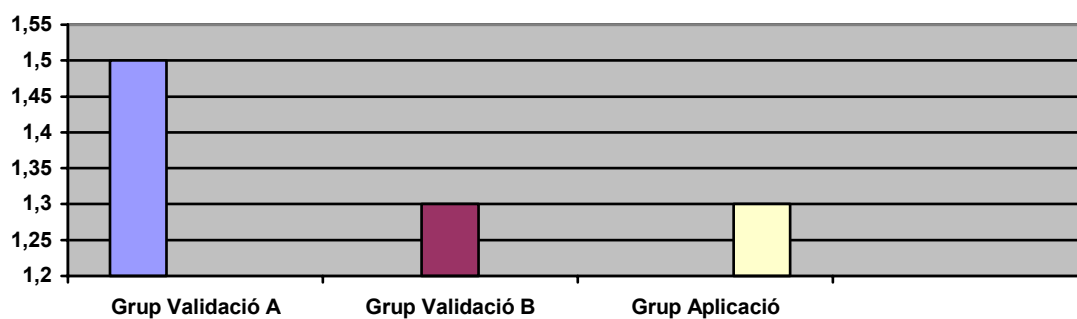


Figura 43. Comparació entre el promig de GS extirpats per pacient en els grups de l'estudi

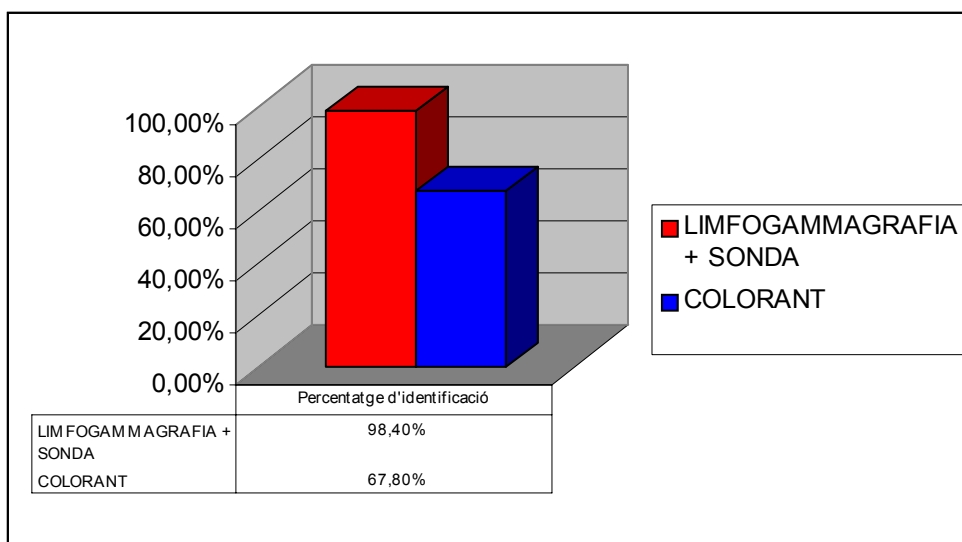


Figura 44. Resultats globals en la identificació del GS segons la tècnica utilitzada

5. DISCUSSIÓ

L'any 1997, quan es va iniciar el projecte d'aquesta tesi, es van diagnosticar als EEUU uns 40300 nous casos de MM i aproximadament uns 7300 pacients van morir per aquesta malaltia¹⁰⁰. Aquesta incidència pot representar una notable infraestimació, ja que no estan recollits els nombrosos MM superficials i *in situ* tractats de forma ambulatoria. La incidència del MM segueix augmentant de forma dràstica, creixent en els homes de forma més ràpida que qualsevol altre càncer i en les dones també, amb l'excepció del càncer de pulmó. Així, s'ha estimat que el risc de desenvolupar durant la vida un MM en la població de EEUU nascuda l'any 2000 serà de 1 de cada 75 persones¹⁰¹.

S'estima que entre el 82% i el 85% dels pacients amb MM presenten, en el moment del diagnòstic, una malaltia localitzada (estadis I i II del AJCC), del 10% al 13% mostren una malaltia regional (estadi III del AJCC) i el restant 2% al 5% presenten ja una malaltia metastàtica a distància (estadi IV del AJCC)⁵³.

Entre els pacients amb malaltia localitzada, els factors pronòstics més importants són la gruixaria de Breslow, el nivell de Clark, la localització del MM primari, la presència d'ulceració i el sexe. En els pacients amb malaltia regional, la càrrega tumoral, expressada com el número de ganglis positius, el tamany del gangli més gran i l'extensió a teixits extranodals, semblen ésser els predictors més importants del resultat. No obstant, en els pacients en estadi III hi ha subgrups on el MM es comporta de forma indolent en la seva progressió. En els pacients amb malaltia metastàtica, la localització i el nombre de metàstasis determinen el pronòstic, observant-se també en aquest estadi un grup de malalts on el curs clínic es menys agressiu que la resta⁵³.

Com en la majoria de tumors malignes, l'evolució del MM depèn de l'estadi en la presentació. El nivell de Clark afecta el pronòstic i així, els índexs de supervivència als 10 anys en pacients amb MM amb nivells de Clark II a V són 93%, 71%, 59% i 36%, respectivament. De forma semblant, la gruixària de Breslow es relaciona amb la supervivència. Així, la supervivència als 5 anys en MM fins a 0,75 mm és del 94%, entre 0,76 fins 1,50 mm del 82%, entre 1,51 i 2,50 mm del 63%, entre 2,51 fins a 4,0 mm del 61% i en els superiors a 4,0 mm del 40% (Figura 45)^{53,102}. Els MM poden regressar espontàniament i cal tenir en compte aquesta regressió ja que pot infravalorar la gruixària original del MM.

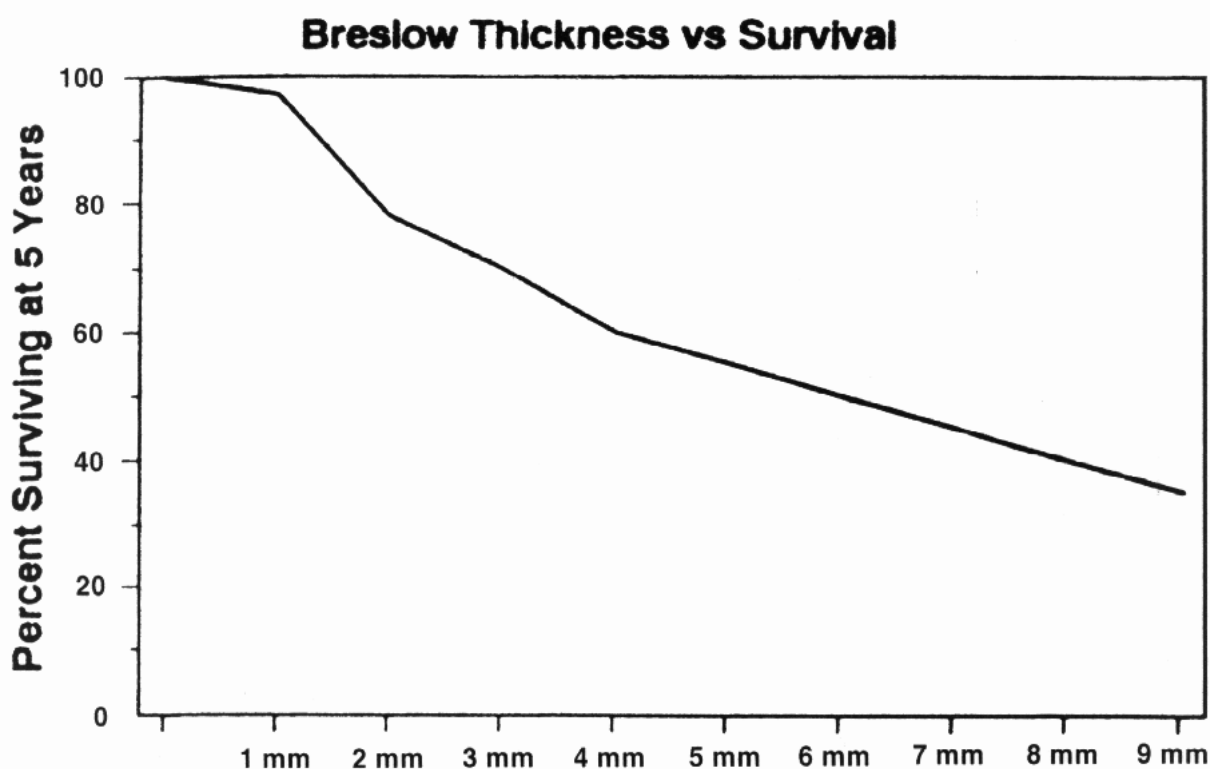


Figura 45. *Influència de la gruixària de Breslow en la supervivència* (de Reintgen i cols. *Ann Surg* 1997; 225: 1-14)

La probabilitat d'afectació ganglionar augmenta clarament al incrementar-se la gruixària del MM primari. Quan els ganglis limfàtics regionals es troben afectats, la supervivència minva aproximadament un 50%. En general, la supervivència a llarg plaç en els pacients amb MM disseminat és inferior al 10%.^{50,103,104}

El terme “limfàtic” va ésser anomenat per primer cop per Thomas Bartholin l'any 1653. El significat d'aquest sistema com a via de disseminació tumoral ha estat subjecte a una completa investigació, encara que la gran complexitat del sistema limfàtic ha frustrat molts intents de comprendre totalment el procés de la disseminació tumoral precoç. Des de que en Virchow va enunciar la teoria de que els ganglis limfàtics actuen com a barreres defensives l'any 1860, els cirurgians han reconegut la importància dels ganglis limfàtics regionals en el procés de la disseminació del càncer. El patró ordenat del creixement tumoral significa que es capaç d'ésser curat mitjançant la cirurgia, si s'extreu adequadament en un estadi precoç. Així, i coincidint amb les teories de Halsted, la pràctica de la dissecció radical “en bloc” dels tumors malignes va dominar la cirurgia de la primera meitat del segle XX, fins que va aparèixer una hipòtesis alternativa en la dècada dels anys 60. Aquí, el càncer es va considerar com una malaltia sistèmica des d'el seu inici, incloent les interrelacions complexes entre el tumor i l'hoste, significat que les variacions en el tractament locoregional afectaven de forma improbable la supervivència d'aquests malalts^{70,83}.

El paper de la dissecció regional dels ganglis limfàtics en el tractament de la majoria de tumors és enigmàtic i controvertit. El debat, que s'ha donat des de l'últim segle, s'ha centrat en dos aspectes interrelacionats. El primer implica l'extensió anatòmica de la dissecció quirúrgica i això es basa en el coneixement dels mecanismes i vies de disseminació limfàtica de les cèl.lules tumorals¹⁰⁵.

El segon aspecte, més complex, es centra en la necessitat i en el moment de realitzar la limfadenectomia i això reflexa la comprensió de la importància biològica de les metàstasis limfàtiques: Són únicament indicadors de malaltia i no determinen la supervivència?¹⁰⁶. La comunitat quirúrgica ha destacat tradicionalment el potencial valor terapèutic de la limfadenectomia regional, mantenint que el tractament loco-regional adequat és la preocupació principal en els pacients amb tumor localitzat¹⁰⁷. Per altra banda, l'oncologia clàssica ha destacat la naturalesa sistèmica del càncer, il·lustrant que el paper principal de la limfadenectomia regional es l'estadiatge de la malaltia i la selecció de les estratègies terapèutiques adjuvants^{98,108}.

Recentment, aquest debat a adquirit una nova dimensió, ja que sembla clar que una gran majoria dels pacients amb MM i altres tumors es presenten amb malaltia en un estadi molt precoç. La baixa incidència de metàstasis ganglionars associades (aproximadament un 20% dels pacients amb ganglis limfàtics no palpables clínicament) implica la necessitat d'evitar la limfadenectomia regional rutinària, mentre que las característiques del tumor primari tenen un paper més destacat¹⁰⁹.

L'adveniment de la biòpsia del GS sembla oferir una solució a aquest dilema. El concepte del GS significa un altre pas important en la continua evolució de les idees respecte a les metàstasis limfàtiques. Aquest concepte presenta importants conseqüències per a la comprensió del procés de la disseminació de les cèl·lules tumorals ja que implica que les metàstasis limfàtiques no són un aconteixement aleatori sino que segueixen un patró ordenat i predible⁹⁰⁻⁹⁴. Els principis subjacents a aquest concepte, presenten les següents condicions que han d'ésser satisfetes abans de que pugui ser acceptat com vàlid.

- Existeix un patró ordenat i predible del flux limfàtic des d'el tumor primari fins els ganglis limfàtics regionals.
- Existeix una progressió seqüencial de les cèl.lules tumorals que travessen els vasos limfàtics fins el primer gangli limfàtic de drenatge.
- El primer gangli limfàtic filtra de forma eficaç la limfa que li arriba, de tal forma que les cèl.lules tumorals queden atrapades en ell.

Si aquest concepte és vàlid, proporcionarà un mètode acurat per a detectar la presència de metàstasis ganglionars sense realitzar una limfadenectomia regional electiva a cegues. Així, una limfadenectomia innecessaria pot ser evitada de forma justificada.

