

X

**TEJIDOS
BLANDOS**

X1 Quiste pilonidal (quiste sacrococcígeo) [nuevo]

Dres. J. Defelitto y A. Cariello

X2 Sarcomas de partes blandas [nuevo]

Dres. J. M. Fernández Vila y N. A. Mezzadri

X3 Melanoma cutáneo [nuevo]

Dres. N. A. Mezzadri y J. M. Fernández Vila

QUISTE PILONIDAL (QUISTE SACROCOCCÍGEO)

Dres. J. Defelitto y A. Cariello

Conocida como la “enfermedad del Jeep” en la Segunda Guerra Mundial, 75.000 soldados de EE. UU. la padecieron entre 1941-1945. Fue descrita por primera vez por Herbert Mayo en el año 1833, como un absceso quístico con pelos. Hodge, en 1880, lo denominó “pilonidal” (nido de pelos).

Se ubica en la línea interglútea cerca del coxis. Afecta de preferencia a jóvenes masculinos con edades entre 15-27 años, sobre todo en pacientes obesos con surco interglúteo profundo que facilita el roce, la humedad y finalmente la penetración pilosa.



Hasta principios del siglo XX se la consideraba como una enfermedad congénita, pero la teoría del “Jeep” cambió el concepto hacia la que afirmaba que la lesión se producía por traumatismo constante, con lo cual el pelo penetraba la piel de afuera hacia adentro, produciendo un tejido de granulación, con un epitelio escamoso estratificado en una

cavidad que no contiene glándulas ni folículos pilosos. Esta cavidad puede presentar un trayecto fistuloso.

El pensamiento actual es que esta es una lesión adquirida como consecuencia de que los pelos externos penetren en la piel de la zona interglútea[6].

A todo esto se asocia la frecuente recurrencia de la enfermedad[2]. El término “quiste”, que generalmente se utiliza en este caso, es en realidad un nombre inapropiado ya que los quistes verdaderos tienen un revestimiento celular, característica que falta en la gran mayoría de los casos de enfermedad pilonidal[Wikipedia].

Se puede presentar en forma asintomática o como un proceso agudo, con dolor espontáneo y consistencia firme o fluctuante a la palpación: cuando se abscesa aparece la secreción purulenta, en forma de “absceso pilonidal” o bien como una afección crónica con periodos de supuración continua purulenta con aparición de varios orificios: “fístula pilonidal”.

Si el proceso se repite, el foco se puede extender, formando una madriguera con varios trayectos y bocas fistulosas.



Presentación aguda[1]



Orificios fistulosos múltiples en recidivas[1]

El diagnóstico es clínico, pero se puede realizar radiografía simple sacrococigea de frente y perfil, que puede demostrar osteólisis, espina bífida, cuerpos extraños.

La ecografía es de mayor valor ya que determina el tamaño, contenido, trayectos fistulosos, colecciones y formaciones sólidas. En menores de 6 meses da buen acceso al canal medular y permite el diagnóstico diferencial con el sinus presacro y evita errores graves en el tratamiento.

La TAC o RNM se emplean en casos de dudas diagnósticas o necesidad de diagnóstico diferencial.

Se sabe que cualquier lesión de la línea media, puede asociarse a malformaciones del tubo neural, por lo que cualquier lesión ectodérmica que se ubique en la línea media de la cabeza al coxis, se puede asociar a médula anclada o fístulas que comuniquen la piel con el tubo neural que pueden ser causa de meningitis a repetición.

Además debe diferenciarse de fístula perianal, hidrosadenitis y quiste dermoide.

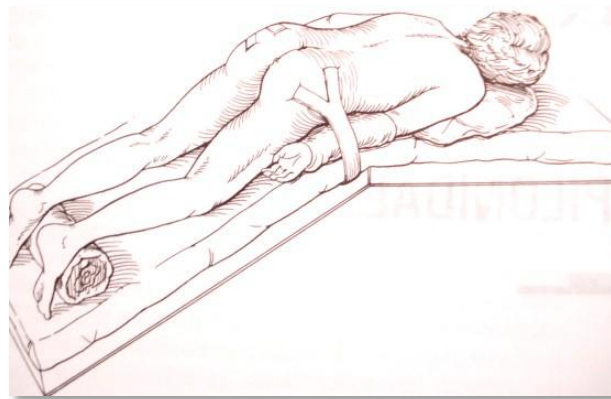
La complicación más frecuente es la recidiva, puede en algunos casos presentar una infección diseminada y es rara la transformación en carcinomas escamosos y verrugosos.

Tratamiento

Existe tal cantidad de procedimientos y variantes de cada técnica, que es muy difícil comparar los resultados[2].

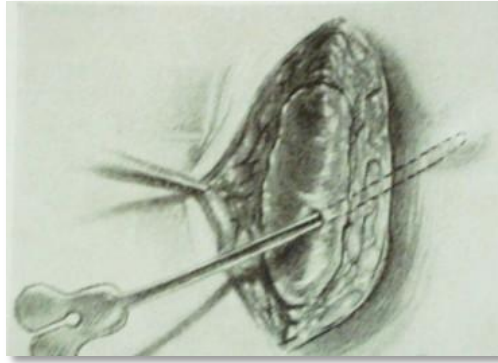
Es necesario realizar un amplio rasurado de la región; de ser posible una depilación con láser, que facilita también el manejo en el postoperatorio por su duración. Además, es importante la higiene y mantener la zona seca con secador de cabello para evitar la humedad.

Se prefiere colocar al paciente boca abajo, en posición de navaja sevillana (quebrando la camilla a nivel de la cadera), con una almohadilla en el pubis para elevar la región sacrococcígea y distendemos la zona operatoria, separando los glúteos con tela adhesiva que se fijan a la camilla en ambos lados.



En la urgencia, los abscesos se resuelven con drenaje amplio de la cavidad infectada y antibióticos.

Cuando el paciente es tratado no en situación de urgencia, el manejo es más definitivo, dado que se dan las condiciones para poder extirpar el máximo de tejido comprometido, junto con los trayectos fistulosos asociados, y así prevenir que la enfermedad regrese.



Pese a esto existe un porcentaje variable en que esta patología reaparece, dado por trayectos fistulosos profundos o alejados del centro, que se reactivan posteriormente. La cirugía destinada a corregir este problema es variada, existiendo distintas técnicas según sea el tamaño del quiste, si se trata de un primer episodio o si ha tenido varios episodios agudos o peor aun si ha tenido intervenciones previas. En estos últimos casos debe realizarse una resección amplia, quedando en algunas ocasiones la herida abierta. En otros casos es posible cerrarla mediante procedimientos de cirugía plástica, llamados colgajos, algunos de los cuales son simples y otros complejos.

Según Thompson y col.[6], ampliar los procedimientos de escisión quirúrgica ya no tiene una base racional. En una revisión exhaustiva de la literatura sobre la enfermedad pilonidal se llevó a cabo una búsqueda en MEDLINE de todos los artículos de la enfermedad desde 1980 hasta el 2010, para determinar la etiología y los resultados de los tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos. Se concluyó que la simple eliminación de pozos de piel de la línea media, la causa primaria de la enfermedad pilonidal, con drenaje del absceso lateral del seno, es eficaz en la mayoría de los casos. Pacientes hirsutos con enfermedad extensa y profunda hendiduras del surco, o con enfermedad recurrente y cicatriz de las heridas en línea media, también puede requerir el aplanamiento del surco con el cierre de la piel fuera de la línea media.

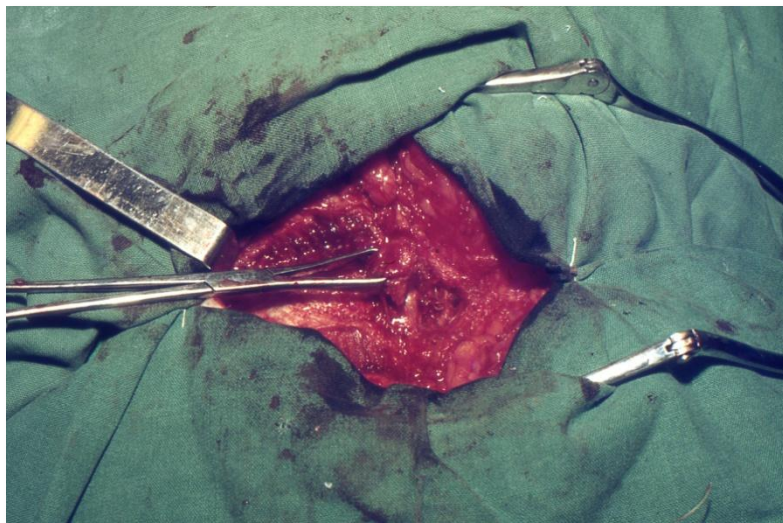
En el tratamiento quirúrgico del quiste pilonidal se distinguen:

Técnicas abiertas: que se caracterizan por un prolongado tiempo de cicatrización con una recidiva no despreciable, por lo que debieran plantearse sólo como una alternativa en los casos de abscesos o celulitis local.



Resección y cierre por segunda[5]

La tasa de recurrencia de esta intervención es muy alta debido a las infecciones secundarias, por ello lo mejor es resecar lo más posible y dejar que el lecho cicatrice por segunda intención, lo que requiere curaciones frecuentes por periodos prolongados, largo tiempo de cicatrización (entre 50 y 140 días) e incapacidad laboral significativa[2].



Se asocia resección del coxis por osteolisis del mismo

En algunos casos la marzupialización es el tratamiento definitivo, porque la cicatrización por segunda intención deja exteriorizados todos los elementos ajenos al plano celular subcutáneo, eliminando por completo el nicho y por lo tanto, las posibilidades de recurrencia. Consiste en el destechamiento del quiste luego de lo cual

se efectúa una sutura de la piel a los bordes de la cavidad quística para reducir la superficie cruenta que se deja para cicatrización con tejido de granulación.



En la literatura esta técnica se ha confundido con la técnica de McFee, que realiza una resección radical de la lesión hasta la aponeurosis, reduciendo la cavidad con puntos que llevan la piel hasta la aponeurosis (técnica semiabierta), lo que habitualmente provoca tensión en las suturas.

