

## **APLICACIÓN DE LA MEDICINA NUCLEAR EN MELANOMA. DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.**

**Dr. Jose Antonio Trujillo.**

### **INTRODUCCIÓN.**

El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos de la piel, mucosas y en las células pigmentadas del globo ocular. Dentro de las neoplasias malignas es la que más rápidamente ha crecido en el hemisferio occidental, con un riesgo poblacional que se duplica cada 10-15 años y una tasa de mortalidad que ha ido incrementándose continuamente.

En Sudamérica, la mayoría de los casos de melanoma se registran en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay (73.7% de los casos) con tasas de incidencia anuales mayores de 4,2 casos por cada 100.000 habitantes, una de las más altas del mundo.

En Europa, la incidencia anual es de 9 por cada 100.000 habitantes variando según la latitud pues en los países mediterráneos es de 3 a 5 casos por cada 100.000 habitantes y en los países nórdicos es de 12 a 17 casos por cada 100.000 habitantes. La mortalidad es de 2 a 3 casos por cada 100.000 habitantes.

Este incremento significativo de la enfermedad, ha llevado a la búsqueda de métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento más eficaces.

Las características de presentación del melanoma, también han variado en los últimos años, habiendo aumentado las localizaciones tronculares sobre todo en el hombre. También han aumentado las formas pequeñas y poco invasoras gracias al diagnóstico precoz.

Es un hecho conocido que la presencia o ausencia de metástasis ganglionares regionales constituye el factor pronóstico independiente más importante de la enfermedad. (4,5), estimándose una reducción de hasta 50% en la supervivencia a 5 años en pacientes que presentan metástasis en los ganglios regionales. Es por eso que la identificación de pacientes con metástasis ganglionares confirmadas, permite una selección racional de los que se beneficiarán con tratamiento adyuvante. La necesidad de un proceso selectivo de linfadenectomía es entonces un aspecto de gran relevancia clínica.

### **GANGLIO CENTINELA (GC)**

El ganglio centinela es el primer ganglio (o ganglios) que recibe el flujo linfático aferente desde el tumor primario.

La técnica de detección y biopsia selectiva del ganglio centinela es especialmente útil en melanomas malignos cutáneos hasta estadio II (pacientes con riesgo intermedio de metástasis). Las vías de drenaje linfático y el ganglio centinela deben localizarse antes de la cirugía para tener una mayor certeza en la localización del ganglio en el acto quirúrgico.

Morton y cols. Fueron los primeros en demostrar que la biopsia del GC representa una alternativa válida a la ofrecida por la linfadenectomía electiva. El método empleado por estos autores consistía en el mapeo linfático intraoperatorio mediante inyección de colorante azul vital por vía intradérmica perilesional y biopsia del ganglio que primero se tiñe. Si el ganglio resulta negativo, la incidencia de metástasis en el resto de los ganglios regionales es estimada en 1-2%. El método

de detección del GC con colorantes no siempre da buenos resultados. En ocasiones, el colorante no difunde suficientemente, en otras, no se tiñe adecuadamente el ganglio. Esta técnica del colorante azul, muestra una detección del GC en el 87% de los casos.

Estos datos, hicieron que progresivamente la técnica de detección del GC se fuera modificando y el colorante se sustituyera gradualmente por los radiofármacos, lo que mejoró notablemente la sensibilidad y la especificidad de la técnica. Actualmente, muchos grupos de trabajo utilizan la técnica combinada (azul y radiofármaco) lo que ha elevado la detección del GC al 99%.

La inyección de radiotrazadores por vía intradérmica alrededor de la lesión primaria para determinar el grupo ganglionar en riesgo de metástasis fue la base de la linfogammagrafía (LGG) descrita a finales de la década de los 70. La LGG, permitía guiar a los cirujanos para que realizaran las linfadenectomías profilácticas. Actualmente la LGG se realiza generalmente mediante la inyección perilesional de trazadores coloidales marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . El método resulta de gran utilidad clínica ya que permite identificar con certeza grupos ganglionares que se encuentran en territorios de drenaje anatómicamente impredecibles en lesiones ubicadas fundamentalmente en tronco y cabeza y cuello, así como la topografía y número de GC.