No obstant, encara no es coneix si aquesta tècnica és beneficiosa, en termes de supervivència, per els pacients amb MM. La validació final vindrà donada quan es presentin els resultats finals del estudi prospectiu randomitzat, el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial, iniciat per Morton¹¹⁰.

Existeixen suficients proves experimentals i clíniques disponibles per recolzar els tres principis bàsics que destaquen la hipòtesi del GS en el MM i altres tumors. Les vies funcionals de drenatge limfàtic des de la pell (i també des de la mama) estan ordenades i són predibles. La progressió de cèl.lules tumorals a l'interior del sistema limfàtic sembla seguir un patró seqüencial. Els ganglis limfàtics principals (de drenatge) tenen la capacitat funcional i estructural per filtrar i atrapar de forma eficaç les cèl.lules tumorals^{79,85,90,95}.

Es obvi que no existeix un clar benefici pel pacient a l'extirpar ganglis limfàtics que no es troben afectats per metàstasis i això inclús pot ser lesiu des d'un punt de vista immunològic. La biòpsia del GS és una procediment diagnòstic mínimament invasiu

que detecta acuradament l'existència de metàstasis en els ganglis limfàtics regionals i ofereix un mitjà raonable per evitar les limfadenectomies innecessaries^{89,94,97}.

No obstant, la implementació a la pràctica clínica dependrà de dos factors crítics:

1) La precisió dels mètodes de detecció utilitzats per identificar el GS i 2) els errors de les tècniques de localització (intraoperatòria) emprats per realitzar la biòpsia del GS.

El propòsit d'aquesta tesi és validar, en les nostre mans, aquesta hipòtesi i comprobar, mitjançant la utilització de la limfogammagrafia i una sonda detectora de raigs gamma, que la tècnica de localització del GS es senzilla i fiable.

5.1 LIMFOGAMMAGRAFIA

El propòsit de la limfogammagrafia és demostrar les vies de drenatge limfàtic d'un tumor primari. Per a ser més precisos: Indica la regió de drenatge, el nombre de ganglis limfàtics que es troben en la via directa de drenatge, diferenciar els primers ganglis del secundaris i localitzar els ganglis sentinella que es troben fora de les region limfàtiques habituals¹¹¹.

La limfogammagrafia pot ser realitzada en qualsevol servei de Medicina Nuclear. Normalment s'utilitza una gammacambra de camp ampli equipada amb col.limadors de baixa energia, alta resolució i de forats paral.lels. En la majoria de les localitzacions tumorals, el pacient es troba estirat de forma comfortable. La gammacambra es coloca sobre la zona de drenatge més probable per que pugui visualitzar-se el canal limfàtic procedent del tumor primari.

Per determinar la ruta de drenatge del MM, el radiotraçador s'injecta intradèrmicament, produint una petita pàpula. El traçador s'administra molt pròxim a la lesió o a la zona de biòpsia (Figura 46). La injecció intradèrmica és relativament dolorosa, per la qual cosa el traçador pot barrejar-se amb un anestèsic local. El volum del traçador deu ser l'adequat per que es distribueixi de forma uniforme al voltant de la lesió (un volum entre 0,2 a 1 ml és suficient).

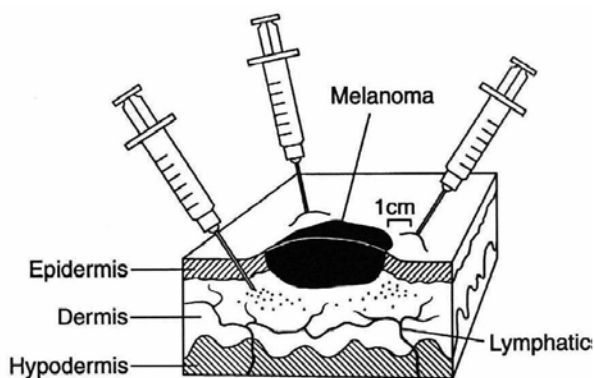


Figura 46. Esquema de la injecció intradèrmica al voltant de la lesió

5.1.1 Radiotraçadors

En l'actualitat existeixen diversos traçadors per a realitzar la limfogammagrafia. Tots ells es troben marcats amb un mateix isòtop radiactiu, el ^{99m}Tc .

El ^{99m}Tc és particularment atractiu per la limfogammagrafia donat que:

- pot obtenir-se fàcilment d'un generador en qualsevol servei de Medicina Nuclear
- Té una vida mitja de 6 hores
- No provoca efectes adversos
- Proporciona una baixa dosi de radiació als pacients

- Emet raigs gamma amb una energia de 140 keV
- Pot ser adherit fàcilment a diversos col.loides

Les partícules de col.loide tenen un tamany entre els 5 i els 1000 nm. La conducta dels col.loides injectats de forma intersticial depen del tamany de la partícula. Les partícules molt petites viatgen molt ràpid i només una mínima part són retingudes en el primer gangli limfàtic (GS). Les partícules molt grans són incapaces de migrar i romanen a l'interstici en el lloc de la injecció¹¹².

El tamany de partícula ideal per la limfogammagrafia depen de l'objectiu que es vulgui aconseguir i pel mapa limfàtic es troba en un interval entre 1 i 100 nm^{81,82}. Un tamany de partícula petit es preferible quan es consideren importants una acumulació ràpida i imatges de fluxe limfàtic ben definides. Quan es prefereix limitar el nombre de ganglis limfàtics no sentinella "actius" es preferible una partícula de major tamany.

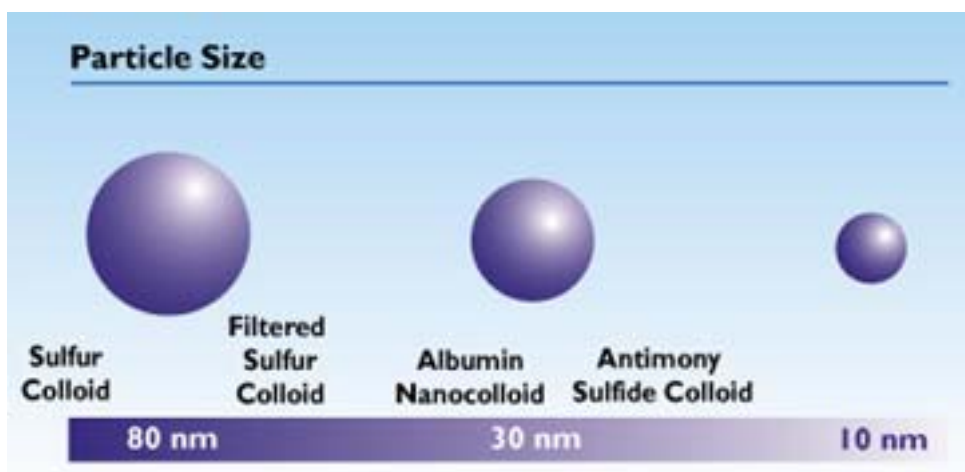


Figura 47. Diferents tipus de col.loides segons el seu tamany.

En els centres de Medicina Nuclear d'arreu del món, s'utilitzen diversos radiotracadors per a realitzar la limfogammagrafia (Figura 47).

El ^{99m}Tc -trisulfur d'antimoni té un tamany de partícula entre 3 i 40 nm. Aquest traçador és captat molt més ràpid que altres pels limfàtics. Els ganglis limfàtics es visualitzen en 15 minuts. El patró de drenatge no canvia en les imatges tardanes realitzades fins 2 hores de la injecció.

El ^{99m}Tc -sulfur col.loidal no filtrat té un tamany gran de partícula (300-600 nm) i migra lentament. El sulfur col.loidal filtrat (amb un tamany de por de 0,1 μm) té un reduït tamany, amb un promig de 38 nm, essent el 90% de les partícules inferiors a 50 nm. Els limfàtics i els ganglis són ràpidament visualitzats amb aquest traçador. L'aclarament mig des de la zona d'injecció és de 14 hores.

El ^{99m}Tc -nanocol.loide presenta un 95% de les seves partícules amb un tamany inferior als 80 nm. S'obtenen unes imatges de gran qualitat i és el traçador més emprat a Europa. L'aclarament és aproximadament de 4 hores.

La ^{99m}Tc -albúmina sèrica humana circula ràpidament pels canals limfàtics amb una velocitat promig de 10 cm/min. El GS es visualitza en 1 a 12 minuts després de la injecció. Malgrat el petit tamany de les seves partícules, aquest traçador no objectiva més nòduls secundaris que els col.loides. No obstant, la retenció del traçador en els ganglis limfàtics és inferior a la dels col.loides.

L'elecció del traçador és el factor més important que influeix a visualitzar imatges satisfactòries del GS. El traçador ideal mostra un transport ràpid des d'el lloc de la injecció pels canals limfàtics fins al GS, on la seva acumulació és selectiva i persistent i permet una localització exacta. El tamany de la partícula de la solució col.loidal sembla afectar aquesta capacitat, doncs les partícules de tamany molt petit provoquen una visualització excessiva de ganglis no sentinella en el territori limfàtic

regional. Aquest problema el varen descriure McCarthy i cols. utilitzant un col.loide amb trisulfur d'antimoni marcat amb ^{99m}Tc , el qual presentava un tamany molt petit de partícula (3-12 nm)¹¹³. En el seu treball advertien respecte a la resecció de massa ganglis limfàtics marcats amb radiotraçador i destacaven la importància d'un interval curt entre la injecció del traçador i la cirurgia.

Per altra banda, les partícules de tamany gran (micres) mostren una escasa migració en els vasos limfàtics i un marcatge menys intens del GS. El sulfur col.loidal marcat amb ^{99m}Tc presenta un tamany de partícula en l'interval de les micres i el transport es sovint massa lent per a ésser adequat per una gammagrafia dinàmica. Això pot explicar el 10% d'errors en la visualització del GS en la limfogammagrafia descrits per Krag i cols.¹¹⁴.

En el nostre estudi, i després de realitzar una consulta bibliogràfica extensa i una revisió de diversos col.loides pels membres del Laboratori del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona, es va decidir utilitzar un col.loide d'un tamany mig de 50 nm, ja que permetia una bona identificació dels canals limfàtics i una notable retenció del traçador en el GS, el que afavoria la seva detecció intraoperatòria ja fos el mateix dia o al dia següent de la seva administració.

5.1.2 Tècnica de imatge

La limfogammagrafia és un pas importantíssim per determinar el mapa limfàtic i el GS. Es compon de imatges dinàmiques i imatges estàtiques que serveixen per a propòsits diferents.

L'estudi dinàmic està integrat per una sèrie d'imatges de curta durada (p. ex. 60 imatges de 20 segons cadascuna en una matriu de 128 x 128) immediatament després de la injecció del radiotraçador. Cada imatge té la informació del fluxe limfàtic en 20

segons. L'ordinador pot processar consecutivament aquestes imatges una darrera l'altre, observant-se com flueix el traçador pel canal limfàtic fins el GS.

Les imatges consecutives poden també agrupar-se i donar una imatge dels primers 20 minuts, el que permet una millor identificació dels canals limfàtics. Una durada de 20 minuts és normalment suficient per obtenir la informació desitjada¹¹⁵. L'estudi dinàmic de la limfogramgrafia permet la visualització dels canals limfàtics des d'el lloc de la injecció fins els ganglis limfàtics i finalment proporciona la prova necessària per a considerar-los com a veritables GS^{91,116}.

En la nostra casuística, l'estudi dinàmic va permetre identificar els GS en un 81% dels casos (40/49) en el grup de validació i en el 88% dels casos en el grup d'aplicació (66/75). Aquesta diferència, encara que mínima, pot explicar-se per la major experiència en la tècnica d'injecció del traçador, ja que si no es realitza una pàpula al introduir el traçador, es més probable que l'estudi dinàmic no mostri cap GS, encara que poden visualitzar-se els canals limfàtics¹¹⁷.

Poden haver diversos limfàtics que condueixen a ganglis sentinella diferents dins la mateixa regió de drenatge limfàtic o, de forma inicial, un canal únic pot dividir-se en diverses branques cap a GS diferents^{118,119}. Això no pot ser identificat en les imatges tardanes de la limfogramgrafia^{91,116}. Aquesta observació ha estat confirmada en diversos casos d'aquest treball. Com exemple, en la Figura 48 es presenta un drenatge per múltiples canals cap a dos GS inguinals en un pacient amb un MM a la cama esquerra.