La técnica de la marzupialización tiene un tiempo de cicatrización intermedio con promedios de 30 días, que ocasionalmente puede prolongarse por 5 a 6 meses, tiene una baja morbilidad operatoria y una hospitalización acortada de un día[2].

En casos de recidivas frecuentes y fistulas, efectuar una resección completa del lecho del quiste y de los trayectos fistulosos, para lo cual se debe extraer una amplia zona de tejido celular subcutáneo alrededor de la estructura quística y seguir la disección hasta la aponeurosis retrosacra, porque puede haber *bolsillos* muy profundos y es indispensable que todos se resequen.

El trayecto fistuloso se puede marcar con azul de metileno, lo que permite disecarlo por completo ya que delimita el área afectada.

Técnicas cerradas: aseguran una cicatrización en un corto plazo al 90% de los pacientes, cifra susceptible de mejorar con técnicas simples que desplazan la cicatriz hacia lateral y disminuyen la profundidad del surco interglúteo, agregando las medidas básicas de higiene y rasurado de la zona.

El tiempo de hospitalización promedio es de 1,5 días, pero se mantiene una morbilidad, que incluye al hematoma, el seroma, la dehiscencia y la infección de la herida operatoria.

El tiempo de cicatrización es corto, entre 14 y 17 días, lo que ha sido demostrado en trabajos prospectivos y al azar, y la recidiva fluctúa entre 4 y 7% con un seguimiento entre 36 y 105 meses[2].



Resección y cierre primario con drenaje[5]

El problema de este tipo de intervención es la alta tasa de recurrencia debido al pliegue de piel que queda incluido en el cierre.

Para subsanar este problema se han desarrollado algunas técnicas quirúrgicas con el objetivo de eliminar el pliegue, mediante resección de toda la zona comprometida y avance en el colgajo lateral que se puede hacer en distintas formas.

Las técnicas plásticas de rotación de colgajo, sin duda, tienen un rol fundamental en el manejo del QP extenso, complejo con múltiples fístulas y/o recidivado.

Tiene como objetivo cubrir el defecto con tejido sano sin tensión en las suturas y, además, reducir uno de los factores condicionantes de la recidiva, a saber, la profundidad del surco intergluteo (colgajo de Limberg o Zetaplastia).

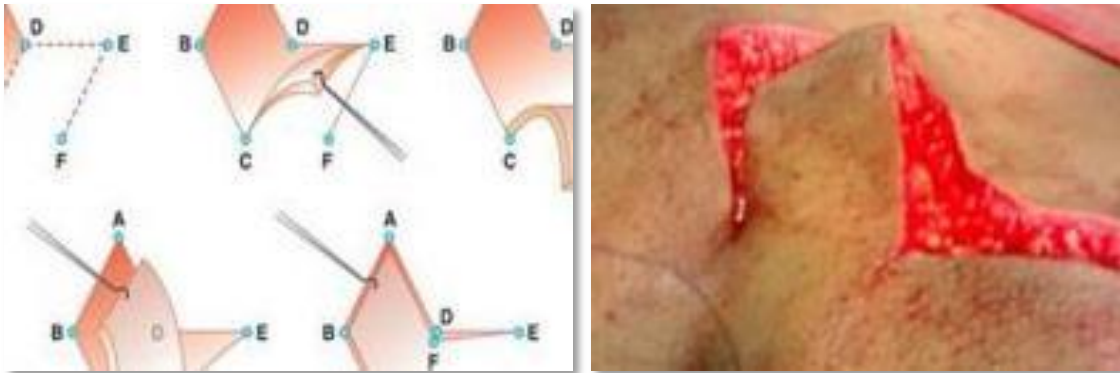
En un hospital de Ankara (Turquía)[5] se trataron 823 pacientes con escisión amplia de la lesión, divididos en 3 grupos, y fueron controlados hasta enero de 2010 a 767 del total (85 mujeres, 682 hombres).

- 1) Sutura primaria: mayor tasa de recurrencia ($p < 0,001$).

2) Marzupialización.

3) Flap romboide de Limberg: menor tasa en infección del sitio quirúrgico (4,7%).

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en retorno al trabajo, aunque menor entre la sutura primaria y la marzupialización.



Colgajo de Limberg[5]



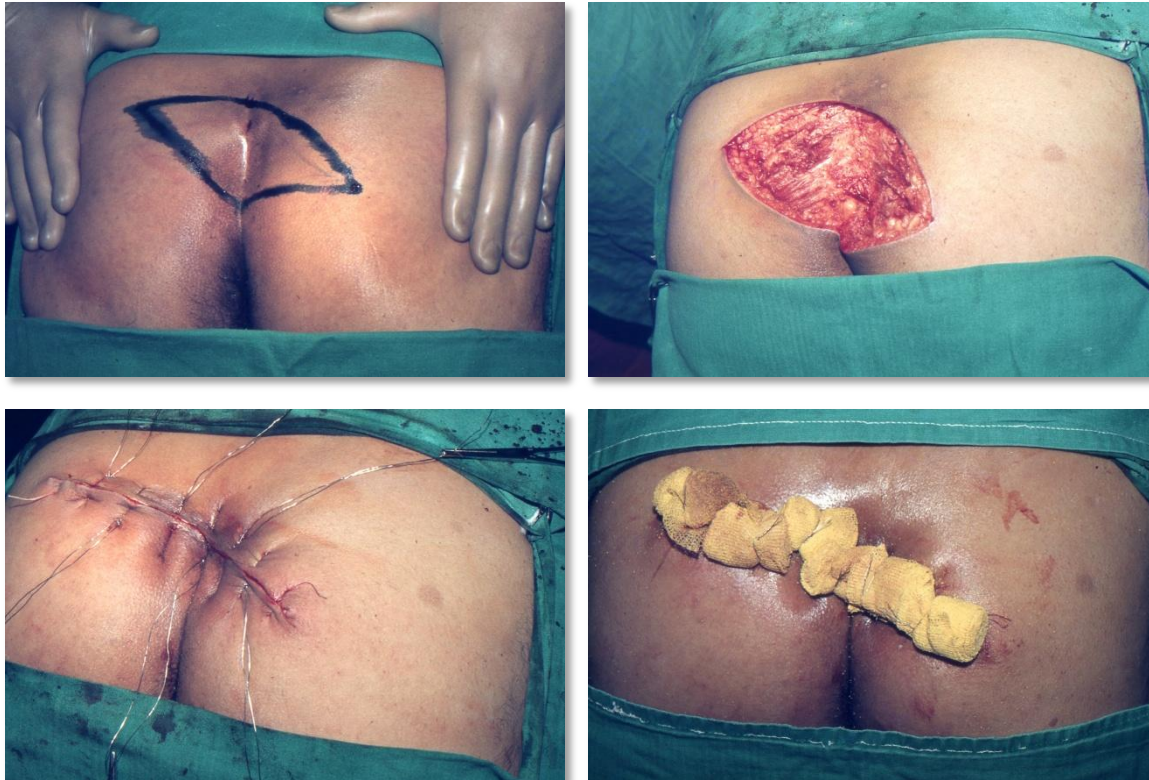
Resección amplia y colgajo en Z plastia (técnica que hemos empleado en recidivas, con buenos resultados)

Cuando la enfermedad se presenta en forma recurrente a pesar de aplicación de las técnicas descritas, se puede recurrir a colgajos musculo-cutáneos, que tienen mayor vitalidad e implican cirugías bastante más profundas.

Karydakís[2] propone una “resección asimétrica” dejando la cicatriz en posición lateral, aplanando el surco interglúteo y la localización medial de la cicatriz, causales de la recidiva.

Ello también explicaría por qué las fallas que ocurren luego de una resección con rotación de colgajos, se producen precisamente en el sitio en el cual uno de los brazos de la plastia cruza la línea media, habitualmente cerca del ano.

Resección amplia y borrado del surco, técnica de Alday



Se requiere de nuevos estudios prospectivos y controlados con un seguimiento prolongado que comparen distintas técnicas para evaluar la mejor alternativa en el tratamiento.

Bibliografía

- 1.- Astudillo J. "Quiste pilonidal" *Medwave* 2009; Agosto IX (8).
- 2.- Bannura Cumsille, C. "¿Cual es el tratamiento quirúrgico de elección de la enfermedad pilonidal sacrococcígea?" *Rev. Chilena de Cirugía* 2003; 55 (1): 92-96.
- 3.- Caestecker, J. de "Pilonidal disease" 2009; 24 Ago, Actualization.
- 4.- Lanigan, M. "Pilonidal cyst and sinus" 20 five years follow-up period 09; 6 Ago Actualizado.
- 5.- Osmanoglu, G. y Yetisir, F. "Limberg flap is better for the surgical treatment of pilonidal sinus. Result of 767 patients' series with an at least five years follow-up period" *Chirurgia (Bucur)* 2011; 106 (4): 491-4.
- 6.- Thompson MR, Senapati A., Cocina P. "Simple day- Case Surgery for pilonidal sinus disease" *Br. J. Surg.* 2011; 98 (2); 198-209.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Dres. J. M. Fernández Vila y N. A. Mezzadri

Introducción

Aunque el tejido de origen mesenquimático representa dos tercios del peso corporal, los sarcomas —tumores de origen mesenquimático— representan menos del 1% de los tumores sólidos del adulto. Los sarcomas comprenden una familia de más de 50 distintos subtipos histológicos y aunque comparten un comportamiento biológico único que los diferencia de los tumores epiteliales, cada sarcoma en particular puede diferir vastamente con otros de la misma familia. Esta diversidad hace difícil la evaluación y análisis de la epidemiología y etiología de los sarcomas.

Epidemiología

La base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos, informa una incidencia de los sarcomas de partes blandas de 9220 casos en pacientes adultos/año (2,5 a 3,5 casos/100.000 habitantes/año), con una tasa de mortalidad global de 30 a 50%.

La edad media de diagnóstico es la quinta década de la vida, con un 10% de pacientes diagnosticados antes de los 20 años. En cuanto a la relación hombre/mujer, la incidencia observada es de 3,7/100.000 hombres vs. 2,6/100.000 mujeres. En la población pediátrica la incidencia de los sarcomas de partes blandas es del 15% de todas las enfermedades malignas, siendo el rhabdomioma el subtipo más frecuente.