Por otra parte, la LGG permite la identificación de de ganglios “en tránsito”, los cuales se ubican a lo largo de los vasos linfáticos, entre la lesión primaria y los grupos ganglionares reconocidos. Estos ganglios, son considerados también centinelas, y solo la LGG los puede identificar.

## **PROCEDIMIENTO**

Cada grupo de trabajo que se inicie en la realización de la técnica de detección y biopsia selectiva del GC aplicado a melanoma maligno, debe basarse en su propia experiencia, eligiendo el método que le resulte más accesible y aplicable en el medio en que desarrolla su trabajo, aunque en general, los protocolos de trabajo en la actualidad son bastante similares en todos los países.

## **RADIOFARMACO Y ADMINISTRACION:**

El radiofármaco ideal debe presentar las siguientes características:

- Mínima retención en el punto de administración
- Adecuado tamaño de la partícula, que permita su entrada y difusión a través del sistema linfático.
- Que logre una máxima acumulación en el GC.
- Una distribución mínima o nula en los ganglios linfáticos secundarios.

Alex y Krag introdujeron en 1993 la utilización de radiofármacos para la biopsia del GC (sustancias coloidales o mezclas cuyas partículas son neutras o biológicamente inertes). Estos coloides son marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . Este metal formará el núcleo de la mezcla, a veces ligado a otro metal (Renio o Antimonio) o bien en sulfuro de Tecnecio únicamente.

Entre los radiofármacos más utilizados se encuentran el  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide de albúmina, el  $^{99m}\text{Tc}$ -azufre coloidal filtrado y el  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfuro de antimonio. Hay que tener en cuenta que para cada coloide no existe un diámetro constante de partículas, sino que se observa un rango de diámetros alrededor de un valor medio. Esto ha dado lugar a distintas familias de compuestos en función del tamaño de la partícula.

- Pequeños nanocoloides, con diámetros entre 2-20 nm, que incluyen compuestos tecneciados de ceroalbúmina humana, dextrano o trisulfuro de antimonio, que in vivo muestran una gran facilidad de difusión, con visualización rápida de canales venosos y linfáticos, y aparición de numerosos ganglios de drenaje.
- Coloides de tamaño intermedio entre 5-80 nm, que incluye la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal, y sulfuro de renio, que muestran menor penetración sistémica y buena delimitación de ganglios de drenaje.
- Coloides con tamaño de partícula por encima de 100 nm, como el sulfuro coloidal (100-400nm).

La actividad utilizada por la mayoría de los autores está comprendida entre 100-600 microcuries (3,7-22,2Bq) en cuatro inyecciones con un volumen de 0,1-0,2 ml, via intradérmica, por la gran abundancia de ganglios linfáticos del tejido dérmico, en cuatro puntos equidistantes alrededor de la lesión cutánea o cicatriz de extirpación previa. Se recomienda realizar la administración del trazador lo más próximo posible al área cicatricial pero no dentro de la propia cicatriz, ya que las alteraciones del drenaje linfático aquí son importantes.



#### **LINFOGAMMAGRAFIA PREQUIRURGICA:**

Como señalamos anteriormente, es aconsejable la realización de la linfogammagrafía previa para conocer con exactitud la localización del GC. Los parámetros recomendados en pacientes con Melanomas Cutáneos son:

- Gammacámara con colimador de propósitos generales de baja energía y alta resolución, con un campo amplio. Se seleccionará una ventana para la detección de una energía de 140 KeV, con un rango de 15-20%.
- Se obtendrán imágenes dinámicas (20-30 imágenes de 30 a 60 seg) con una matriz de 128 x 128. El tiempo de difusión del radiofármaco es muy rápido, de ahí que desde la administración se deberán realizar imágenes dinámicas.
- Se obtendrán imágenes estáticas en diversas proyecciones según el área de interés, con una matriz de 128 x 128 y con un tiempo no inferior a 180 seg por imagen. Las imágenes estáticas se pueden realizar a partir de 20 min tras la administración del radiofármaco.