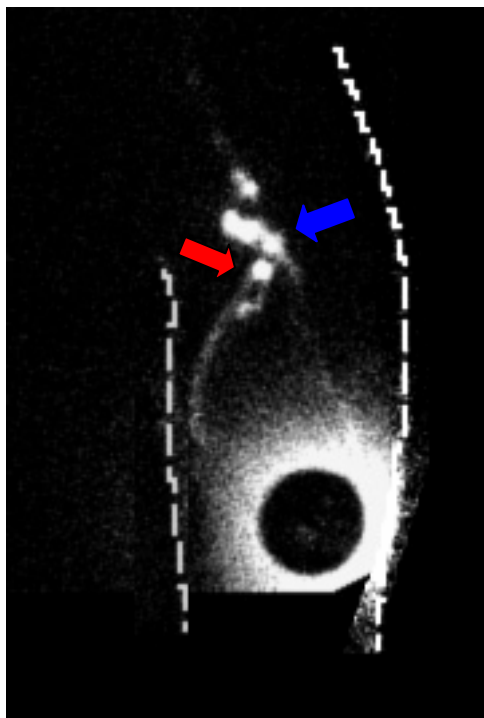


Figura 48. Imatge seleccionada de l'estudi dinàmic. S'observen diversos canals limfàtics i l'aparició de una cadena ganglionar. La visualització dels canals ens permet identificar els GS. En aquest cas, existeix una desviació en un dels canals (fletxa vermella) i dos canals limfàtics que conflueixen en un altre GS. (Taula 16, cas n° 44).

L'estudi dinàmic és útil especialment en els MM de la cama o de la cara i coll, on la freqüència de divisions múltiples dels canals limfàtics i, en conseqüència, GS múltiples o ectòpics, és més elevada evitant així identificacions incompletes del GS¹¹⁸⁻¹²⁰.

Les imatges estàtiques es realitzen després de finalitzar l'estudi dinàmic i si cal es repeteixen poques hores després. Normalment s'obtenen projeccions anterior i lateral de 5 minuts de durada i amb una matriu de 256 x 256. El primer grup de imatges estàtiques mostren normalment els canal limfàtics i el GS. El segon grup d'imatges es realitza normalment a les 2-4 hores posteriors a la injecció del traçador. Aquestes imatges il.lustren l'activitat remanent a la zona d'injecció, la localitzada enel GS i, en ocasions, l'activitat en ganglis secundaris i inclús terciaris. Amb el temps, aquesta activitat que es veia en els canals limfàtics desapareix.

Únicament amb les imatges estàtiques, la diferenciació entre GS múltiples i diversos ganglis no sentinella pot ser difícil, inclús si existeix una major retenció del traçador en el GS^{118,120}. Malgrat aquesta evident dificultat, en el nostre estudi es va identificar el GS en un 19% dels casos del grup de validació (9/49) i en un 12% dels casos del grup d'aplicació amb la informació extreta d'aquestes imatges, ja que l'estudi dinàmic no va permetre la localització del GS.

D'altra banda, la imatge estàtica és essencial per identificar els ganglis limfàtics “en trànsit” (localitzats entre el MM primari i l'àrea limfàtica regional de drenatge), els quals no poden distingir-se dels canals limfàtics durant l'estudi dinàmic de la limfogammagrafia i poden ser obviats quan es realitza únicament el rastreig intraoperatòri amb la sonda detectora¹²¹. S'estima que aquests ganglis “en trànsit” s'observen en un 5-10% dels casos de MM, especialment en la zona del tòrax i abdomen^{111,122}. La figura 35 és un exemple d'aquesta observació.

En la majoria de regions corporals les imatges són fàcilment interpretables. S'ha observat una concordança del 98% en la interpretació de les imatges gammagràfiques del mateix pacient per diversos metges nuclears⁹¹.

La regió del coll és la zona limfàtica de major dificultat en la interpretació de la gammagrafia. Entre un 34% i un 89% del drenatge limfàtic dels pacients és discordant amb la predicció clínica^{120,123,124}. En ocasions és difícil distingir els GS del ganglis secundaris perquè existeix més d'un GS i perquè els ganglis no sentinella poden també acumular radiactivitat. Tanmateix, la lesió primària es troba amb certa freqüència molt propera a la zona on s'espera que es trobi el GS i al haver gran quantitat d'activitat a la zona d'injecció això pot amagar els GS, els quals tenen menys activitat. Per altra banda, en aquesta regió es poden visualitzar molts ganglis limfàtics als pocs minuts d'haver injectat el radiotraçador, sense poder discernir els canals limfàtics. Això pot provocar

Resultats

una identificació errònia del GS per un gangli limfàtic secundari¹²⁵. Dins d'aquesta zona, existeix una regió particularment complicada per la identificació del GS, la regió parotídia, en la qual pot haver un GS intraglandular i, apart, la activitat de la lesió primària (normalment molt propera a aquesta zona), pot amagar el GS^{126,127}.

En aquest treball s'han estudiat 8 pacients amb un MM a regió facial o cervical (2 en el grup de validació i 6 en el d'aplicació). Es va poder identificar el GS en tots els casos, encara que tècnicament les dificultats per localitzar-lo van ésser superior a altres regions. La posició del cap alhora de fer la limfogammgrafia és sempre discretament diferent a la col.locació en quiròfan i això implica una situació diferent, en ocasions, dels GS marcats a la pell, especialment a la regió del coll (Figura 49).

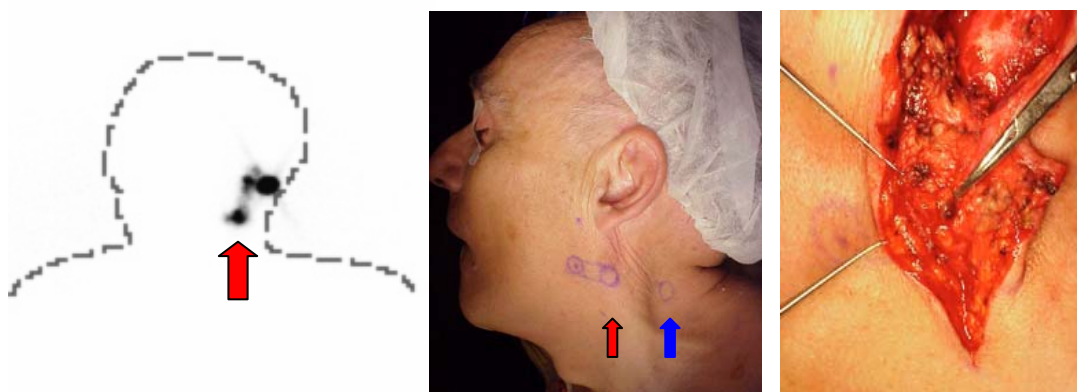


Figura 49. Dificultat en marcar la localització del GS en la regió cervical. El punt inferior (fletxa vermella) es va marcar per davant del ECM, ja que la projecció en gammacambra va ésser obliquada. En el quiròfan, es va realitzar rastreig intraoperatori una vegada col.locat el pacient i la major activitat es va obtenir per darrera del ECM (fletxa blava). Es va considerar com a GS els gangli més proximal adjacent a la lesió (indicat al camp operatori per la punta del "mosquit")

Les lesions situades a les extremitats presenten una menor variabilitat en el patró de drenatge esperat que les localitzades a regió cervicofacial, toràcica o abdominal. Quan la regió inguinal rep el drenatge procedent d'un MM situat a la regió abdominal, s'observa amb freqüència un GS craneal al lligament inguinal. D'altra banda, els MM de la cama drenen normalment a GS superficials que es troben caudalment al lligament inguinal^{119,124,128}. En la nostra experiència es van observar 47 pacients amb lesions a les

Resultats

extremitats inferiors (19 en el grup de validació i 28 en el d'aplicació) i 26 en extremitats superiors (14 en el grup de validació i 12 en el d'aplicació). En les extremitats inferiors es va observar únicament un cas amb drenatge popliti (Figura 50, grup d'aplicació cas nº 35), en el que el GS localitzat en aquesta regió va presentar metàstasis i el GS inguinal no. Cal dir que en aquests 47 pacients, 29 van presentar un únic GS a regió inguinal, 16 tenien 2 GS i 2 pacients mostraven 3 GS. Això confirma la riquesa d'interconnexions en els canals limfàtics de la zona inguinal ja descrita anteriorment^{91,97,119}.

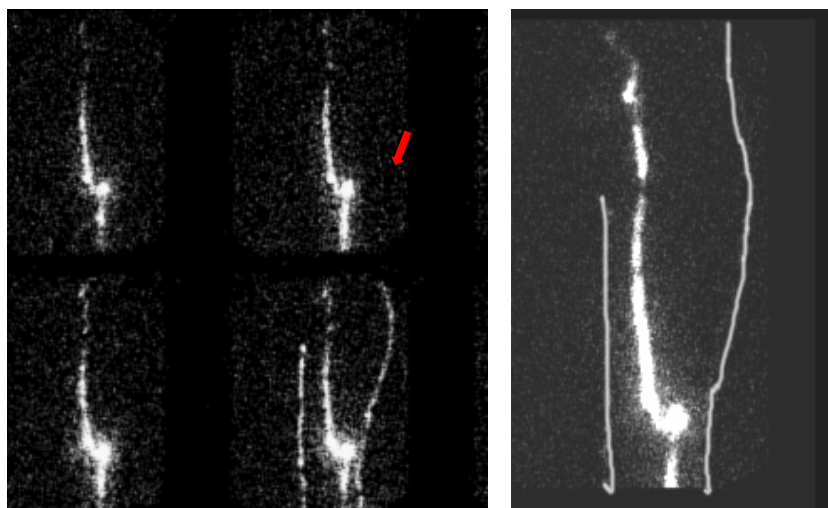


Figura 50. Drenatge limfàtic a GS popliti (fletxa). Es va considerar també un GS en regió inguinal

En els pacients amb lesions en les extremitats superiors, únicament es va observar un GS “en trànsit” (grup de validació B cas nº 10), ja mostrat anteriorment en la Figura 35.

Quaranta-quatre pacients van presentar un MM en tòrax o abdomen (15 en el grup de validació i 29 en el d'aplicació). La majoria d'aquestes lesions (30/44) es trobaven fora de la zona "d'indeterminació" (a 2,5 cm de la línia de Sappey) i el seu drenatge va ésser cap a la regió limfàtica homolateral. Dels 14 casos amb la lesió en zona d'indeterminació, en 2 no es va poder localitzar el GS, encara que la limfogammgrafia va mostrar drenatge en un d'ells a una sola regió limfàtica. En 5 casos el drenatge fou unilateral i en 7 casos a dues (Figura 51) o tres regions limfàtiques, indicant la importància de realitzar la limfogammgrafia abans de l'acte quirúrgic per valorar totes les possibles àrees de drenatge en risc^{118,119}.

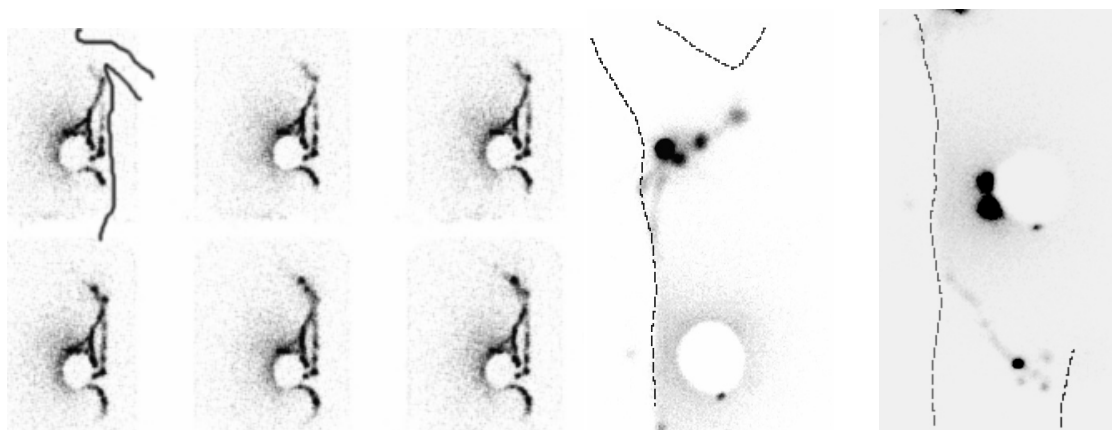


Figura 51. Drenatge limfàtic a dues regions (axil·lar i inguinal) en un pacient amb lesió situada a zona lumbar (Taula 16, cas n° 15)

5.1.3 Artefactes i errors

El risc de que no s'observi drenatge des d'el punt d'injecció és major després de realitzar una excisió ampla del MM i és la norma si s'ha aplicat un empelt cutani¹¹⁷. Cal recordar que després de realitzar una excisió ampla, el drenatge dels marges de la cicatriu no és necessàriament el mateix que el drenatge de la lesió primària. A major quantitat de teixit extirpat, més risc de que el drenatge limfàtic es trobi alterat. S'ha demostrat que després de fer una excisió ampla de la lesió el drenatge es presenta en un

Resultats

major número d'àrees limfàtiques i que també augmenta el nombre de casos falsos negatius¹²⁹. En la nostra casuística, 10 pacients del grup d'aplicació tenien una excisió amplia del seu tumor primitiu en el moment de la realització de la limfogammagrafia. Quatre MM es localitzaven a les extremitats inferiors i no es va observar cap drenatge anòmal. En dos casos la localització va ésser en les extremitats superiors i el drenatge va ésser cap a regió axil.lar. En els quatre casos restants, la localització va ésser al tòrax i l'esquena. En tres d'aquests casos, el drenatge va ésser cap a dues regions limfàtiques.