Los sarcomas de partes blandas se subdividen de acuerdo a su aparente línea de diferenciación, por ejemplo: liposarcoma (grasa), leiomiomas (músculo liso), rhabdomiomas (músculo estriado), fibrosarcoma (tejido conectivo), etc. El subtipo histológico puede ser determinante de un tratamiento específico. Los subtipos más frecuentes son el fibrohistiocitoma maligno y el leiomioma seguidos del liposarcoma, dermatofibrosarcoma y rhabdomioma.

El sitio de origen más frecuente son las extremidades (32% en las inferiores y 13% en las superiores), casi un tercio son retroperitoneales o intra-abdominales y aproximadamente un 6% en la zona de cabeza y cuello.

Etiología

La mayoría de los sarcomas de partes blandas son de etiología desconocida, sin embargo han sido identificados algunos factores etiológicos tanto ambientales como propios del huésped.

Factores ambientales

Exposición a radiación: se estima que aproximadamente 0,5 a 5,5% de los sarcomas son inducidos por radiación; siempre existe relación con la dosis administrada (riesgo muy bajo con dosis inferiores a 10 Gy); tiempo de latencia prolongado.

Exposición a químicos: PVC, thorostrast (usado en angiografías), arsénico inorgánico, esteroides anabólicos, etc.

Factores del huésped

Inmunosupresión, SIDA, trasplantados, irritación crónica de los tejidos (inflamación crónica, cuerpos extraños), alteraciones genéticas (síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatosis), etc.

Clasificación

La clasificación de los tumores de partes blandas se basa en los subtipos histológicos y en el grado tumoral. El grado tumoral es un factor importante (sino el más importante) como parámetro pronóstico en las neoplasias de partes blandas.

Grados histopatológicos de los tumores de partes blandas (NCI)

Parámetros histológicos:

- Tipo tumoral
- Necrosis
- Mitosis

Grados

- I: bien diferenciado
- II: <15% necrosis (mínima o ninguna)
- III: >15% necrosis (moderada o marcada)

Clasificación (NCI)

GRADO I

- Liposarcoma bien diferenciado
- Liposarcoma mixoide
- Dermatofibrosarcoma protuberans.

GRADO I-III

- Leiomiosarcoma^a
- Condrosarcoma
- Tumor maligno de vaina de nervio periférico^c
- Hemangiopericitoma^b
- Fibrosarcoma^a
- Condrosarcoma mixoide^d

GRADO II-III

- Liposarcoma de células redondas
- Fibrohistiocitoma maligno

- Sarcoma de células claras
- Angiosarcoma
- Sarcoma epitelioides
- Tumor maligno de células granulares
- Fibrosarcoma
- Sarcoma sinovial
- Rabdomiosarcoma
- Liposarcoma pleomórfico

GRADO III

- Sarcoma de Ewing
- Osteosarcoma
- Sarcoma alveolar de partes blandas
- Tumor maligno triton
- Condrosarcoma mesenquimal

^a Grado I, ausencia de necrosis, baja actividad mitótica (<6 mitosis/campo 10 aumentos).

^b Grado I, < 1 mitosis/campo 10 aumentos.

^c Grado I, apariencia de neurofibroma pero con mitosis (<6 mitosis/campo 10 aumentos).

^d Grado I, uniformemente hipocelular, mixoide, sin mitosis.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con sarcomas de partes blandas tienen alta tasa de recurrencias locales y mortalidad, por lo cual es crucial que el cirujano tratante entienda las opciones apropiadas de diagnóstico, estadificación y tratamiento.

La forma de presentación más común de un sarcoma de partes blandas es la tumoración indolora. En algunos pacientes con sarcomas retroperitoneales pueden observarse síntomas neurológicos: dolor, saciedad precoz o cuadros de obstrucción

intestinal. En las extremidades suelen localizarse proximalmente (cadera, hombro) y la combinación del rápido crecimiento con el aumento de consistencia y fijación a estructuras vecinas ayuda a la sospecha diagnóstica.

Diagnóstico

El uso de una biopsia pre-tratamiento es generalmente de mucha utilidad ya que el conocimiento de la histología y el grado tumoral ayuda a un planeamiento multidisciplinario del tratamiento, pero no siempre es necesario. La biopsia es mandatoria cuando el tumor impresiona comprometer estructuras críticas o cuando se considera alguna terapia neoadyuvante. También debe considerarse la biopsia ante imágenes sugestivas de secundarismo.

Aunque existen distintas opciones de biopsia, uno debiera utilizar el método menos invasivo y suficiente para obtener material definitivo para un informe de la histología y el grado tumoral. El sitio de la biopsia también es importante ya que el trayecto de la aguja de biopsia puede resultar en una recurrencia local de no ser resecado durante el tratamiento definitivo.

La recomendación es realizar la biopsia mediante una punción con aguja cilíndrica, la cual provee material adecuado para arribar al diagnóstico. Ante un eventual fracaso de la biopsia cilíndrica, como segunda opción está la biopsia quirúrgica incisional bien orientada para poder involucrar la cicatriz en el tratamiento definitivo.

Estadificación

Un paso esencial, una vez que el diagnóstico de sarcoma está hecho, es conocer la extensión local de la enfermedad, y la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

El examen físico provee una estimación del tamaño tumoral, la profundidad y la proximidad del tumor a las estructuras críticas como hueso, tendones, nervios y vasos sanguíneos.

En cuanto a los estudios por imágenes, la tomografía computada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) se han convertido en imprescindibles para la evaluación de los sarcomas. La RNM es más ventajosa para determinar la extensión de tumoraciones de

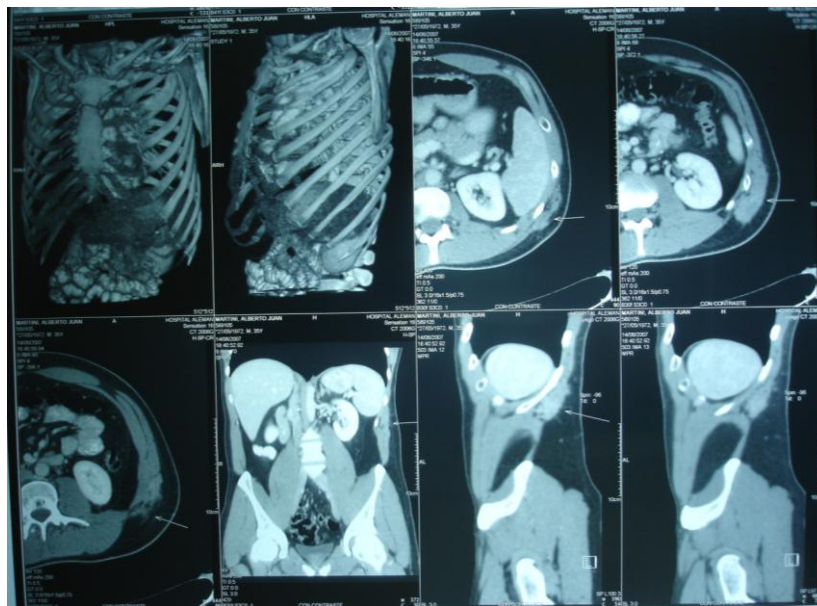
reciente descubrimiento y para el control post-tratamiento. La RNM también permite la caracterización del tumor, basado en su patrón de realce, ubicación y tipo de señal. La TC puede ser de utilidad en el diagnóstico inicial (cuando no pudo realizarse RNM) pero es más valiosa ante tumores óseos y ante procesos de mineralización/calcificación intratumorales (condrosarcomas).

Tomografía computada (TC)

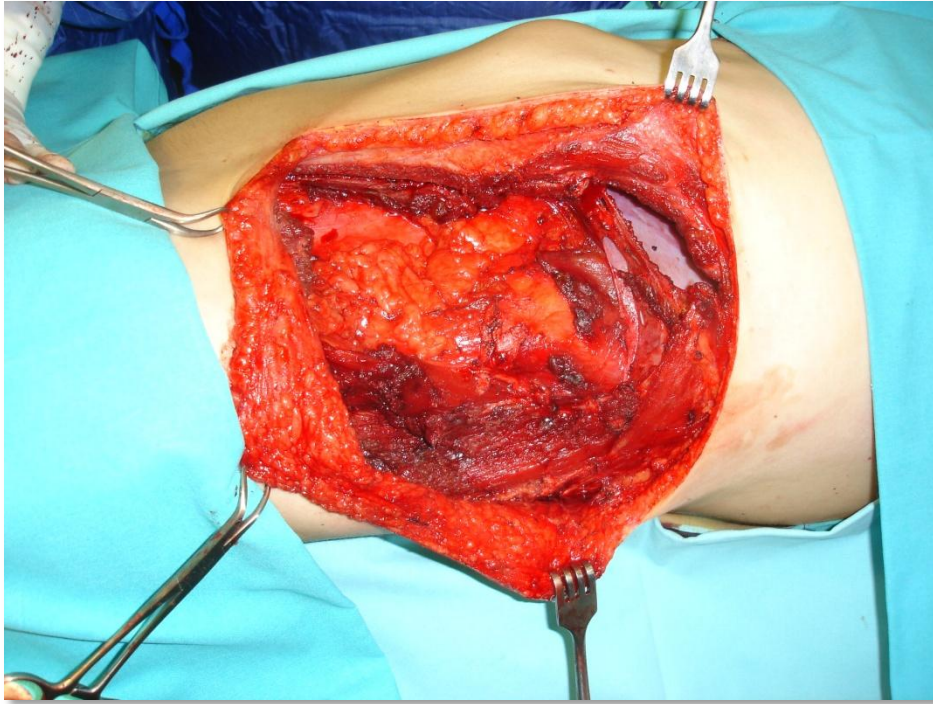
Es una técnica no invasiva que adquiere rápidamente las imágenes, lo cual reduce la necesidad de sedación, haciéndola especialmente útil en pacientes pediátricos y en pacientes en estado crítico. Es menos costosa que la RNM y puede reemplazarla en pacientes en los que esté contraindicada. Otra faceta atractiva de la TC es su evolución en la angiotomografía (AngioTC) con la posibilidad de delinear el tamaño tumoral, extensión y vascularización.