A partir de las diferentes imágenes obtenidas, se interpretan los focos de captación del radiofármaco en las diferentes áreas del drenaje linfático, así como los trayectos linfáticos.

### SONDA DE DETECCION INTRAQUIRURGICA:

Existen disponibles en el mercado diferentes equipos de detección intraoperatoria de GC. Todos ellos constan del correspondiente sistema de detección de rayos gamma equipados con una sonda que presenta una óptima sensibilidad, de pequeñas dimensiones que nos permite la cirugía radioguiada y la localización precisa del tejido marcado.



#### **DETECCION INTRAOPERATORIA:**

Para la intervención quirúrgica, la sonda será esterilizada de manera adecuada y será manejada por el Médico Nuclear. En primer lugar, y antes de la incisión, se llevará a cabo la localización dirigida por la sonda de la máxima densidad de cuentas, en superficie, del área ganglionar, marcando con tinta indeleble el punto exacto en que debe realizarse la incisión.

En un 10% de los casos el GC no es el que presenta la mayor actividad. En estos casos, la Linfogramagrafía previa y el marcado sobre piel bajo Gammacámara son de extrema utilidad. Tras la realización de la incisión se realiza la localización a través del tejido graso regional, dirigiendo al cirujano al lugar que ocupa el GC. Seguidamente se realiza el procedimiento quirúrgico, y una vez extirpado el ganglio se procede a la medición de la radioactividad de la pieza de biopsia y posterior rastreo del área ganglionar. Los ganglios que presentan cuentas mayores del 10-15% de la actividad que tiene el GC también se extirpan. La mayoría de los grupos de trabajo considera que el GC debe presentar un índice de actividad-fondo superior a 3 a 1 in vivo y de más de 10 a 1 ex vivo.

#### **DOSIMETRIA:**

La utilización de isótopos radioactivos en el rastreo intraoperatorio suscita lógicamente una necesidad de información sobre posibles riesgos radiológicos para el personal ocupacionalmente expuesto. El uso de dichos trazadores deberá someterse en cualquier caso a la legislación pertinente y a los protocolos de trabajo supervisados por los servicios de protección radiológica de cada centro.

#### **DOSIMETRIA EN TEJIDOS Y ORGANOS:**

<b>Tejido</b>	<b>Rad/mCi</b>	<b>mGy/37MBq</b>
<b>Pared Vesicular</b>	<b>0,053</b>	<b>0,53</b>
<b>Pared Estómago</b>	<b>0,250</b>	<b>2,50</b>
<b>Tiroides</b>	<b>0,130</b>	<b>1,30</b>
<b>Pared intestino grueso alta</b>	<b>0,069</b>	<b>0,69</b>
<b>Pared intestino grueso baja</b>	<b>0,061</b>	<b>0,61</b>
<b>Ovarios</b>	<b>0,022</b>	<b>0,22</b>
<b>Testículos</b>	<b>0,009</b>	<b>0,09</b>
<b>Médula ósea</b>	<b>0,009</b>	<b>0,09</b>
<b>Cerebro</b>	<b>0,014</b>	<b>0,14</b>
<b>Cuerpo total</b>	<b>0,014</b>	<b>0,14</b>

## **ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO:**

**La realización del análisis histopatológico mediante cortes seriados con Hematoxilina- Eosina e inmunohistoquímica (IHQ) con los anticuerpos S-100 y HMB-45 es fundamental en la estrategia de GC. Con estas técnicas se mejora la tasa de detección de micrometástasis, ya que el examen histológico habitual no es capaz de identificar un número importante de metástasis en el GC.**

## **CONCLUSIÓN**

**La utilización de la técnica para detección del ganglio centinela, ha mostrado un beneficio indudable en el manejo de los pacientes con melanoma maligno. Es muy conveniente que se creen los grupos multidisciplinarios (cirujano oncólogo, médico nuclear, patólogo) que sean capaces de cumplir con los requerimientos para llevar a cabo el procedimiento e introducir el método en la práctica clínica habitual.**