Un altre motiu de que el traçador no es desplaci és que el canal limfàtic es trobi obturat per cèl.lules tumorals i el fluxe es trobi bloquejat⁷⁸⁻⁸⁰. No obstant, la freqüència d'aquest fet és més probable quan major sigui el tamany o grau d'infiltració tumoral (Estadi III o IV). En els pacients inclosos en aquest treball i que estaven en l'Estadi III de la AJCC, no es van observar casos falsos negatius (en 4 casos que van presentar el GS negatiu, els ganglis limfàtics extirpats en la limfadenectomia van ser també negatius per MM), malgrat que tots presentaven una gruixària de Breslow > 2 mm.

La pròpia tècnica d'injecció fa que, en ocasions, la pressió feta sobre un teixit indurat com pot ser una cicatriu de la biòpsia excisional faci "saltar" l'agulla i es contamini l'àrea de drenatge. Això és infreqüent i normalment, si succeeix, la contaminació es localitza en una zona propera a la injecció. No obstant, en determinades zones cal anar en compte, doncs l'aparició d'una activitat molt semblant a un gangli pot induir a un greu error. En els nostres primers 125 pacients no s'ha presentat aquesta alteració, però en els següents pacients, no inclosos en aquest treball, s'ha evidenciat en 3 ocasions.

Quan s'observa una activitat que pot ser un gangli en una localització estranya, la principal causa sol ser, com ja s'ha comentat, la contaminació de la pell o la roba del pacient pel traçador. No obstant, en ocasions, el drenatge limfàtic es dirigeix a una

Resultats

localització diferent a l'esperada. Així, els patrons de drenatge limfàtic són molt variables i els GS poden estar situats fora de les regions limfàtiques conegudes i es troben en situacions estranyes (entre el 12% i el 22% dels casos)^{48,77,79,91,111,119,130}. Amb l'aplicació de la gammagrafia, s'ha començat a observar l'existència de patrons de drenatge anormals. Poden observar-se GS en el teixit adjacent a l'areola mamària i en mamària interna, la qual rep el drenatge limfàtic des de la regió epigàstrica. En el pacients que tenen un MM en la paret abdominal i en la part posterior dels flancs, pot observar-se ocasionalment un GS en la part lateral del tòrax, per sota de la regió axil·lar. Per altra banda, els canals limfàtics dels MM de l'esquena poden drenar ocasionalment directament cap el mediastí o l'àrea retroperitoneal així com presentar-se en localització intrabdominal o paravertebral^{131,132}. En el 30% dels pacients amb MM de la regió superior de l'esquena, existeix un drenatge cap un espai intermuscular triangular situat lateralment a l'escàpula i constituït per la intersecció dels músculs teres major, teres minor i porció llarga del tríceps braquial¹³³.

En la nostra casuística hem observat aquest fet en 3 ocasions, éssent una d'elles el cas que no es va poder localitzar intraoperatòriament en el grup de validació (Taula 16 cas nº 60) (Figura 52)

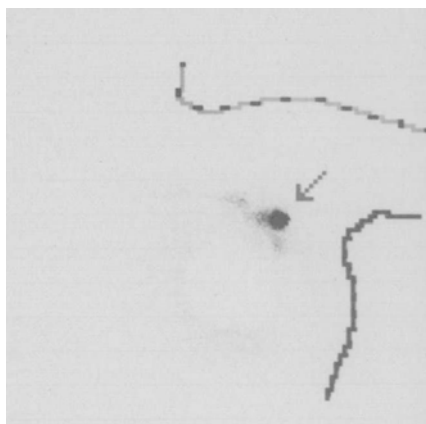


Figura 52. GS en trànsit a regió interescapular

En ocasions existeixen acumulacions d'activitat en la limfogammagrafia que no desapareixen en les imatges tardanes i que, per tant, són considerades com possibles GS "en trànsit". No obstant, al realitzar la intervenció quirúrgica, no es visualitza cap estructura ganglionar i, si s'ha injectat colorant, es poden observar dilatacions del canal limfàtic conegudes com llacs limfàtics¹³⁴ (Figura 53).



Figura 53. Llac limfàtic a l'avantbraç dret que presenta coloració blavosa per la injecció de colorant en el MM primitiu

La gammacambra té una resolució limitada i una imatge captant no representa necessàriament un gangli limfàtic. Això significa que dos GS adjacents poden no diferenciar-se en les imatges i veure's únicament un "punt calent".

Dues imatges captants amb limfàtics separats que procedeixen de la lesió tumoral no representen necessàriament 2 ganglis limfàtics. La regió inguinal presenta ganglis que poden arribar a medir fins a 5 cm de llargària. Els canals limfàtics que drenen des d'el tumor primari poden entrar en el gangli limfàtic per llocs oposats. Això dóna la impressió de que existeixen 2 GS quan, en realitat, només n'hi ha un (Figura 54).

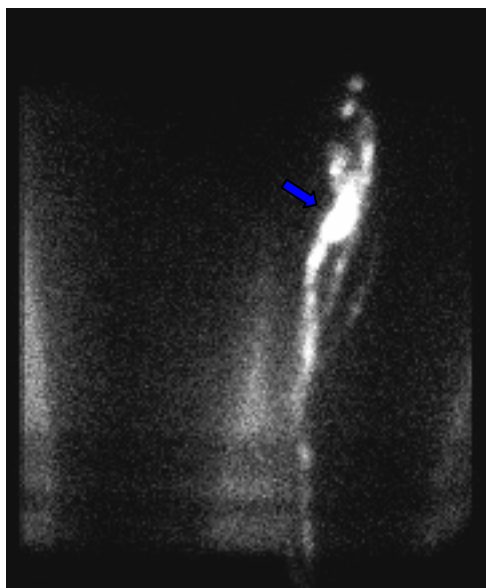


Figura 54. Exemple d'un sol gangli limfàtic amb dos canals aferents.

5.2 CIRURGIA

5.2.1 Colorants

El colorant es captat immediatament pel sistema limfàtic i flueix pels canals en pocs minuts¹³⁵. En ocasions pot observar-se el canal a través de la pell. La velocitat de progressió del colorant és variable però normalment progressa a una velocitat de 1,5 cm/min a la regió cervical i la cara, 4 cm/min al tronc, 5 cm/min als braços i 10 cm/min a les cames^{91,136}.

Els colorants són útils per a visualitzar els ganglis limfàtics en el teixit gras, facilitant el rastreig i l'excisió finals. El colorant vital aïllat necessita força temps i una notable experiència per a aconseguir un índex d'èxits superior al 80%, principalment a les regions axil.lars i del cap i coll^{51,137}. A més a més, els ganglis limfàtics en trànsit no poden trobar-se amb aquesta tècnica. No obstant, existeixen grups que utilitzen

Resultats

rutinàriament aquesta tècnica aconseguint uns resultats d'identificació del GS superiors al 90%^{135,136}.

En els nostres pacients, els ganglis limfàtics tenyits de blau van presentar sempre la major radiactivitat. En el grup de validació el colorant va identificar el GS en el 70% dels pacients en els que es va injectar, mentre que en el grup d'aplicació el GS es va tenyir en el 66% dels pacients en que es va administrar, confirmant que cal un aprenentatge exhaustiu per dominar aquesta tècnica. No obstant, no creiem que la utilització intraoperatòria del colorant vital hagi d'ésser abandonada, doncs la guia visual durant la fase final de la intervenció és molt útil, ja que en localitzacions "difícils" com poden ésser la regió axil.lar (profunda) i la regió cervical, on la activitat del radiotraçador pot estar emmascarada per l'activitat de la zona de punció, la visualització, i posterior comprovació o a la inversa, d'un GS tenyit pel colorant és de gran ajuda al cirurgià (Figura 55).

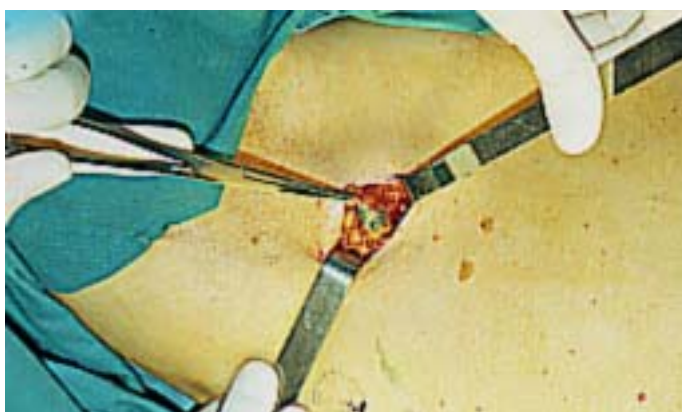


Figura 55. *Tinció blavosa d'un GS*

D'altra banda els colorants presenten certs inconvenients inherents a la seva composició i característiques. Així, poden presentar-se reaccions anafilàctiques en certs casos (1%)¹³⁸. També poden deixar una coloració permanent a la pell, com un tatuatge, que en ocasions tarda anys en desaparèixer o no ho fa (Figura 56).



Figura 56. Zona d'injecció del colorant i tinció residual

Per aquest motiu, en els nostres pacients se'ls va oferir la possibilitat d'escollir si volien també que s'injectés colorant previament a l'acte operatori. En regions “estèticament” compromeses, especialment la cara, es va decidir no injectar colorant. En total, en set pacients del grup de validació i en nou del grup d'aplicació no es va injectar el colorant.

Una altre consideració a fer es que cal advertir a pacients i personal sanitari que l'orina pot tornar-se transitòriament blavosa (habitualment durant un període inferior a les 48 hores)⁷⁹.

Un dels avantatges d'aquesta tècnica és que prescindeix dels costos generats per l'adquisició de la sonda. Pot ésser una alternativa quan no es disposa de la sonda detectora. La utilització combinada amb la limfogramgrafia i la sonda pot semblar excessiva en el MM, ja que la eficàcia tècnica d'aquestes últimes es prou satisfactòria (> 97%). No obstant, en situacions determinades (GS molt profunds o en localitzacions difícils, pacients obesos, etc...) és aconsellable la utilització conjunta de la tècnica gammagràfica amb sonda detectora i colorant¹³⁹.

5.2.2 Tècnica quirúrgica amb sonda detectora

La localització del GS es determina sobre la pell abans de fer la incisió. La dissecció dels teixits es realitza mitjançant les indicacions que proporciona la sonda detectora. Cada vegada que s'introdueix la sonda en la ferida quirúrgica i s'acosta al GS, el nombre de comptes augmenta progressivament. El GS s'identifica repetint aquesta seqüència, que alguns grups denominen "the shrinking circle", ja que es tracta d'anar fent cercles concèntrics fins determinar la zona de major activitat, la qual, suposadament coincidirà amb la localització del GS⁷⁹.

Cal extreure el GS i determinar la seva activitat fora del camp quirúrgic. Posteriorment la zona quirúrgica s'examina amb la sonda buscant més GS.

L'aventatge d'aquesta tècnica és que es senzilla d'aprendre i presenta un índex d'encert molt elevat. Malgrat això, pot presentar dificultats quan existeix una gran quantitat d'activitat a prop de la regió a explorar. La tècnica que utilitza el colorant blau és més difícil d'aprendre, però presenta l'aventatge que visualitza els canals limfàtics i aquesta propietat pot ser d'utilitat quan cal distingir els GS del ganglis secundaris.

Malgrat aquesta última consideració, la sonda detectora de raigs gamma ha demostrat ser més exacta en el rastreig dels GS que els colorants, especialment a l'aixella (on el GS pot localitzar-se en profunditat) i a la regió cervical (on els llocs són variables)^{91,140}. A més a més, les marques realitzades externament a la pell durant la limfogammagrafia no són sovint equiparables, degut a una posició diferent a la de la intervenció quirúrgica on existeix una relaxació muscular per l'anestèsia¹¹⁴. La sonda detectora permet també una confirmació directa del GS i assegura la resecció completa

d'aquest o dels diversos GS. La guia amb la sonda detectora fa que la biòpsia del GS sigui més fàcil que amb els colorants i que el procediment sigui eficaç amb una dissecció quirúrgica mínima.

La localització del GS depèn de la captació de la radiactivitat respecte a la captació dels teixits circumdants. En la nostra experiència, la majoria de pacients (74%) en el grup d'aplicació van presentar un índex GS/fons superior a 10, en concordança amb altres autors, que si bé utilitzen diverses definicions i índexs per a definir el GS, normalment obtenen resultats similars^{79,93,117,139}.

El traçador és retingut en el GS com a mínim durant 24 hores, encara que es poden visualitzar altres ganglis limfàtics regionals, especialment si s'utilitzen partícules col·loïdals de tamany reduït. Habitualment la major activitat detectada amb la sonda correspon al GS (en més del 86% dels casos)^{79,139}. No obstant, el gangli més captant no és sempre el GS. Malgrat de que el promig del nombre de comptes en el gangli de primer nivell és, com a mínim, 3 ó 4 cops superior al del gangli de segon nivell, no és cert que el gangli amb el màxim nombre de comptes sigui sempre el GS. Ocasionalment, un gangli secundari gran pot acumular una major activitat que un petit GS, especialment si el gangli gran es troba més proper al detector.^{77,79,91,116,117,118}

En aquest sentit, hi ha autors que recomanen ressecat tots els ganglis limfàtics que presenten activitat en el rastreig amb la sonda detectora, ja que això permetria una major seguretat de que no es deixa cap possible GS, per poca captació que tingui^{79,141}. Per altra banda, en un recent estudi del grup del M.D. Anderson Cancer Center de Texas (USA), es recomana no treure més de 2 GS per àrea limfàtica de drenatge, ja que no comporta cap benefici per l'estadificació ni s'ha observat que si els dos primers GS eren negatius el tercer fos positiu¹⁴².