Las indicaciones de TC actuales son la evaluación inicial (ya que es el estudio más solicitado en ese momento de la historia de la enfermedad), la evaluación del hueso invadido por tumor/riesgo de fractura, la identificación de potenciales recurrencias y la enfermedad metastásica (principalmente pulmonar).

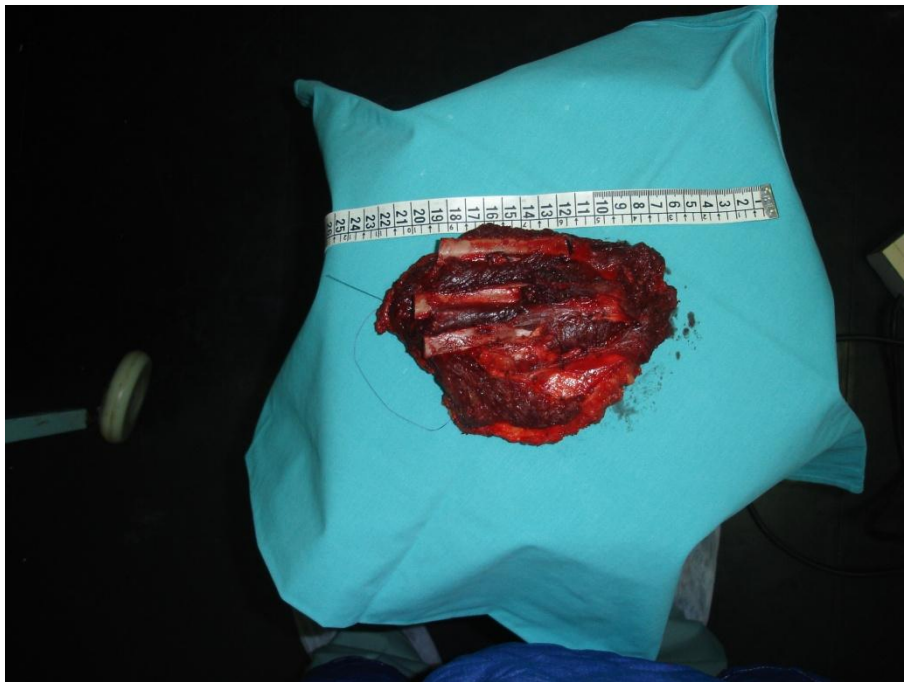
Las desventajas son la exposición a radiación, la necesidad de contraste endovenoso con el consiguiente riesgo de reacciones alérgicas o nefropatía por contraste, y su pobre resolución/contraste en comparación con la RNM.



Fibrosarcoma de parrilla costal (preoperatorio)



Lecho quirúrgico



Pieza operatoria

Resonancia nuclear magnética (RNM)

Es la imagen de elección para la estadificación locorregional de los tumores del sistema músculo-esquelético. La utilización de contraste endovenoso es de utilidad para

la evaluación de tumores de descubrimiento reciente y para el control post-tratamiento (por ejemplo, grado de necrosis post-neoadyuvancia).

La RNM tiene como ventajas su alta resolución/contraste, mayor sensibilidad en la evaluación de la médula ósea, y la falta de exposición a radiación. Es el estudio de elección para la detección de enfermedad residual o recurrente.

Por otra parte, como desventajas, el tiempo de adquisición de las imágenes es lento por cual puede requerir del complemento de una sedación anestesiológica. Las contraindicaciones absolutas de la RNM son la presencia de marcapasos, desfibrilador cardíaco, clips de aneurismas, clamps vasculares carotídeos, neuroestimuladores, bomba de infusión de insulina, aparatos implantables de infusión de drogas, implantes cocleares u otológicos o auditivos.

Técnicas avanzadas como la difusión y la espectroscopia están bajo investigación pudiéndose convertirse en parte fundamental en la rutina de evaluación de los sarcomas. Estas secuencias no necesitan de contraste endovenoso y podrían agregar especificidad a la RNM convencional (la especificidad de la RNM convencional es del 25 al 40% aproximadamente). Estudios preliminares han demostrado que las imágenes adquiridas con la técnica de difusión tienen el potencial de diferenciar entre tumores de partes blandas benignos y malignos.

Tomografía con emisión de positrones (PET)

Es considerado el estándar de oro en cuanto a estudios metabólicos y provee información tanto de la anatomía como así también del comportamiento tumoral. El trazador más comúnmente utilizado es la fluorina-18 fluorodeoxiglucosa (FDG). El valor estándar de captación (SUV) es una cuantificación de la actividad metabólica en la región de interés. Debido a que la hiperactividad metabólica es característica de los tumores malignos en comparación con los benignos, el PET es una herramienta útil para la sospecha de malignidad. Estas características hacen que este estudio sea de gran utilidad para la evaluación de necrosis tumoral post-neoadyuvancia. La literatura muestra una sensibilidad global del 66% con una especificidad del 96% para el diagnóstico de recurrencias tumorales. Otra ventaja del PET es como guía de las biopsias pre-tratamiento, ya que permite orientar la biopsia hacia el sitio tumoral de mayor actividad metabólica y por lo tanto más representativa.

Como punto débil el PET no cuenta con la gran resolución anatómica de la RNM, cuestión que ha mejorado con el complemento de cortes tomográficos (PET-TC) obteniéndose mayor seguridad en las imágenes comparado con ambas modalidades por separado.

Estadificación (American Joint Committee on Cancer)

Grados

- GX No puede ser evaluado
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pobremente diferenciado
- G4 Indiferenciado

Tumor primario

- TX No puede ser evaluado
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- T1 Tumor <5 cm en su dimensión máxima
 - T1a Tumor superficial
 - T1b Tumor profundo
- T2 Tumor > 5 cm en su dimensión máxima
 - T2a Tumor superficial
 - T2b Tumor profundo

Ganglios regionales

- NX No pueden ser evaluados
- N0 Sin metástasis ganglionares
- N1 Metástasis ganglionares

Metástasis a distancia

MX	No pueden ser evaluadas
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Estadios

Estadio I	G1-2	T1a, T1b, T2a, T2b	N0	M0
Estadio II	G3-4	T1a, T1b, T2a	N0	M0
Estadio III	G3-4	T2b	N0	M0
Estadio IV	Cualquier G	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento

Sarcomas de partes blandas de miembros

Cirugía

La resección quirúrgica con márgenes negativos es el tratamiento de primera elección para los sarcomas de extremidades. Históricamente, el control local exitoso se obtenía mediante la amputación del miembro. Aunque esta táctica proveía control local de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, las consecuencias funcionales y psicológicas eran significativas. Las estrategias contemporáneas para el manejo quirúrgico de los sarcomas de extremidades se han enfocado en resecciones funcionales con márgenes negativos y la adición de radioterapia cuando fuera necesario para optimizar el control local. En pacientes adecuados, el uso de cirugía limitada junto con radioterapia preserva la función sin sacrificar control local o supervivencia comparada con la amputación.

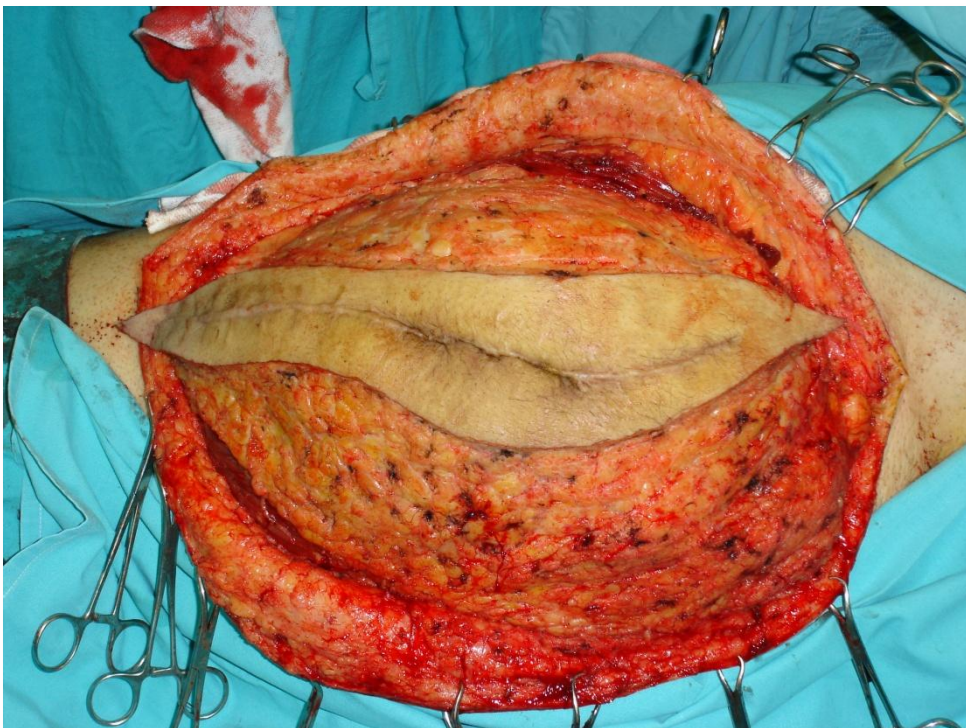
Debido a que la presencia de márgenes positivos micro o macroscópicos están asociados a evoluciones más tórpidas, incluyendo un significativo aumento del riesgo de recurrencia local, un planeamiento preoperatorio cuidadoso debe ser llevado a cabo. Para proveer un adecuado margen de resección de 1 a 2 cm, tanto la RNM como la TC tienen un rol principal en este planeamiento. Como antes mencionáramos, la RNM es de gran utilidad en determinar la extensión del tumor y su relación con estructuras neurovasculares, y la TC en cuanto al grado de invasión ósea.