En resum, la combinació de la sonda detectora i la acumulació de colorant en els canals limfàtics i/o en el GS fan que el procediment sigui senzill d'aprendre amb un elevat grau d'èxit tant pels cirurgians com per els metges nuclears. Si

s'utilitza únicament la localització mitjançant la sonda, el mètode és eficaç (> 97% d'identificacions), encara que poden existir casos on l'ajuda del colorant sigui imprescindible⁷⁹.

5.3 ANATOMIA PATOLOGICA

L'estudi histològic del GS es un dels pilars fonamentals de tot el procés ja que el seu resultat determinarà el posterior tractament del pacient.

Els ganglis limfàtics presenten una gran variabilitat en el seu tamany. Els canals limfàtics aferents entren en el gangli pèr la seva convexitat i finalitzen en un si marginal. Si existeixen cèl.lules tumorals, aquesta és la localització més habitual on es trobaran. Es evident que l'oportunitat de detectar cèl.lules tumorals depèn del tamany del gangli, del nombre de cèl.lules tumorals presents i de la fracció del gangli analitzada^{79,143}.

Els ganglis limfàtics de la regió inguinal poden ser força grans, especialment quan estan hiperplàstics. Les metàstasis poden presentar-se en grans dipòsits, els quals són fàcilment reconeguts (Figura 57), però també poden presentar-se com cèl.lules aïllades, les quals són més difícils de detectar. Aquesta última possibilitat és més freqüent en el MM i en el càncer de mama.

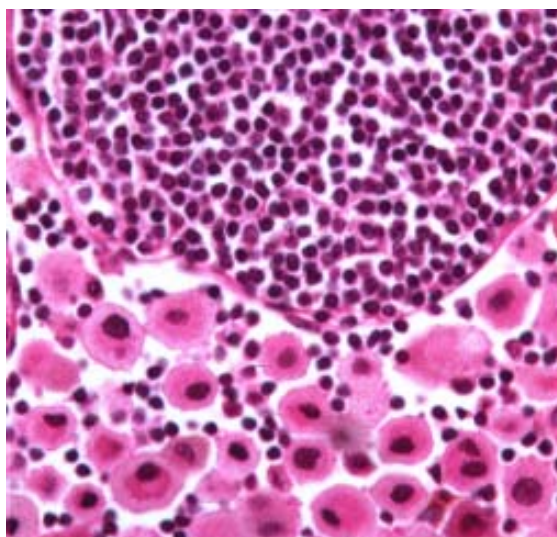


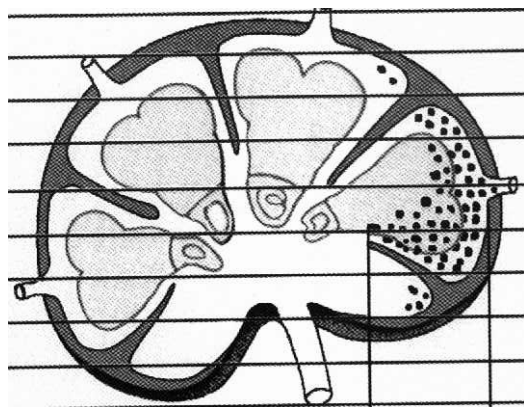
Figura 57. *Metàstasis ganglionar de MM*

Un dels avantatges de la identificació del GS es que ofereix al patòleg d'un a tres GS per estudiar, el que permet una avaluació més exhaustiva d'aquestes estructures amb un major nombre de talls i diverses tècniques de tinció i processat^{79,139,143}.

Per raons pràctiques no és possible analitzar totalment el GS. Quan un gangli limfàtic medeix 1 cm de diàmetre si es seccionés completament cada 4 µm s'obtidrien 2500 seccions. Si aquest gangli contingués un dipòsit tumoral de 1 mm, únicament el 10% de les seccions tindrien tumor. Per aquest motiu s'utilitza habitualment una tècnica reglada en seccions fixes (Figura 58).

El protocol més utilitzat per l'avaluació dels GS és el següent:

- Descripció de l'exploració macroscòpica del GS i si es troba tenyit de blau o no.
- Normalment no es realitza secció congelada en el MM
- Un GS < 5 mm s'inclou completament en parafina. Un GS de 5-10 mm es talla per la meitat i si és > 20 mm es talla en seccions de 2 mm.
- Les seccions de parafina de cada bloc es fan a intervals de 500 µm.
- Les tincions amb hematoxilina-eosina i immunohistoquímica són les més emprades.



Existeixen diverses tècniques histològiques per estudiar els ganglis limfàtics en busca de metàstasis. Les més emprades es descriuen tot seguit.

5.3.1 Secció congelada

La secció en congelat és una tècnica que s'utilitza normalment pel diagnòstic intraoperatori, éssent per tant la que ens pot donar abans la confirmació o no de la presència de metàstasis^{143,144}.

Presenta diverses desavantatges: La qualitat de les llàmines histològiques es més pobre que en els teixits fixats en formol i inclosos en parafina. És difícil la obtenció de llàmines de bona qualitat en ganglis amb molt greix o de gran tamany. A més a més representa un gran consum de temps (aproximadament 45 minuts) i el risc de falsos negatius és elevat (50%), ja que en el processat dels teixits es perd material, el qual pot estar afectat, i per tant es pot infravalorar la presència de metàstasis. No és una tècnica utilitzada majoritàriament en el MM.

5.3.2 Tinció amb Hematoxilina-Eosina

Les seccions de 4 µm tenyides amb hematoxilina-eosina del GS fixat amb formol i inclòs en parafina són la eina bàsica del patòleg. Es poden realitzar seccions a nivells predefinitos. Presenta el desavantatge que es una tècnica postoperatòria i que el resultat pot tardar entre 5 i 10 dies. Per altra banda, poden infravalorar-se els dipòsits tumoral petits, perquè no es trobin a la llaMINETA histològica. Poden existir falsos positius en el cas que el GS contingui inclusions benignes que semblen MM (cèl.lules nèviques de la càpsula del GS).

No obstant, és la tècnica més utilitzada en els laboratoris d'Anatomia Patològica i és el procediment que hem emprat en el nostre estudi. En el grup de validació únicament dues mostres de GS van necessitar reconfirmació de la seva histologia mitjançant la utilització de la immunohistoquímica. En el grup d'aplicació 6 pacients van necessitar la immunohistoquímica per establir el resultat del GS. En quatre ambdós resultats van ésser negatius i en els dos restants es va confirmar la presència de metàstasis de MM.

5.3.3 Immunohistoquímica

La utilització de la immunohistoquímica augmenta, segons diversos autors, el nombre de GS positius com a mínim en un 15-20%^{95,106,143,144}. En el MM es recomana la combinació de la proteïna S-100 i l'anticòs HMB-45 o el MART-1. La tinció amb S-100 és molt sensible pel MM, ja que quasi tots els MM són S-100 positius, però no presenta una especificitat tant elevada, ja que també tenyeix a les cèl.lules dendrítiques així com els macròfags normals i les cèl.lules nèviques¹⁴⁴. HMB-45 és molt específic encara que és positiu nomès en part dels MM (baixa sensibilitat). Per aquest motiu, la combinació d'ambdues substàncies és el més adequat.

En aquest Projecte de Tesi Doctoral no s'ha utilitzat rutinàriament, donat que es va establir com estudi bàsic la realització de talls múltiples (6-12) del GS i el seu posterior anàlisis mitjançant la tècnica clàssica amb Hematoxilina-Eosina. Unicament quan existien dubtes per part del patòleg, s'utilitzaven tècniques d'immunohistoquímica (8 casos en total).

5.3.4 Anàlisi molecular (PCR)

Les tècniques de transcriptasa inversa per reacció de la cadena de polimerasa (PCR) utilitzen sondes específiques pel tipus tumoral desitjat, que en el cas del MM és la tirosinasa. Aquest és, teòricament, el mètode més sensible per la detecció de les metàstasis: Una cèl.lula tumoral pot detectar-se entre un milió de cèl.lules normals. Diversos estudis han descrit la presència de metàstasis de MM en més d'un 40% dels pacients que presentaven una anàlisi histològica amb Hematoxilina-Eosina i immunohistoquímica negatives^{145,146}.

Malgrat això, presenta alguns inconvenients. El mètode precisa un laboratori de patologia molecular amb personal experimentat. Per tant, la tècnica amb PCR encara no és assistencial. Tanmateix, la tècnica requereix molt temps i és cara. És molt sensible però també susceptible a errors tècnics i a resultats falsos positius, ja que presenta el gran problema de la contaminació de les mostres amb elements cutanis (inclusions epitelials) i cèl.lules nèviques de la càpsula del GS, les quals són tirosinasa positives.

Existeixen altres tècniques per la determinació de metàstasis ganglionars, com són la citologia d'impressió, que presenta una sensibilitat reduïda i una especificitat elevada, i la citometria de fluxe, que presenta una sensibilitat i especificitat superior al 90%. No obstant, aquestes tècniques són emprades per grups de treball puntuals i no s'utilitzen de forma rutinària¹⁴⁵.

5. 4. IMPACTE CLINIC

El mapa limfàtic i la detecció del GS es una opció atractiva en els pacients amb MM, encara que aquest procediment no es troba estandaritzat. La tècnica permet la visualització del primer gangli limfàtic en risc de presentar cèl.lules metastàtiques. L'extirpació d'aquest gangli i la determinació de la presència o absència de metàstasis precisa una gran col.laboració entre els metges nuclears, cirurgians i patòlegs.

La limfogramgrafia ajuda a determinar el nombre i localització dels GS. El cirurgià té al seu abast dues tècniques per localitzar intraoperatòriament el GS com són la utilització de colorants que tenyeixen els canals limfàtics i els GS i permet la identificació visual i també la utilització d'una sonda detectora que permet la identificació del gangli limfàtic que presenta radiactivitat.

Existeix una corba d'aprenentatge evident en aquesta tècnica però, una vegada superada, el procediment es senzill. Normalment el GS es pot identificar en 10-15 minuts. La revisió de la bibliografia ens indica que el GS es pot identificar en casi el 100% dels casos en els pacients amb MM. Amb l'experiència, l'índex de falsos negatius es manté per sota del 5%^{110,117,122}.

La localització intraoperatòria del GS amb una sonda de detecció externa de raigs gamma facilita la biòpsia de l'esmentat gangli. Aquest procediment és fàcil i precisa poc temps per a localitzar el gangli marcat amb radiotraçador dins d'una regió limfàtica. La utilització de colorants vitals és de gran ajuda en els casos complicats o de localització profunda.

Diversos estudis indiquen la validesa del concepte de GS en el MM, doncs sembla existir una progressió seqüencial i ordenada de les cèl.lules tumorals metastàtiques dins el sistema limfàtic^{51,90,114,137,140}.

La biòpsia del GS pronostica de forma exacta l'afectació dels ganglis limfàtics regionals, encara que és primordial que la tècnica utilitzada per localitzar-lo sigui exacta per tal d'aconseguir adequats índexs d'èxit i per a evitar resultats falsos negatius.

La combinació de la limfogammagrafia preoperatòria amb colorants i sonda detectora intraoperatoris ens ha permès aconseguir un índex d'èxit en la detecció i resecció del GS molt proper al 100% sense biòpsies falsament negatives en el grup de validació. En el grup d'aplicació i amb un seguiment mig de dos anys des de l'exèresi del GS, únicament s'ha presentat un cas de recidiva regional, que implica un índex de falsos negatius del 1,3%. Els casos de recidives locals són més freqüents (5 casos), probablement per la existència de metàstasis en trànsit.

El concepte de GS no ofereix solucions per a les metàstasis en trànsit, que es desenvolupen per l'oclusió dels canals limfàtics per èmbols tumorals i congestió limfàtica provocant una disseminació de cèl.lules tumorals per vies col.laterals. Les vies col.laterals poden desenvolupar-se també quan els ganglis limfàtics es troben totalment ocupats pel tumor, el que provocarà una acumulació del traçador radiactiu en un altre gangli diferent al infiltrat, ja que aquest es troba desestructurat i els macròfags han perdut la capacitat fagocítica, provocant una biòpsia del "suposat" GS falsament negativa¹⁴⁷. Per aquest motiu, l'estadiatge clínic prequirúrgic exacte de l'àrea de drenatge limfàtic regional és important per excloure pacients amb ganglis limfàtics clínicament sospitosos per a realitzar el procediment de la biòpsia del GS.

Les metàstasis en trànsit i les satel.litosis són formes característiques i preocupants de recidiva en el MM i sovint precedeixen al desenvolupament de una disseminació de la malaltia. No obstant, una notable proporció de pacients poden ser tractats satisfactòriament amb teràpies loco-regionals agressives i poden aconseguir-se índexs de supervivència als 5 anys entre el 30% i el 40%^{59,62,79}. Per aquest motiu

és important comprendre la fisiopatologia subjacent d'aquests tipus de recaiguda de la malaltia, per a determinar els possibles factors predictius. Si es pot identificar un grup de pacients amb un risc elevat de presentar metàstasis en trànsit, el tractament adjuvant (loco-regional) pot perllongar la supervivència global i lliure de malaltia.

Existeixen alguns problemes en l'anàlisi de les dades publicades respecte a la presència de metàstasis en trànsit o satel.litosis i quan es compara l'impacte de les diferents estratègies terapèutiques. En primer lloc, aquestes metàstasis són relativament infreqüents, encara que típiques manifestacions de la recidiva del MM. La freqüència global s'estima en l'actualitat inferior al 5%, principalment com a resultat de que ara els pacients es presenten amb MM en fases molt precoces de la malaltia¹⁴⁸. Aquesta freqüència varia notablement segons les publicacions des de menys del 2% fins a valors

superiors al 20%⁷⁹. Això reflexa la imbrincació de diversos factors tumorals i del pacient que poden contribuir al desenvolupament de les satel.litosis i de les metàstasis en trànsit. Una elevada profunditat d'invasió i la presència d'ulceració són factors coneguts que s'associen a un augment en el risc de metàstasis en trànsit. Els pacients amb MM a les extremitats inferiors semblen presentar una major probabilitat de metàstasis en trànsit, mentre que la freqüència de metàstasis cutànies augmenta una vegada són aparents les metàstasis ganglionars regionals¹⁴⁸. En el nostre estudi els 6 casos que van presentar recidiva local tenien la lesió primària en tòrax (1 cas), regió lumbar (1 cas), extremitat superior (1 cas), regió facial (1 cas) i extremitat inferior (2 casos). En quatre d'ells el GS havia estat positiu i s'havia realitzat una limfadenectomia posteriorment.

El segon problema observat es la presentació clínica heterogènia i les confuses definicions que s'han emprat per a descriure diversos tipus de recidiva local

i regional. En base a la distància del tumor primari amb el secundari, s'han classificat com a recidiva local, satel.litosis o metàstasis en trànsit. No obstant, aquesta diferenciació no presenta una significació pronòstica. Amb l'excepció de la recidiva en la cicatriu, que pot ser provocada per extensions retingudes del tumor primari, tots els tipus de metàstasis cutànies són resultat de la detenció d'embolismes tumorals en l'interior dels vasos limfàtics de la dermis situats entre el lloc del tumor primari i el primer gangli regional de drenatge. Per tant, totes aquestes formes diferents de metàstasis en trànsit poden descriure's com recidives cutànies loco-regionals.

Sembla existir una diferència en el pronòstic entre les metàstasis regionals intra i subcutànies i que poden representar diferents manifestacions de la disseminació. Les metàstasis cutànies loco-regionals es desenvolupen com a resultat d'èmbols de cèl.lules tumorals que són atrapades en els vasos limfàtics dèrmics entre la localització del tumor primari i la zona regional de drenatge.

Gershenwald i cols. han postulat alguns mecanismes que poden explicar les recidives, especialment regionals. Segons aquests autors, els GS poden no trobar-se intraoperatòriament per un error tècnic quirúrgic o per l'alteració del drenatge limfàtic del MM primari per una inflamació, infecció o ambdues causes. Un altre motiu podria ser que la metàstasis regional estigués ocasionada per una malaltia oculta, clínicament inaparent, però amb capacitat de disseminació¹⁴⁹.

Com a resum, podríem establir que el paper de la identificació del GS es basa en demostrar que millora la morbiditat i la mortalitat en aquests pacients. En el MM la guia més important per seleccionar els pacients és la gruixària tumoral. Els MM primis presenten un índex de curació proper al 98% i realitzar la tècnica d'identificació del GS en aquest grup de pacients no sembla que reporti cap benefici. Els pacients amb MM superior a 4 mm de gruixària presenten un invrement en el risc

de metàstasis limfàtiques i a distància, no semblant tampoc que hagi d'ésser el grup on aplicar la tècnica, encara que existeixen estudis que demostren la seva vàlua^{150,151}. El grup que pot presentar un major benefici de la tècnica és el que presenta MM de gruixària intermitja (entre 1 i 4 mm). La identificació i exèresi del GS evitaria, en el cas de que fos negativa, la limfadenectomia i la morbiditat per limfedema que s'associa normalment a aquesta intervenció.

Per altra part, existeix la dificultat de que els MM de gruixària intermitja presenten un relatiu bon pronòstic i es necessari un seguiment de 10 anys per determinar de forma acurada la supervivència. Això dificulta la existència d'estudis amb un seguiment suficientment llarg per esbrinar quina és la metodologia més adient (la identificació del GS o la limfadenectomia profilàctica).

La disseminació tumoral als ganglis limfàtics regionals es considera actualment com el paràmetre pronòstic aïllat més important en el MM, encara que existeix una àmplia variació en la supervivència global dels pacients amb metàstasis ganglionars, amb índexs de supervivència als 5 anys que presenten un interval des d'el 20% al 80%. Fortner i cols. van ser els primers en adonar-se que aquesta diferència reflexava les diverses quantitats de tumor presents en els ganglis limfàtics¹⁵². L'any 1977 van descriure que l'índex de curacions als 10 anys del 15% amb metàstasis múltiples augmentava de forma notable fins el 67% quan únicament existien "focus microscòpics" en un gangli limfàtic. No obstant, no van especificar la definició de focus microscòpic.

Day i cols. van analitzar diversos paràmetres dels ganglis regionals per a determinar el seu valor en la predicció de la recidiva de la malaltia¹⁵³. El punt de tall o "cut-off" del tamany de les metàstasis es va considerar que era amb una àrea de 1,6 mm², que equivalia a un diàmetre de 1 mm. Al separar els pacients en dos grups, amb

Resultats

metàstasis macroscòpiques i microscòpiques (diàmetre < 1 mm), es va observar que existia una diferència significativa en la supervivència sense malaltia als 5 anys (56% versus 31%).

En un intent de millorar l'exactitud del pronòstic, Cochran i cols. van utilitzar tècniques histomorfomètriques per a determinar la càrrega tumoral¹⁵⁴. Els resultats van definir que el pronòstic era més favorable quan hi havia tres o menys ganglis limfàtics amb un diàmetre tumoral menor del 15% del diàmetre total del gangli limfàtic. La determinació del volum tumoral absolut pot ser el millor indicador del risc d'una recidiva posterior, però aquest tipus d'avaluació no és pràctic des d'un punt de vista de l'histologia rutinària. L'àrea tumoral dins el gangli limfàtic sembla correlacionar amb la distribució morfològica: els dipòsits molt petits s'observen sempre en els sins marginals o subcapsulars, mentre que les masses grans infiltren el parènquima adjacent o inclús s'extenen fora dels límits ganglionars.

Per tant, el predictor més important de la supervivència dels pacients amb MM és la presència o absència de metàstasis. Es lògic considerar que cal buscar la forma menys invasiva de localitzar les metàstasis. La localització del GS permet, doncs, una estadificació regional més exacta que l'avaluació clínica clàssica i que la majoria de tècniques per imatge¹⁵⁵. Aquesta estadificació permetrà una avaluació més acurada i la adequada inclusió dels pacients en els règims terapèutics apropiats.

En resum, el concepte de GS implica tres principis fonamentals¹⁵⁶:

- El drenatge limfàtic des d'el lloc del tumor primitiu segueix un patró ordenat.
- Existeix una progressió seqüencial de les cèl.lules metastàtiques dins el sistema limfàtic.
- El primer gangli de drenatge (es a dir, el GS) presenta una eficaç capacitat de filtració o de funció barrera vers les cèl.lules tumorals disseminades.

Globalment, les metàstasis ganglionars clínicament ocultes es detecten aproximadament en un 20% de tots els pacients amb MM en estadis I/II del AJCC. La biòpsia d'el GS permetrà identificar les metàstasis ganglionars en un estadi molt precoç del seu desenvolupament. En el nostre treball, s'ha observat nombre significatiu de pacients (60%) en els que el GS és l'únic gangli limfàtic afectat, en concordança amb altres estudis que presenten xifres discretament superiors (65-75%)^{90,91,115,141}.

Per a la correcta localització i avaluació de les possibles vies de disseminació limfàtica és imprescindible realitzar la limfadenectomia previament a la intervenció quirúrgica, ja que aquesta prova ens mostra el “mapa” limfàtic i els grups ganglionars regionals que poden estar afectats.

La utilització de colorants a l'acte operatori és d'ajuda en casos aïllats i difícils, però la seva precisió és inferior a la utilització de la limfogammagrafia i la sonda detectora.

En la utilització intraoperatoria de la sonda detectora l'índex GS/fons és, normalment, de 10:1, encara que a partir d'un índex 3:1 pot considerar-se significativa l'activitat del possible GS.

En l'estudi anatomopatològic és imprescindible realitzar els màxims talls possibles àdhuc amb una tinció clàssica amb hematoxilina-eosina i, si és necessari, tècniques d'immunohistoquímica i PCR.

La tècnica del GS en el MM permet una política de limfadenectomia regional selectiva i proporciona una solució al llarg debat sobre la limfadenectomia electiva, doncs la limfadenectomia regional únicament es troba indicada quan la biòpsia del GS ha demostrat l'existència de metàstasis ganglionars.

Els articles més recents sobre el GS en el MM mostren índexs d'èxits superiors al 95% amb menys d'un 5% de falsos negatius, al combinar les tècniques que utilitzen la sonda detectora i el colorant intraoperatori.

La combinació de la limfogammagrafia prequirúrgica, els colorants i la sonda detectora de forma intraoperatoria aconsegueix uns índexs d'èxit molt elevats amb una morbiditat mínima. Aquesta exactitud és essencial per evitar els resultats falsos negatius que són la causa de las recidives ganglionars regionals.

La biòpsia del GS és un procediment diagnòstic mínimament invasiu que cal oferir a tots els pacients amb MM amb estadis I/II de la AJCC. Aquesta tècnica posa fi al llarg debat respecte a la limfadenectomia electiva, seleccionant únicament a aquells

Resultats

pacients que presenten metàstasis ganglionars per a una limfadenectomia regional completa. Aquests pacients es podran beneficiar de la resecció de les metàstasis ocultes, encara que és necessari un seguiment perllongat per demostrar els avantatges en la supervivència.

Pot ser que existeixi la possibilitat de curar a alguns pacients al evitar la disseminació sistèmica mitjançant el tractament locoregional (quirúrgic) durant la expansió metastàsica precoç pels limfàtics. Amb una estadificació cada vegada més completa, el pronòstic es fa més acurat i la selecció dels protocols de teràpia adjuvant més justificada.

El concepte de GS té conseqüències a llarg plaç en la cirurgia oncològica. Proporciona un mètode d'estudi de la disseminació limfàtica de les cèl.lules tumorals, donant una altra perspectiva en els intrincats processos de la formació de les metàstasis. Això serà veritablement un pas endavant en la lluita contra el càncer, proporcionant noves possibilitats per a la teràpia.

6. CONCLUSIONS

Com a conclusions d'aquest Projecte de Tesi Doctoral considerem que:

1. El mètode que utilitza la limfogammagrafia i una sonda detectora de raigs gamma es capaç d'identificar el GS en una regió o regions limfàtiques amb un elevat nombre de casos (98%).
2. El grup de pacients on aquesta tècnica pot aplicar-se amb major fiabilitat és el que presenta un MM amb una gruixària de Breslow $> 0,76$ mm i sense ganglis limfàtics clínicament palpables (estadis I/II de la AJCC).
3. La tècnica que utilitza la limfogammagrafia i la sonda detectora presenta uns índex de localització del GS superiors al de la tècnica que fa servir únicament colorant. No obstant, la unió d'ambdues tècniques pot ser útil en casos presumiblement o complicats o en localitzacions difícils.
4. La biòpsia del GS i el seu posterior estudi van permetre evitar la limfadenectomia en un 86,5% dels pacients de la nostra sèrie d'aplicació.
5. L'índex de falsos negatius, es a dir, una recidiva limfàtica regional en el cas d'un pacient amb un GS prèviament negatiu, ha estat molt baixa (1,3%), encara que el seguiment nomès s'ha realitzat als 2 anys des de la intervenció quirúrgica.
6. La utilització de la limfogammagrafia, tan en la seva fase dinàmica com en les imatges estàtiques, permet identificar de forma acurada el GS i també els ganglis limfàtics "en trànsit".
7. Les regions amb una major dificultat per localitzar el GS són el cap i la regió cervical i en algunes localitzacions del tòrax.
8. Els resultats obtinguts han fet que la tècnica d'identificació del GS mitjançant limfogammagrafia i una sonda detectora de raigs gamma s'hagi implantat en la rutina assistencial de l'Hospital Clínic de Barcelona.