Ciertos recaudos técnicos deben ser tenidos en cuenta al momento de la cirugía:

- debe incluirse en la resección el sitio de la toma de biopsia con márgenes amplios;
- los sarcomas de partes blandas impresionan estar contenidos por una cápsula bien definida, sin embargo, en la evaluación histológica pueden encontrarse focos de enfermedad microscópicos por fuera de esta “pseudocápsula”;
- la exteriorización de los drenajes a través de la piel deben realizarse cercanos a la cicatriz para poder ser involucrados en el campo de radioterapia;
- el concepto de barrera para la diseminación es importante para la táctica de la resección (estas barreras para la infiltración tumoral pueden incluir fascias, cápsulas articulares, tendones, epineurium y vainas vasculares). En general, cuando estas barreras existen, el tumor puede ser resecado por fuera de esta barrera (resecciones compartimentales). De no existir la barrera deben conseguirse márgenes amplios;
- si se cree, basándose en imágenes preoperatorias, que no es posible obtener una resección quirúrgica suficiente con amplios márgenes, debiera considerarse la radioterapia preoperatoria para mejorar las chances de control local postoperatorio;
- en resumen, la resección oncológica debiera incluir el sitio de la biopsia, al tumor intacto, la pseudocápsula, y la zona periférica reactiva con amplios márgenes.



Liposarcoma de glúteo recidivado



Plano de resección

La enfermedad recurrente, de ser resecable, es de tratamiento quirúrgico. Las otras opciones de tratamiento debieran ser evaluadas en un equipo multidisciplinario como así también la enfermedad recurrente irresecable.

Radioterapia

La radioterapia es frecuentemente utilizada como parte del tratamiento multidisciplinario en los sarcomas de extremidades. Puede ser utilizada para optimizar el control local luego de cirugías conservadoras de miembros, para mejorar la resecabilidad en tumores avanzados, y como tratamiento de la enfermedad irresecable.

En general, el uso de la radioterapia está asociado con una optimización del control local postoperatorio sin influencia alguna en el desarrollo de metástasis a distancia ni en la supervivencia global. Tampoco la radioterapia puede mejorar el control local luego de resecciones subóptimas. Las recurrencias locales son significativamente mayores en aquellos pacientes sometidos a resecciones con márgenes positivos, aún cuando hayan recibido radioterapia adyuvante, por lo cual la radioterapia adyuvante no debiera ser vista como una alternativa ante márgenes de resección positivos.

Puede ser administrada de diversas formas. Como radioterapia externa y braquiterapia, o dependiendo del momento, en forma preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria. La decisión de qué tipo de radioterapia y en qué momento del tratamiento utilizarla es controversial y dependerá de la disponibilidad de tecnología y de las características del paciente y del tumor.

La radioterapia preoperatoria utiliza dosis que tienden a ser menores que las usadas en el postoperatorio (generalmente, 50 Gy comparado con 60-70 Gy). Además, el campo a irradiar también es menor, lo cual en conjunto explica la menor toxicidad a largo plazo observada en los pacientes que recibieron radioterapia en el período preoperatorio. Por otra parte, la radioterapia postoperatoria genera menos complicaciones de herida, y permite seleccionar a los pacientes de alto riesgo de recurrencia basado en la anatomía patológica. Por estos motivos, la decisión sobre qué secuencia utilizar debe basarse en la opinión de un equipo multidisciplinario considerando cada caso en particular.

La braquiterapia, que implica la colocación de catéteres en el lecho de resección tumoral durante la cirugía por donde se progresan semillas de material radioactivo, tiene la ventaja de poder brindar menor dosis de radioterapia a los tejidos sanos que la

forma externa convencional. Puede ser complementada con radioterapia pre o postoperatoria si es deseado. Provee excelente control local en casos de tumores de alto grado, sin mostrar una mejoría en dicho control en los de bajo grado.

Según las guías de manejo del National Cancer Comprehensive Network (NCCN) las indicaciones actuales de radioterapia en pacientes con sarcomas de extremidades son tumores de alto grado, tumores grandes, y márgenes cercanos o microscópicos positivos (R1). En contrapartida, tumores pequeños de bajo grado y resecaos con márgenes amplios negativos pueden excluirse del tratamiento radiante.

Quimioterapia

Adyuvante: en la actualidad el rol de la quimioterapia en tumores de partes blandas de extremidades resecaos es incierto. Las quimioterapias basadas en Adriamicina o Ifosfamida son las utilizadas. Parecen beneficiarse en supervivencia libre de recurrencias pero no en supervivencia global aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica (tumores grandes, profundos y de alto grado). En general son candidatos los pacientes jóvenes y sin comorbilidades, capaces de tolerar la toxicidad.

Neoadyuvante: la quimioterapia sola o combinada con radioterapia en forma preoperatoria ha sido evaluada para mejorar la reseabilidad en sarcomas localmente avanzados. A pesar de haberse observado resultados promisorios, la toxicidad de estos regímenes es habitualmente la limitante. Distintos estudios (MD Anderson Cancer Center; DeLaney y col.; etc.) reportaron resultados alentadores con la utilización de esquemas agresivos de radioquimioterapia preoperatoria combinando ya sea Doxorubicina, Dacarbazina, Ciclofosfamida y ADIC o Mesna, Ifosfamida, Adriamicina y Dacarbazina alternados con radioterapia. Con estos regímenes intensos, el control local a 5 años, la ausencia de metástasis a distancia y las supervivencias libres de enfermedad y global fueron mejoradas (58 vs. 87%) en comparación con controles históricos.

Sarcomas retroperitoneales

El control de los sarcomas retroperitoneales es inferior al obtenido en los sarcomas de otras localizaciones por distintas razones que incluyen la dificultad de obtener amplios márgenes de resección, las altas tasas de irresecabilidad, altas tasas de

márgenes de resección positivos, y la dificultad para administrar terapias adyuvantes (radioterapia).

Entre los diagnósticos diferenciales, a pesar de que un tercio de los tumores retroperitoneales son sarcomas, hay que tener en cuenta los linfomas, tumores testiculares, tumores germinales, desmoldes, tumores adrenales, tumores renales, tumores pancreáticos o GIST.

La utilización de biopsia en estas lesiones es controversial, sin embargo si se planea utilizar neoadyuvancia, la confirmación histológica es necesaria. En estos casos la biopsia por punción cilíndrica guiada con TC es la preferida.

Cirugía

La cirugía es considerada la única opción de tratamiento potencialmente curativa, y la resección completa con márgenes negativos debiera ser el objetivo de ésta. La tasa de resección completa varía en las distintas series entre 54 y 88%. La resección de órganos adyacentes o estructuras vasculares es frecuentemente requerida para la obtención de márgenes suficientes (34 a 75%).

Radioterapia

Debido a la alta tasa de recurrencia local, especialmente en tumores de alto grado o ante resecciones insuficientes, la adición de radioterapia ha sido evaluada para obtener mejor control local. A diferencia de los sarcomas de extremidades, la dosis de radioterapia se ve limitada por la proximidad de tejidos radiosensibles al lecho quirúrgico como el intestino, riñón, y estructuras nerviosas utilizándose dosis de 45 a 50 Gy en comparación con los 60-70 Gy típicamente usados en esta patología.

La radioterapia puede ser administrada durante el preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio con diversas técnicas (externa o braquiterapia). En los casos en los que se planea utilizar radioterapia externa, la modalidad preoperatoria es la preferida debido a la menor toxicidad al minimizar la irradiación en tejidos normales, y al aumentar las chances de lograr resecciones con márgenes negativos. Desafortunadamente, debido a la baja incidencia de estos tumores, no existen trabajos bien diseñados que respondan el interrogante de qué modalidad de radioterapia es la mejor (pre o postoperatoria), por lo cual la elección del tiempo de administración de la radioterapia debe ser definido en grupos de tratamiento multidisciplinarios.

Quimioterapia

Su uso es también controversial, observándose algún beneficio solamente como tratamiento paliativo. En la modalidad neoadyuvante, con esquemas basados en Adriamicina o Ifosfamida, debiera ser indicada dentro de protocolos de investigación ya que no existen resultados categóricos de su utilidad.

La quimioterapia adyuvante, en base a Doxorrubicina, ha demostrado solamente un 4% de beneficio en supervivencia a 10 años pero sólo en el grupo de pacientes de sarcomas de extremidades por lo cual no existe evidencia concluyente sobre el rol de la quimioterapia en pacientes con sarcomas retroperitoneales (meta-análisis realizado por el Sarcoma Meta-analysis Collaboration que incluyó 14 meta-análisis de protocolos basados en Doxorrubicina adyuvante en pacientes adultos).

Resultados promisorios se han observado en segunda y tercera línea de tratamiento con regímenes a base de Gemcitabine/Docetaxel, y más recientemente con Pazopanib. Otras drogas como ser la palifosfamida, eribulin y TH-302 están en fase III de desarrollo.

La combinación de radio-quimioterapia es otra opción en estudio. Más allá de la toxicidad (20% de náuseas grado 3-4) la eficacia de este esquema no ha sido reportada sino en tratamientos paliativos.

Enfermedad recurrente

La recurrencia local es una situación frecuente en los sarcomas retroperitoneales. Ante lesiones resecables, la cirugía es el tratamiento de elección teniendo en cuenta que la posibilidad de resecciones con márgenes negativos es inferior que en la cirugía primaria (57% vs 80%). Al igual que en la cirugía primaria, la resección completa está asociada a mejor supervivencia.

La radioterapia en cualquiera de sus modalidades debe ser tenida en cuenta en los casos en los que no fue utilizada en el tratamiento inicial, y la quimioterapia puede tener un rol en conjunto con la radioterapia o como paliativo en los casos no resecables.

Seguimiento

No existe un consenso en cuanto a cómo debiera ser el seguimiento, ni en relación a tiempos ni a estudios. En general, los pacientes con tumores de alto grado debieran

tener un seguimiento clínico e imagenológico frecuente. Este seguimiento debiera incluir una TC de tórax y del sitio de resección (abdomen y pelvis en los sarcomas retroperitoneales, y miembro afectado en sarcomas de extremidades) a intervalos de 3 a 6 meses los primeros 2 años, luego bianual en los casos de alto grado y anual en los de bajo grado.

Bibliografia

Surgical Clinics of North America 8, 2008.

Cornier JN y col. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 (2): 94-109.

Constantinidou, A. y col. The evolution of systemic therapy in sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13 (2): 211-233.

Habrand JL y col. Radiation therapy in the Management of adult soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004; 15 (suppl 4): iv 187-91.

MELANOMA CUTÁNEO

Dres. N. A. Mezzadri y J. M. Fernández Vila

Introducción

El melanoma es el tumor responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de piel (se estima que un 75%).

Cerca de 160.000 nuevos casos de melanoma se diagnostican cada año en el mundo y resulta más frecuente en hombres y en personas de raza blanca que habitan regiones con climas soleados. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud ocurren aproximadamente 48.000 muertes relacionadas con el melanoma cada año.

Definición

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos, que son células derivadas de la cresta neural. Su origen predominante es en la piel, pero también puede tener su origen en las mucosas.

Fisiopatología

No está totalmente aclarada. Factores ambientales (radiación ultravioleta) y constitucionales (fenotipo cutáneo), parecen ocasionar alteraciones cromosómicas que conducen al desarrollo de la enfermedad.

En el estudio genético más importante publicado hasta la fecha por investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de EUA, se comunica que la identificación de 68 genes relacionables con el desarrollo del melanoma (*BRAF*, *TRRAP*, *GRIN2A*, *ERBB4*, N-ras, p53

entre otros). La importancia de identificar estas alteraciones genéticas se relaciona con la posibilidad del uso de terapias blanco.

Los nevus melanocíticos congénitos tienen un riesgo variable dependiendo del tipo. Los nevus gigantes o mayores de 20 cm pueden llegar al 12% de transformaciones malignas, mientras que los pequeños están por debajo del 2%. En los nevus melanocíticos adquiridos el riesgo de aparición de un melanoma es de 1%.

Se han identificado una serie de **factores de riesgo** para el desarrollo de un melanoma:

- **Historia familiar.** Si bien el melanoma familiar es de muy baja incidencia, individuos pertenecientes a familias con el antecedente constituyen un grupo de riesgo. Entre el 4-10% de los pacientes con melanoma tienen el antecedente de un familiar de primer grado que tuvo la enfermedad.
- **Tipo de piel, color de pelo y ojos.** Numerosos estudios muestran un leve aumento del riesgo asociado a individuos de piel clara, cabellos rubios y ojos claros. El único factor con una asociación fuerte es la facilidad para broncearse luego de una exposición puntual al sol. Los individuos que luego de la exposición, presentan la piel eritematosa con dolor y no adquieren un bronceado rápido tienen mayor riesgo.
- **Efélides.** Numerosos estudios muestran una fuerte asociación entre la presencia de pecas y riesgo de desarrollar un melanoma cutáneo.
- **Nevus.** El número total de nevus y su densidad se asocian a un aumento del riesgo (RR: 22), comparado con aquellas que no tienen nevus.
- **Nevus atípicos.** Hay un aumento del riesgo asociado variable de acuerdo a los diferentes estudios (RR: 4-28)
- **Xeroderma pigmentosum.** El riesgo relativo en los menores de 20 años puede llegar a ser de hasta 1000 veces superior a la población.
- **Exposición al sol.** El riesgo causal de la exposición solar está sustentado en razones epidemiológicas. Está relacionado con el tiempo de exposición, la frecuencia y la edad de la vida en que comenzó. La exposición intermitente es un factor de riesgo agregado.

- **Camas solares y lámparas solares.** Son una fuente de rayos ultravioletas similares a la radiación solar. Numerosos estudios epidemiológicos las relacionan con el desarrollo de melanomas.

Incidencia

Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, a expensas principalmente del aumento de diagnósticos de melanomas finos (< 1 mm), transformándose en una de las neoplasias de más rápido crecimiento. Su incidencia aumenta anualmente entre un 4 y 7%, principalmente en la población de raza blanca. Como sucede con la mayoría de los cánceres, su enfoque diagnóstico, terapéutico y de seguimiento debe ser realizado por un equipo interdisciplinario, integrado fundamentalmente por dermatólogo, patólogo, cirujano oncólogo, clínico oncólogo y radioterapeuta.

A nivel global es el sexto tumor más común entre hombres y el séptimo entre las mujeres. La incidencia varía de acuerdo a las regiones geográficas y a la raza. Cambia de 34/100.000 habitantes en Australia a 0.3/100.000 en Asia del este (EUA: 14.1; América del Sur: 2.4; mundial: 2.7/100.000)[Globocan 2002].

El Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC) muestra, a marzo del 2010, 4210 melanomas registrados con una distribución homogénea entre sexos con un leve predominio en hombres. La distribución por edad fue de una mediana de 50 años para las mujeres y de 60 años para los hombres. Al año 2007, la tasa cruda de mortalidad por melanoma/100.000 habitantes/año fue 0.88 para el sexo masculino y de 1.28 para el femenino.

El melanoma afecta por igual a ambos sexos, es raro en la infancia y su incidencia aumenta significativamente entre los 16 y 50 años. La edad media de diagnóstico es en la década de los 50 años. Un 80% se producen entre los 25 y 65 años.

Clasificación

Existen distintas formas clínicas anatomopatológicas con características propias. Prácticamente en todas ellas se observa un patrón de crecimiento radial seguido de una etapa de crecimiento vertical:

- ✓ **Melanoma extensivo superficial (MES).** Es el tipo más común (70%). Se puede localizar en cualquier parte de la superficie cutánea, pero tiene una leve predominancia en el dorso, en hombres, y en miembros inferiores en mujeres.
- ✓ **Melanoma nodular (MN).** El segundo en frecuencia (20%), con iguales características epidemiológicas que el MES. No presenta la fase de crecimiento radial y es de peor pronóstico.
- ✓ **Melanoma acrolentiginoso (MAL).** (5%). Se lo encuentra en zonas distales de los miembros (subungueal, plantar o palmar), y superficies mucosas (nasofaríngea, ano-rectal, tracto genital femenino). Su origen no se relaciona a la exposición de rayos UV. Es más frecuente proporcionalmente en personas de raza negra.
- ✓ **Melanoma lentigo maligno (MLM).** Ocurre habitualmente en personas de edad y en zonas de piel con exposición crónica al sol (cara y manos). Tiene una fase de crecimiento radial muy prolongada en el tiempo (lentigo maligno o lentigo de Hutchinson), previo a ser invasor (MLM).
- ✓ **Melanoma desmoplásico (MD).** Es un tipo infrecuente de melanoma, caracterizado por una intensa infiltración estromal. Son más frecuentes en el área de cabeza y cuello.



MES



MES – Melanoma amelanótico



MES



MES pectoral. Melanoma nodular



MES – Melanoma lentigo maligno

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico habitual de presentación es el de una lesión pigmentada de larga data que presenta una serie de cambios respecto a la lesión original, o puede tratarse de un nevus de reciente aparición.

Es importante recabar datos acerca de cambios de aspecto y color, sangrado o prurito. Por lo general estos cambios se miden en meses.

En otras oportunidades la consulta es por un nódulo subcutáneo o un nódulo en un territorio ganglionar superficial (axila, cervical o inguinal), que en el examen físico permite diagnosticar la lesión original, o en otros casos es la única manifestación de la enfermedad, ya que la lesión original experimentó un fenómeno de regresión espontánea, que no permite identificarla. Es muy excepcional que el motivo de consulta sea una lesión metastásica a distancia (ej.: obstrucción intestinal, trastorno cognitivo, etc.) de un melanoma no diagnosticado previamente.

El aspecto clínico de la lesión primaria habitualmente responde la acronimia A-B-C-D-E:

Asimetría: una mitad no es igual a la otra.

Bordes: irregulares. Parte o todo el contorno se encuentra bien definido. En ocasiones el pigmento puede infiltrarse en la piel adyacente.

Color: irregularidad del color que varía de marrón a negro, en oportunidades con áreas depigmentadas.

Diámetro mayor a 5 mm: si bien se diagnostican melanomas de menor tamaño, debe ser considerado un factor de sospecha.

Elevación o evolución (dependiendo del origen del acrónimo): la primera tiene en cuenta la sobreelevación clínica de la lesión, que no es un signo de enfermedad temprana. El segundo se refiere a las variaciones de las características antes mencionadas en los últimos tiempos.

Distribución anatómica: en el hombre es más frecuente en el tronco y en la cabeza y cuello. En las mujeres, en la extremidades inferiores.

Diagnóstico

Anamnesis

Un minucioso interrogatorio dirigido a conocer potenciales exposiciones a factores de riesgo (por ejemplo, radiación ultravioleta), antecedentes personales y familiares debe ser llevado a cabo.

Examen físico

El examen clínico en esta etapa inicial de la consulta debe incluir una prolija revisión de toda la superficie cutánea y territorios ganglionares. Aproximadamente un 5% de los pacientes tienen el riesgo de tener otro tumor cutáneo.

Biopsia

El diagnóstico de certeza es anatomopatológico y se realiza mediante una biopsia. Las características técnicas de cómo se realiza la biopsia es de relevante importancia para la planificación del tratamiento. La biopsia debe ser representativa de la lesión y de una profundidad adecuada para permitir una correcta lectura del espesor (incluyendo tejido celular subcutáneo).

Las biopsias por “shaving” o afeitado, curetaje o con tijera, deben ser proscriptas, ya que pueden comprometer el diagnóstico y futuro tratamiento al infravalorar el espesor de la lesión.

La biopsia quirúrgica debe ser preferentemente escisional (resecta toda la lesión) en las lesiones menores a 1 cm de diámetro, o incisional (resecta una parte de la lesión), cuando la lesión es de mayor tamaño. En ambos casos, el margen de piel sana tiene que ser mínimo, no más de 2 mm, con el fin de no comprometer el futuro margen de resección para el tratamiento definitivo e incluir el tejido celular subcutáneo a fin de no infravalorar el espesor. Otro aspecto importante de la biopsia es la orientación de la incisión. Como principio oncológico la cicatriz de la biopsia debe researse al momento del tratamiento radical. Por tal razón debe minimizarse el sacrificio de piel sana, ya sea por excesivo margen en la biopsia o por orientación inadecuada de la incisión.

No debe tratarse una lesión pigmentada sospechosa de melanoma sin tener una biopsia previa que permita un diagnóstico certero y una correcta estadificación.

El informe anatomopatológico deberá contener una serie de datos básicos imprescindibles para una correcta estadificación y posterior tratamiento, pero cuatro son los elementos principales a tener en cuenta: espesor de la lesión medida en mm — Breslow—, nivel de Clark, número de mitosis/mm² y presencia de ulceración.