7. BIBLIOGRAFIA FINAL

1. Elwood JM.
Epidemiology and control of melanoma in white populations and in Japan.
J Invest Dermatol 1989; 92: 214S-221S.
2. Blumthaler M, Ambach W.
Indications unincreasing solar ultraviolet B radiation flux in alpine regions.
Science 1990; 248: 206-208.
3. Silverberg E, Lubera JA.
Cancer statistics 1989; 39: 3-20.
4. Urteaga OB, Pack GT.
On the antiquity of melanoma.
Cancer 1966; 19: 607-610.
5. Laennec RT.
Traite de l'auscultation mediate et des maladies des poumons et de coeur.
Paris 1826.
6. Norris W.
A case of fungoid disease.
Edimburgh Med Surg J 1820; 96: 562-563.
7. Carswell R.
Pathological Anatomy part 9: Melanoma.
Londres: Longman; 1838.
8. Tenberton.
Observations on the history, pathology and treatment of cancerous diseases.
London: Churchill; 1958.
9. Handley WS.
The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment (II).
Lancet 1907; 1: 906.
10. Jensen OM, Coleman M, McMannack.
Malignant melanoma: a cancer on the increase.
Eur Assoc Cancer Res 1989; 58-63.
11. Redman JC, Mora DB.
Malignant melanoma of the skin diagnosed and treated in Albuquerque, New Mexico in 1980.
J Dermatol Surg Oncol 1982; 8: 40-43.
12. Rousch GO, Schymura M, Holford TR.

- Risk for cutaneous melanoma in recent Connecticut birth cohorts.
Am J Public Health 1985; 75: 679-682.
13. Wingo PA, Tong T, Bolden S.
Cancer statistics 1995.
CA Cancer J Clin 1995; 45: 8-30.
14. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H.
Cancer in the European Community and its members states.
Eur J Cancer 1990; 26: 1167-1256.
15. International Agency for Research on Cancer.
Cancer incidence in five continents.
IARC Publication 1987; 5: 88-96.
16. MacKie RM, Hunter JAA, Aitchison TC, Hole D, Mc Laren K, Rankin R et al.
Cutaneous malignant melanoma, Scotland 1979-1989. The Scottish Melanoma Group.
Lancet 1992; 339: 971-975.
17. Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G.
Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma.
Br J Dermatol 1983; 109: 165-172.
18. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC.
Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma.
Lancet 1989; 2: 487-490.
19. English JS, Swerdlow AJ, Mackie R, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J.
Moles and melanoma, a case control study.
First International Conference on Skin Melanoma. 1985.
20. Graham S, Marshall J, Haughey B.
An inquiry into the epidemiology of melanoma.
Am J Epidemiol 1985; 122: 606-619.
21. Lee JAH.
The causation of melanoma. En: Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma: Clinical management and treatment results worldwide*.
Philadelphia: Lippincott; 1985: 303-336.

22. Berdeaux DH, Moon TE, Meyskens FL Jr.
Clinical biological patterns of metastatic melanoma and their effects on treatment.
Cancer Treat Rep 1985; 69: 397-401.
23. Dubin N, Moseson M, Pasternack BS.
Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals.
Environ Health Perspect 1989; 81: 139-151.
24. Elwood JM, Gallagher RP.
Site distribution of malignant melanoma.
Can Med Assoc J 1983; 128: 1400-1404.
25. Armstrong BK.
Epidemiology of malignant melanoma: Intermittent or total accumulated exposure to the sun?
J Dermatol Surg Oncol 1988; 14: 835-849.
26. Elwood JM.
Could melanoma be caused by fluorescent light? A review of relevant epidemiology.
Recent Results Can Res 1986; 102: 127-136.
27. Hawk JLM.
Ultraviolet A radiation. Staying with the pale.
BMJ 1991; 302: 1036-1037.
28. Swerdlow AJ, English JSC, MacKie RM.****
Fluorescent lights, ultraviolet lamps and risk of cutaneous melanoma.
BMJ 1988; 297: 647-650.
29. Bale SJ, Cracopoli NC, Tucker MA, Clark WH, Fraser MC, Stanger BZ et al.
Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma-dysplastic nevus to chromosome 1p.
N Engl J Med 1989; 320: 1367-1372.
30. Becher R, Gibas Z, Karakousis C, Sangberg AA.
Nonrandom chromosome changes in malignant melanoma.
Cancer Res 1983; 43: 5010-5016.
31. Lynch LT, Fritchot BC III, Lynch JF.
Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome.
J Med Genet 1978; 15: 352-356.
32. Elder DE.

- Acquired melanocytic nevi and melanoma: the dysplastic nevus syndrome.
En Ackerman AB, ed. *Pathology of malignant melanoma*.
New York: Masson; 1981: 185-215.
33. MacKie RM, English J, Aitchison TC, Fitzsimons CP, Wilson P.
The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population.
Br J Dermatol 1985; 113: 167-174.
34. Doherty VR, MacKie RM.
Reasons for poor prognosis in British patients with cutaneous malignant melanoma.
Br Med J 1986; 292: 987-989.
35. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, ***.
Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma.
Cancer 1990; 66: 387-395.
36. Ackerman AB.
What nevus is dysplastic: a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma?. A riddle and an answer.
Histopathology 1988; 13: 241-256.
37. Elder DE, Greene MH, Guerry D IV, Kraemer KH, Clark WH Jr.
The dysplastic nevus syndrome: our definition.
Am J Dermatopathol 1982; 4: 455-460.
38. Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, Mihm MC.
Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with giant congenital nevocellular nevus.
Plast Reconstr Surg 1981; 67: 782-790.
39. Consensus Conference Precursors to malignant melanoma.
JAMA 1984; 251: 1864-1866.
40. Morton DL, Daylyan DG, Waneg LA, Foshag L, Cochran A.
Multivariate analysis of relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness.
Cancer 1993; 71: 3737-3743.
41. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC.
The histogenesis and biologic behavior of primary malignant melanoma of the skin.
Cancer Res 1969; 29: 705-727.

42. Breslow A.

Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.

Ann Surg 1970; 172: 902-908.

43. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzwiecki K et al.

Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thick melanomas 1-4 mm. Results of a multi-institutional randomised surgical trial.

Ann Surg 1993; 218: 262-269.

44. Veronesi U, Cascinelli N.

Narrow excision (1 cm margin), a safe procedure for thin cutaneous melanoma.

Arch surg 1991; 126: 438-441.

45. O'Rourke MG, Altmann CR.

Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified?.

Ann surg 1993; 217: 2-5.

46. South Australian Cancer Registry.

Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival 1977-1995.

Incidence and mortality 1995. South Australian Cancer Registry, Adelaide 1996.

47. Reintgen D, Albertini JJ, Berman C, Cruse W, Fenske N, Glass F et al.

Accurate nodal staging of malignant melanoma.

Cancer control: J Moffit Cancer Center 1995; 2: 405-414.

48. Brady MS, Coit DG.

Sentinel lymph node evaluation in melanoma.

Arch Dermatol 1997; 133: 1014-1020.

49. Australian Cancer Network. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. 1997

50. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM.

An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma.

En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ, eds..

Philadelphia: JB Lippincott; 1992: 165-187.

51. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al.

Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.

Arch Surg 1992; 127: 392-400.

52. Ross MI.

- Surgery and other local-regional modalities for all stages of melanoma.
Curr Op Oncol 1994; 6: 197-203.
53. Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Sober AJ.
Malignant Melanoma.
En Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*. New York, NY: McGraw-Hill, USA; 1999: 1080-1116.
54. Barth A. Morton DL.
The role of adjuvant therapy in melanoma management.
Cancer 1995; 75: 726-734.
55. Liendard DP, Eualeaka P, DeMotte J, Renard N, Lejeune FJ.
High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma.
J Clin Oncol 1992; 10: 52-60.
56. Lejeune FJ, Liereard D, Leyvraz S, Mirimanoff RO.
Regional therapy of melanoma.
Eur J Cancer 1993; 29A: 606-612.
57. Coit DG.
Role of surgery for metastatic malignant melanoma: a review.
Semin Surg Oncol 1993; 9: 239-245
58. Ho RCS.
Medical management of stage IV malignant melanoma.
Cancer 1995; 75: 735-741.
59. Kirkwood JM.
Systemic therapy of melanoma.
Curr Op Oncol 1994; 6: 204-211.
60. Gerard B; Aamdal S; Lee SM, Leyvraz S, Lucas C, D'Incalci M et al.
Activity and unexpected lung toxicity of the sequential administration of two alkylating agents-dacarbazine and fotemustine in patients with melanoma.
Eur J Cancer 1993; 29A: 711-719.
61. Mukherji B, Chaktabarty NG.
Immunobiology and immunotherapy of melanoma.
Curr Op Oncol 1995; 7: 175-184.
62. Rankin EM.

Scientific aspects of gene therapy in melanoma.

Curr Op Oncol 1995; 7: 192-196.

63. Guyton AC, Hall JE.

Textbook of Medical Physiology, 9^a edició.

Philadelphia: WB. Saunders; 1996: 193-197.

64. Weissleder R, Thrall JH.

The lymphatic system: diagnostic imaging studies.

Radiology 1989; 172: 315-317.

65. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG.

The expanding clinical role for intraoperative gamma probes.

En Freeman LM. *Nuclear Medicine Annual 1997*.

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1997: 209-237.

66. Gilchrist RK.

Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma.

Ann Surg 1940; 111: 630-639.

67. Van der Velde CHJ, Carr I.

Lymphatic invasion and metastasis.

Experientia 1977; 33: 837-834.

68. Sainte-Marie G, Peng F-S, Bélisle C.

Overall architecture and pattern of lymph flow in the rat lymph node.

Am J Anat 1982; 164: 275-309.

69. Tachibana T, Yoshida K.

Role of the regional lymph node in cancer metastasis.

Cancer Metastasis Rev 1986; 5: 55-66.

70. Trubetskoy VS, Frank-Kamenetsky MD, Whiteman KR.

Stable polymeric micelles. Lymphangiographic contrast media for gamma scintigraphy and magnetic resonance imaging.

Acad Radiol 1996; 3: 232-238.

71. Eberbach MA, Wahl RL.

Lymphatic anatomy: Functional nodal basins.

Ann Plast Surg 1989; 22: 25-31.

72. Fee HJ, Robinson DS, Sample WF, Graham LS, Holmes EC, Morton DL.

The determination of lymph shed by colloidal gold scanning in patients with malignant melanoma : A preliminary study

Surgery 1978; 84: 626-632.

73. Powsner RA.
Sentinel node lymphoscintigraphy in staging cutaneous melanoma.
Appl Radiol 1998; 6: 13-18.
74. Schmidt MS, Gardner PM, Redlich PN***.
Breast lymphoscintigraphy: high-volume injection technique improves sentinel lymph node visualization.
J Nucl Med 1998; 39:25 (abst)
75. Ercan MT, Schneiderei M, Senekowitsch R.
Evaluation of ^{99m}Tc-dextran as a lymphoscintigraphic agent in rabbits.
Eur J Nucl Med 1985; 11: 80-84.
76. Unlu M, Ercan MT, Alanyali H.
Internal mammarial lymphoscintigraphy with SPECT after ultra-sound guided injection of ^{99m}Tc-dextran.
Nuklearmedizin 1990; 29: 35-39.
77. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP et al.
Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers.
Semin Nucl Med 1997; 27: 55-67.
78. Kramer EL, Sanger JJ.
Lymphoscintigraphy in 1987: selected aspects.
En : Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual 1987*.
New York: Raven; 1987: 233-267.
79. Krasnow AZ, Hellman RS.
Lymphoscintigraphy revisited: 1999.
En Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual 1999*.
Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 1999: 17-97.
80. Strand SE, Persson BRR.
Quantitative lymphoscintigraphy I: Basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits.
J Nucl Med 1979; 20: 1038-1046.
81. Bergqvist L, Strand SE, Persson BRR.
Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents.
Semin Nucl Med 1983; 13: 9-19.
82. Vázquez A. Piera C.
Coloides en linfogammagrafia: aplicación al ganglio centinela.
Rev Esp Med Nucl 1999; 18: 457-464.
83. Fisher B, Redmond C, Fisher ER.
The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology -an overview of findings.
Cancer 1980; 46: 1009-1025.
84. Cabañas RM.
An approach for the treatment of penile carcinoma.
Cancer 1977; 39: 456-466.
85. Sherman AI, Ter-Pogossian M.
Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection.
Cancer 1953; 6: 1238-1240.
86. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV.
The clinical use of radioactive phosphorous in the surgery of brain tumors.
Ann Surg 1949; 136: 643-651.

87. Weinberg JA, Greaney EM.
Identification of regional lymph nodes by means of vital staining dye during surgery of gastric cancer.
Surg Gynecol Obstet 1950; 90: 561-567.
88. Alex JC, Krag DN.
Gamma probe guided localization of lymph nodes.
Surg Oncol 1993; 2: 137-143.
89. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN.
Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma.
Surg Oncol 1993; 2: 303-308.
90. Reintgen D, Cruse WC, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F et al.
The orderly progression of melanoma nodal metastases.
Ann Surg 1994; 220: 759-767.
91. Pijpers R, Collet GJ, Meijer SJ, Hoekstra OS.
The impact of dynamic lymphoscintigraphy and the gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma.
Eur J Nucl Med 1995; 22: 1238-1241.
92. Van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuesta MA, Meijer SJ.
Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy.
Br J Surg 1994; 81: 1769-1770.
93. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, De Conti D et al.
Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma.
Ann Surg 1996; 223: 217-224.
94. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Muller SH, Liem IH, Hoefnagel CA, Rutgers EJ et al.
Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma.
J Nucl Med 1997; 38: 362-365.
95. Milliot G, Albertini J, Berman C, Heller R, Messina J, Glass F et al.
The tumor biology of melanoma nodal metastases.
Am Surg 1996; 62: 81-88.
96. Wells KE, Rapaport DP, Cruse WC, Payne W, Albertini J, Berman C et al.
Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck.
Plast Reconstr Surg 1997; 100: 591-594.
97. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJM, Muller SH et al.
Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: Gamma probe detection versus blue dye.
Ann Surg Oncol 1997; 4: 156-160.
98. Balch CM.
The role of elective lymph node dissection in melanoma: Rationale, Results and controversies.
J Clin Oncol 1988; 1: 163-172.
99. Slingluff jr CL, Stidham KR, Ricci WR, Stanley E, Seigler HR.
Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 682 patients.
Ann Surg 1994; 219: 120-130.
100. Parker SL, Tong TT, Bolden S, Wingo PA.

Cancer statistics, 1997.

CA Cancer J Clin 1997; 46: 5-27.

101. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW.
The incidence of malignant melanoma in the United States: Issues as we approach the 21st century.
J Am Acad Dermatol 1996; 34: 839-847.
102. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, Ross M.
Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma.
Ann Surg 1997; 225: 1-14.
103. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross M, Smith TJ, Bartolucci AA et al.
Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial.
Ann Surg Oncol 1996; 3: 446-452.
104. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ et al.
Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger.
Ann Surg 1996; 224: 255-266.
105. Coit DG, Brennan MF.
Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity.
Arch Surg 1989; 124: 162-166.
106. Stadelmann WK, Rapaport DP, Soong SJ, Reintgen DS, Buzaid AC, Balch CM.
Prognostic clinical and pathological features.
En: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, eds. *Cutaneous melanoma*.
St Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc. 1998: 12-35.
107. Reintgen DS.
The role of elective lymph node dissection in malignant melanoma: who should undergo this nodal staging procedure?
J Am Coll Surg 1999; 189: 224-232.
108. Cady B.
Prophylactic lymph node dissection in melanoma: Does it help?
J Clin Oncol 1988; 6: 2-4 (Editorial).
109. MacKie RM, Cascinelli N, Kirkwood JM, Ross MI, Santinami M, McCarthy WH.
Clinical management of melanoma.
Milan, Italy: WHO melanoma programme 1996.
110. 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
111. Ross MI.
Lymphatic mapping and sentinel node biopsy for early stage melanoma: How we do it at the M.D. Anderson Cancer Center.
J Surg Oncol 1997; 66: 273-276.
112. Nathanson SD, Anaya P, Karvelis KC, Eck L, Havstad S.
Sentinel lymph node uptake of two different technetium-labeled radiocolloids.

113. McCarthy WH, Thompson JF, Uren RF.
Invited Commentary.
Arch Surg 1995; 130: 659-660.
114. Krag DN, Meijer S, Weaver DL, Laggie BW, Harlow SP, Tanabe KK et al.
Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma.
Arch Surg 1995; 130: 654-658.
115. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, Nieweg O.
Aportación de la Medicina Nuclear al estudio del drenaje linfático y la
identificación del ganglio centinela en oncología.
Rev Esp Med Nucl 1999; 18: 111-121.
116. Taylor A, Murray D, Herda S, Vansant J, Alazraki N.
Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes.
Clin Nucl Med 1996; 21: 755-758.
117. Berman CG, Choi J, Hersh MR, Clark RA.
Melanoma lymphoscintigraphy and lymphatic mapping.
Semin Nucl Med 2000; 30: 49-55.
118. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, Shaw HM, Quinn MJ, O'Brien CJ et al.
Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph nodes in patients with melanoma.
Melanoma Res 1994; 4: 395-399.
119. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH.
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: 1435-1440.
120. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K,
Shaw HM et al.
Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanomas
using Lymphoscintigraphy.
Am J Surg 1995; 170: 461-466.
121. Keshtgar MRS, Ell PJ.
Sentinel lymph node detection and imaging.
Eur J Nucl Med 1999; 26: 57-67.
122. Gennari R, Bartolomei M, Testori A, Zurrada S, Stoldt S, Audisio A et al.
Sentinel node localization in primary melanoma: Preoperative dynamic
lymphoscintigraphy, intraoperative gammaprobe and vital dye guidance.
Surgery 2000; 127: 19-25.
123. 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: 757-761.
124. Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, Alastrué A, Bigatà X.
La linfogammagrafía en el estudio de los patrones de drenaje linfático en los
pacientes con melanoma.
Med Clin (Barc) 1999; 113: 281-284.
125. Jansen L, Koops HS, Nieweg OE, Doting MHE, Kapteijn BAE, Balm AJM et al.

- Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region.
Head Neck 2000; 22: 27-33.
126. Wells KE, Stadelmann WK, Rapaport DP, Hamlin R, Cruse CW, Reintgen D.
Parotid selective lymphadenectomy in malignant melanoma.
Ann Plast Surg 1999; 43: 1-6.
127. Olilla DW, Foshag LJ, Essner R, Stern SL, Morton DL.
Parotid region lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for cutaneous melanoma.
Ann Surg Oncol 1998; 6: 150-154.
128. Norman J, Cruse W, Espinosa C, Cox C, Berman C, Clark R, Saba H et al.
Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma.
Am J Surg 1991; 162: 432-437.
129. Bartolomei M, Gennari R, De Cicco C, Grana G, Trifiro L, Bodel P et al.
Sentinel node biopsy before and after wide excision of primary cutaneous melanoma.
Eur J Nucl Med 2000; 27: 1143 (abstract).
130. Hoefnagel CA.
Role of nuclear medicine in melanoma.
Eur J Nucl Med 1998; 25: 1567-1574.
131. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Shaw HM, McCarthy WH.
Lymphatic drainage from peri-umbilical skin to internal mammary nodes.
Clin Nucl Med 1995; 20: 254-255.
132. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF.
Lymphatic drainage from the skin of the back to intra-abdominal lymph nodes in melanoma patients.
Ann Surg Oncol 1998; 5: 384-386.
133. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, Quinn MJ, O'Brien C, Shaw HM et al.
Lymphatic drainage to triangular intermuscular space lymph nodes in melanoma of the back.
J Nucl Med 1996; 37: 964-966.
134. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles R.
Interval nodes, lymphatic lakes and accurate sentinel node identification.
Clin Nucl Med 2000; 234-236.
135. Bostick PJ, AE Giuliano.
Vital dyes in sentinel node localization.
Semin Nucl Med 2000; 30: 18-24.
136. Bostick P, Essner R, Glass E, Kelley M, Sarantou T, Foshag LJ et al.
Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins.
Arch Surg 1999; 134: 43-49.
137. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran AJ.
Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy of early stage Melanoma of head and neck.
J Clin Oncol 1993; 11: 1751-1756.

138. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA.
Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma.
Ann Surg Oncol 2000; 7: 361-366.
139. Fernández A, Vidal-Sicart S.
El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma.
Rev Esp Med Nucl 2000; 19: 371-387.
140. Ross MI, Reintgen D, Balch CM.
Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma.
Semin Surg Oncol 1993; 9: 219-223.
141. Martin RC, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM et al.
Practical guidelines for optimal gammaprobe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study.
Surgery 2000; 128: 139-144.
142. Porter GA, Ross MI, Berman RS, Sumner WE, Lee JE, Mansfield PS et al.
How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma?
Surgery 2000; 128: 306-311.
143. Cochran AJ.
The pathologist's role in sentinel lymph node evaluation.
Semin Nucl Med 2000; 30: 11-17.
144. Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJLM.
Pathological examination of sentinel lymph nodes.
Eur J Nucl Med 1999; 26 (Suppl): S43-S49.
145. van der Velde-Zimmermann D, Roijers JF, Brouwens-Rombouts A, de Weger RA, de Graaf PW, Tilanus MGJ et al.
Molecular test for the detection of tumor cells in blood and sentinel nodes of melanoma patients.
Am J Pathol 1996; 149: 759-764.
146. Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H, Maczey E, Kroeber S, Sotlar K et al.
Lymph node micrometastases of cutaneous melanoma: increased sensitivity of molecular diagnosis in comparison to immunochemistry.
Int J Cancer 1998; 79: 318-323.
147. Foster RS.
The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer.
Surg Oncol Clin North Am 1996; 5: 79-104.
148. Calabro A, Singletary SE, Balch CM.
Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases.
Arch Surg 1989; 124: 1051-1055.
149. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ et al.
Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma.
J Clin Oncol 1998; 16: 2253-2260.
150. Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R.

Detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y sonda detectora intraoperatoria en pacientes con melanoma maligno.

Med Clin (Barc) 1999; 112: 681-684.

151. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI.
Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma.
Ann Surg Oncol 2000; 7: 160-165.
152. Fortner JG, Woodruff J, Schottenfeld D, Maclean B.
Biostatistical basis of elective node dissection for malignant melanoma.
Ann Surg 1977; 186: 101-103.
153. Day CL, Sober AJ, Lew RA, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Kopf AW et al.
Malignant melanoma patients with positive nodes and relatively good prognoses: microstaging retains prognostic significance in clinical stage I melanoma patients with metastases to regional nodes.
Cancer 1981; 47: 955-962.
154. Cochran AJ, Lana AMA, Wen DR.
Histomorphometry in the assessment of prognosis in stage II malignant melanoma.
Am J Surg Pathol 1989; 13: 600-604.
155. O'Doherty M, Nunan TO.
Sentinel node in malignant melanoma.
Nucl Med Commun 2000; 20: 305-306.
156. Borgstein PJ, Meijer S.
Historical perspective of lymphatic tumor spread and the emergence of the sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 85-89.

INDEX

1. INTRODUCCIÓ

1.1 HISTORIA I EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA

1.2 ETIOLOGIA I FACTORS DE RISC

1.2.1 Etiologia

1.2.2 Factors de risc

1.2.3 Lesions precursors del melanoma cutani

1.3 CLASSIFICACIONS

1.3.1 Tipus de melanomes

1.3.2 Nivells d'invasió de Clark

1.3.3 Grau de Profunditat de Breslow

1.3.4 Estadis clinico-patològics

1.4 TRACTAMENT DEL MELANOMA

1.4.1 Tractament del melanoma primitiu

1.4.2 Tractament de les metàstasis regionals

1.4.3 Tractament de les metàstasis a distància

1.5 PROTOCOL ASSISTENCIAL DE L'HOSPITAL CLÍNIC

1.5.1 Procés diagnòstic

1.5.2 Tractament

1.5.3 Seguiment dels pacients

1.6 EL GANGLI SENTINELLA

1.6.1 Característiques anatòmiques i fisiològiques del sistema limfàtic

1.6.2 Cinètica de les cèl.lules tumorals

1.6.3 Funció dels ganglis limfàtics

1.6.4 Tècniques d'imatge

Radiologia

Medicina Nuclear

1.6.5 El concepte de gangli sentinella

2. HIPOTESI I OBJECTIUS

2.1 JUSTIFICACIO DE LA TESI

2.2 HIPOTESI

2.3 OBJECTIUS

3. MATERIAL I METODE

3.1 POBLACIO ESTUDIADA

3.1.1 Generalitats

Criteris d'inclusió

Criteris d'exclusió

Interrupció de l'exploració gammagràfica

Seguiment

3.1.2 Grups de pacients

Grup de validació

Grup d'aplicació

3.2 LIMFOGAMMAGRAFIA

3.2.1 Administració del radiotraçador

3.2.2 Adquisició de les imatges gammagràfiques

3.3 SONDA DETECTORA

3.4 CIRURGIA

3.5 ESTUDI HISTOLOGIC

3.6 VALORACIO DELS RESULTATS

4. RESULTATS

4.1 GRUP DE VALIDACIO

4.1.1 Grup A (Estadi I/II)

Limfogammagrafia

Cirurgia

Anatomia Patològica

4.1.2 Grup B (Estadi III)

Limfogammagrafia

Cirurgia

Anatomia Patològica

4.1.3 Resum de dades

Limfogramgrafia

Cirurgia

Anatomia Patològica

4.2 GRUP D'APLICACIO

Limfogramgrafia

Cirurgia

Anatomia Patològica

Seguiment

4.3 RESULTATS GLOBALS

5. DISCUSSIO

5.1 LIMFOGAMMAGRAFIA

5.1.1 Radiotraçadors

5.1.2 Tècnica d'imatge

5.1.3 Artefactes i errors

5.2 CIRURGIA

5.2.1 Colorants

5.2.2 Tècnica quirúrgica amb sonda detectora

5.3 ANATOMIA PATOLOGICA

5.3.1 Secció congelada

5.3.2. Tinció amb Hematoxilina-Eosina

5.3.3. Immunohistoquímica

5.3.4 Anàlisis molecular (PCR)

5. 4. IMPACTE CLINIC

6. CONCLUSIONS

7. BIBLIOGRAFIA