En cuanto a diagnósticos diferenciales no existen demasiados. Puede generar alguna duda diagnóstica en el examen físico el epiteloma basocelular pigmentado. El ojo experimentado y la dermatoscopia pueden disipar la duda clínicamente, y la biopsia confirma la naturaleza de la lesión.

Tratamiento

Cirugía

El tratamiento primario del melanoma es la cirugía y la táctica a emplear depende del estadio.

La biopsia inicial tiene un rol primordial en la selección de la estrategia quirúrgica, fundamentalmente en lo que se refiere a márgenes de resección de la lesión original y a la decisión de realizar o no la investigación del status ganglionar (mapeo linfático).

El **tratamiento de la lesión primaria** (luego de la biopsia confirmatoria) consiste en una resección radical amplia con márgenes de tejidos sanos alrededor de la cicatriz de biopsia escisional o del remanente pigmentado de una biopsia incisional.

El objetivo de esta resección es extirpar la lesión primaria incluyendo potenciales focos adyacentes a la lesión primaria. La extensión de los márgenes toma en cuenta el espesor de la lesión inicial medido en mm (Breslow), y están basados en los resultados de ensayos clínicos prospectivos y randomizados. Esta resección debe llegar hasta la fascia muscular, sin necesidad de incluirla.

Espesor (mm)	Margen (cm)
In situ	0.5
0-1	1

1-2	1 o 2
2-4	2
>4	2

Cuadro 1: Márgenes laterales de resección según el Breslow

Tratamiento de los ganglios

Los ganglios regionales son el sitio donde asientan más comúnmente las primeras metástasis del melanoma (60-70%). Su presencia representa el factor pronóstico independiente más importante al disminuir la supervivencia a 5 años a un 20-50%, siendo el número total de ganglios metastásicos inversamente proporcional a la misma. Variables del tumor primario como nivel de Clark, Breslow, ulceración, regresión y tipo histológico tienen poco valor pronóstico una vez que la metástasis ganglionar ocurre.

Mapeo linfático

Hasta hace unos años la única forma de identificar metástasis en los ganglios regionales clínicamente negativos era realizar una linfadenectomía radical o una linfadenectomía electiva (LE). Esta táctica demostraba la presencia de metástasis ganglionares en solo el 15 a 20% de los enfermos, con lo cual había un 80-85% de pacientes que no se beneficiaban de la cirugía. Por otra parte, el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, al examinar un solo un corte histológico con hematoxilina-eosina de cada hemisección de los ganglios linfáticos, examinaba una pequeña porción del volumen ganglionar total, subestimando la frecuencia de metástasis.

En 1982, Donald Morton (California, EUA) describe el procedimiento del mapeo linfático (ML) que reemplazó a la linfadenectomía electiva. El ML es el procedimiento de identificación del ganglio centinela (GC).

Se define al **ganglio centinela (GC)** como el primer ganglio del territorio linfático al que drena el tumor primario, el cual tendría mayor probabilidad de albergar metástasis.

- ✓ *El GC es el primer ganglio en recibir el drenaje linfático del territorio donde asienta el tumor.*
- ✓ *Es el que tiene más probabilidades de tener metástasis.*
- ✓ *Permite predecir el estado del resto de los ganglios regionales.*
- ✓ *El ML es el procedimiento de identificación del GC.*

El concepto de GC en melanoma está basado en dos premisas:

a) El drenaje linfático de la piel es un proceso ordenado que se puede predecir con el mapeo de los ganglios linfáticos que salen de un determinado territorio hasta el primer ganglio de drenaje o centinela.

b) El melanoma producirá metástasis en el GC antes de comprometer otro ganglio del grupo. Por lo tanto, la histología del GC reflejará la histología del resto de los ganglios del territorio. En otras palabras, si el GC es negativo, el resto de los ganglios también lo será.

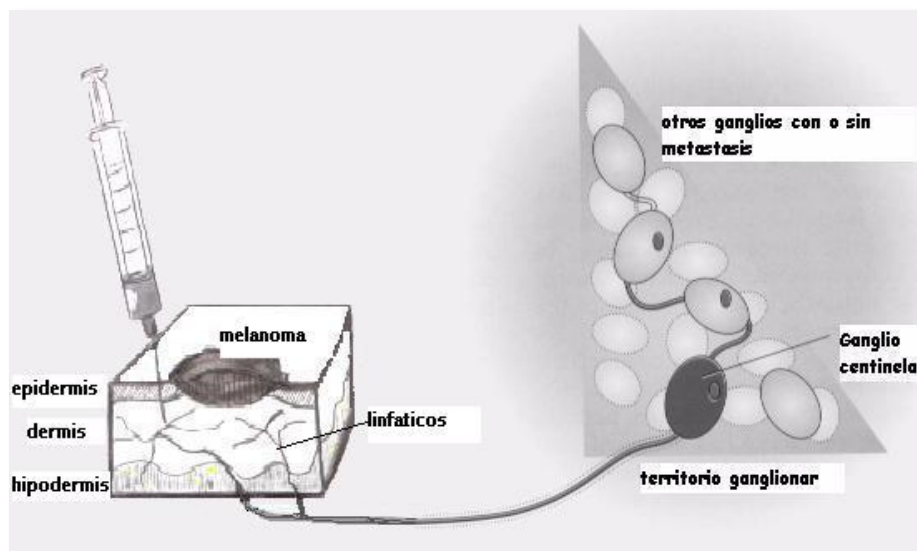


Figura 1: Esquema del ganglio centinela en melanoma

El ML y biopsia del GC fue propuesto como un método para estadificar los ganglios linfáticos regionales sin realizar una linfadenectomía electiva.

Los componentes del ML y biopsia del GC son:

- Linfocentellografía preoperatoria,
- Mapeo linfático intraoperatorio
- Estudio anatomopatológico.

Linfocentellografía preoperatoria (LCP): es la imagen obtenida mediante la inyección intersticial de coloides radioactivos que captados por los linfáticos migran a los ganglios permitiendo registrar la imagen en una placa radiográfica.

Su importancia radica en que:

- Identifica el o los territorios ganglionares de drenaje.
- Detecta el número de GC y su localización dentro del territorio ganglionar.
- Identifica ganglios centinela en tránsito.
- Localiza drenajes anómalos.
- Disminuye los tiempos quirúrgicos.

Mapeo linfático intraoperatorio: es la identificación y resección del o los ganglios centinela. Se realiza por el método combinado que consiste en la inyección perilesional de un colorante vital (azul patente al 3%) y un radioisótopo. Esta técnica permite la identificación en el 98% de los casos.

Investigador	n	Tasa de identificación			GC positivo (%)
		Colorante	Radiofármaco	Total	
<i>Morton, 1999</i>	1135	Sí	Sí	99	20.5
<i>Gershenwald, 1999</i>	580	Sí	Sí	95	15
<i>Cascinelli, 2000</i>	829	Sí	Sí	88	18
<i>Porter, 2000</i>	765	Sí	Sí	99	16
<i>Relato AAC, 2002</i>	268	Sí	Sí	95.8	15.6

Cuadro 2: Experiencia clínica en mapeo linfático de melanoma

Estudio anatomopatológico: la auténtica ventaja del ML es que brinda al patólogo el ganglio con más probabilidades de contener metástasis. Al evaluar un solo ganglio, puede realizar un examen más detallado. Los protocolos de examen incluyen técnicas con cortes multiseriados, y tinciones con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica — IHQ— (S100-HMB45-Melan A). También se han ensayado técnicas de biología molecular (PCR), que no forman parte de los estándares de cuidado.

Investigador	n	GC positivo (%)	H&E positivo (%)	IHQ (%)	Conversión* (%)
<i>Morton, 1992</i>	194	40 (21)	23 (12)	17 (9)	10
<i>Goscin, 1999</i>	405	72 (18)	50 (12)	22 (5)	6
<i>Messina, 1999</i>	357	56 (16)	31 (9)	25 (7)	8
<i>Relato AAC, 2002</i>	324	57 (17.5)	46 (14)	11 (3.3)	4

Cuadro 3: Metástasis de melanoma en GC detectado por H&E vs. IHQ

*Porcentaje de casos negativos con H&E convertidos en positivos por IHQ.

Se recomienda realizar el ML en aquellos pacientes que tengan un riesgo de presentar metástasis ganglionares ocultas mayor al 5%. Este riesgo es calculado sobre la base del espesor, localización, presencia de ulceración o regresión y sexo.

El espesor tumoral (Breslow) es el factor pronóstico más sensible para predecir la aparición de metástasis ganglionares y sistémicas. Al proveer una estimación cuantitativa de ellas, es de suma importancia para seleccionar qu pacientes se beneficiarían con una LE.

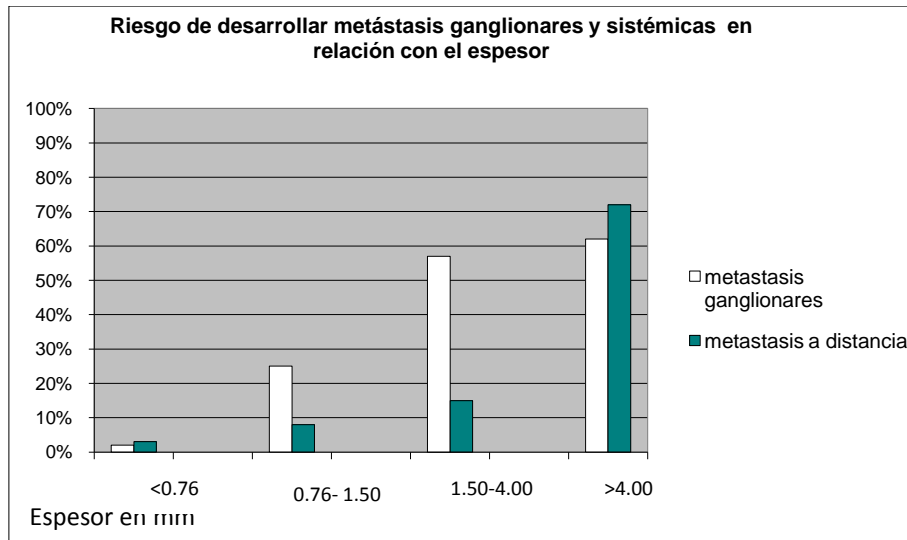


Figura 2: Riesgo de metástasis en relación al Breslow

Metástasis regionales

Recurrencia local: recurrencia del melanoma en la cicatriz de la resección inicial.

Satelitosis: recurrencia ubicada entre 2 y 5 cm de la lesión original (actualmente incorporada en la categoría “metástasis en tránsito”).

Metástasis en tránsito: lesión ubicada a más de 5 cm de la cicatriz de resección y previa a los ganglios linfáticos regionales.



MTS en tránsito

Ganglios linfáticos regionales: El compromiso ganglionar regional es habitualmente el primer lugar de metástasis. La supervivencia a 5 años de pacientes con ganglios macroscópicamente invadidos es del 20 al 30%, mientras que la de los que tienen uno o dos ganglios con invasión microscópica (clínicamente negativos) es de 50 a 70%. A pesar del mal pronóstico que ello representa, deben tratarse con intento curativo.

Ante la presencia de ganglios clínicamente positivos (Estadio III) la cirugía — linfadenectomía— es la única terapéutica eficaz para controlar la enfermedad regional.

En cuanto a la recurrencia, el tratamiento depende de la extensión de la misma. En caso de lesiones aisladas o lesiones agrupadas el tratamiento de elección es la cirugía con un margen de resección negativo y suficiente.

Cuando la magnitud de la enfermedad es mayor puede estar indicada, en la localización en miembros, la perfusión o infusión de miembro aislado. También podrá considerarse el uso de radioterapia o tratamientos sistémicos.

Metástasis a distancia

Corresponden a lesiones en piel o partes blandas a distancia de la lesión primaria (excluye el compromiso regional), o viscerales, óseas y cerebrales. Su presencia conlleva un muy mal pronóstico con una supervivencia media de 6 a 15 meses.

Las de origen cutáneo y partes blandas tienen mejor pronóstico que el resto. La presencia de una LDH aumentada en el contexto de enfermedad a distancia representa un factor de peor pronóstico.

La cirugía es el tratamiento óptimo en casos seleccionados, con criterio paliativo la mayor parte de la veces (obstrucción intestinal, anemia por implantes intestinales, metástasis cutáneas dolorosas, ulceradas o infectadas) y en algunas circunstancias, curativo (pacientes con uno o dos sitios metastásicos, buen estado general y tiempo libre de enfermedad prolongado).

Radioterapia

Tradicionalmente el melanoma era considerado un tumor radio resistente. Estudios experimentales y clínicos demuestran que es un tumor radio sensible y que las tasas de respuesta están relacionadas con la forma de aplicación (dosis y fraccionamiento).

La indicación en el tumor primario está dada como adyuvante en el caso de márgenes insuficientes no ampliables quirúrgicamente, o como tratamiento primario en lesiones no tratables quirúrgicamente (alto riesgo quirúrgico o irreseccables).

Trabajos retrospectivos han identificado una serie de condiciones en ganglios regionales metastásicos (extensión extra capsular, 4 o más ganglios positivos, diámetro mayor a 3 cm., recurrencia regional luego de un vaciamiento ganglionar) que podrían beneficiarse con radioterapia adyuvante, disminuyendo los altos índices de recurrencia regional (30 a 50%). Sin embargo no está demostrado que este beneficio tenga impacto en la supervivencia.

En la enfermedad estadio IV tiene un rol paliativo para metástasis sintomáticas (óseas, lesiones sangrantes, cerebrales, masas ganglionares que comprimen estructuras o dolorosas, etc.).

Terapia sistémica adyuvante

Se definen las terapias adyuvantes como aquellas administradas en ausencia de enfermedad, pero con un alto riesgo de recaída.

A lo largo de los últimos 40 años se han investigado diferentes agentes potencialmente beneficiosos: drogas quimioterápicas, estimulantes inmunológicos no específicos (bacilo Calmette Guerin, *Corynebacterium Parvum*, Levamisol, Interferon), estimulantes inmunológicos específicos (vacunas autólogas y alogénicas).

El Interferon $\alpha 2b$ (IFN) es el único agente aprobado en E.E.U.U. y Europa. Sin embargo los resultados de estudios clínicos prospectivos randomizados han sido controversiales, demostrando beneficios marginales en cuanto período libre de recurrencias y ninguno en periodo libre de metástasis a distancia y supervivencia, en subgrupos específicos de pacientes (metástasis ganglionares microscópicas, tumor primario ulcerado).

Dado lo controversial del tema, es recomendable el ingreso a ensayos clínicos de los pacientes con alta probabilidad de recurrencia.

Terapia sistémica para enfermedad avanzada

El melanoma es un tumor con bajas tasas de respuesta a los tratamientos quimioterápicos. Tratamientos de **mono quimioterapia o poli quimioterapia** han tenido pobres resultados clínicos, sin modificación de la supervivencia.

La droga estándar contra la cual se comparan los resultados de nuevos tratamientos es la dacarbazina (DTIC), que ofrece una tasa de respuesta objetiva del 15-18%, y una supervivencia media de 6 a 9 meses. Otras drogas con tasas de respuesta similares son la temozolamida, fotemustina, lomustina, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, vincristina, entre las más investigadas.

Ensayos clínicos usando esquemas de poliquimioterapia (DTIC-cisplatino-vinblastina, DTIC-cisplatino-vinblastina-interferon, DTIC-cisplatino-carmustina-tamoxifeno) mostraron, en estudios no randomizados, mejores respuestas que los tratamientos monodroga, pero ningún beneficio en la supervivencia. Teniendo en cuenta la mayor toxicidad vs. los beneficios, no son considerados tratamientos estándares.

Inmunoterapia: La interleukina 2 (Il-2) mostró tasas de respuesta similares a los tratamientos convencionales (16%), 6% con respuesta completa, y en estos una duración mayor a 59 meses. Debido a la alta toxicidad del tratamiento tiene indicaciones muy precisas.

La **bioquimioterapia** es el tratamiento con el uso combinado de quimioterapia e inmunomoduladores (cisplatino-DTIC-vinblastina-Il-2 e IFN). Estudios randomizados que comparan este tratamiento con quimioterapia concluyen que se asocia a una alta toxicidad, y resultados oncológicos con alta tasa de respuesta, sin beneficios en la duración de la respuesta ni en la supervivencia global.

Anticuerpos monoclonales: Recientemente ha sido aprobada en EE.UU. por la Food and Drug Administration (FDA) el ipilimumab (antiCTLA). Este nuevo tipo de inmunoterapia actúa indirectamente sobre el tumor al estimular al sistema inmunológico a reconocer y destruir a las células cancerosas. Su mecanismo de acción es el bloqueo de una molécula denominada antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4), que desempeña un papel importante en la supresión de la respuesta inmunológica normal frente al cáncer. El Ipilimumab impide esa supresión y, por lo tanto, permite al sistema inmunológico responder a organismos extraños como las células tumorales. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 46% y el 24%, respectivamente, frente al 25% y 14% del grupo de control.

Terapias blanco: Una alta proporción de los melanomas, tienen identificadas alteraciones genéticas (amplificaciones, deleciones y mutaciones) que modifican la secuencia normal de hechos en el control de la reproducción y supervivencia celular.

Ejemplos son la mutación del gen BRAF (presente en el 50 % de los melanomas), NRAS, C-KIT, GNAQ y la amplificación del C-KIT. Terapias blanco desarrolladas contra C-KIT y BRAF, han mostrado respuestas iniciales, con el desarrollo de rápida resistencia secundaria. Estos fármacos (sorafenid, vemurafenid), están en distintas fases de estudio.

Seguimiento

Los cuatro objetivos de un programa de seguimiento son el identificar enfermedad recurrente en forma temprana pasible de tratamiento curativo, la detección de segundos tumores primarios, el soporte psico-social del paciente y el registro de datos para elaboración de estadísticas acerca de la enfermedad.

En cuanto al tipo de recurrencias, el 20-28% de las primeras recurrencias son locales o en tránsito, el 26-60% son en ganglios regionales, y el 15-50% a distancia. Cuando la recurrencia es local, en tránsito o en ganglios regionales, aproximadamente 1/3 de los pacientes pueden ser curados con tratamientos adicionales.

Hasta un 60% de las recurrencias pueden ser detectadas por el mismo paciente. La incidencia de segundos tumores primarios (segundos melanomas) es del 5-8%, la mayoría de las veces se trata de melanomas in situ. No existe evidencia de peso que afirme que mejora la supervivencia ante recurrencias sintomáticas vs. asintomáticas, o ante recurrencias clínicas vs. de laboratorio o radiográficas. La ecografía de estaciones ganglionares demostró tener la mayor eficacia en detectar recurrencias regionales asintomáticas pero se necesitan estudios futuros para conocer el impacto en la supervivencia de estos resultados.

En la actualidad es un tema controvertido el seguimiento en melanoma. Por un lado existen programas intensivos de seguimiento basados en que las recurrencias tempranas pueden ser efectivamente tratadas con impacto en la supervivencia, y por otro lado, décadas de experiencia con programas intensivos de seguimiento no demostraron evidencia categórica de algún impacto positivo en la supervivencia, con el elevado costo al sistema de salud. Por tales razones no existen guías aceptadas de seguimiento en melanoma. Las formas y los tiempos de seguimiento están basados en revisiones de trabajos retrospectivos.

En resumen, la mayoría de las recurrencias son detectadas por los pacientes; debido a que los segundos melanomas son altamente curables por tratarse de lesiones *in situ* es recomendable una vigilancia médica de por vida a cargo de especialistas (cirujanos oncológicos, dermatólogos, u otros especialistas entrenados); los estudios complementarios y la periodicidad de los controles quedan a criterio del médico tratante según el estadio de la enfermedad.

Bibliografía

Balch, Ch. Cutaneous Melanoma, 5ta Edición. EE.UU., *QMR*; 2009.

Gershenwald, JE. Clínicas de Oncología Quirúrgica de América del Norte. *Melanoma* 20. EE.UU., Elsevier, 2011.

Cody III, H. *Sentinel lymph node biopsy*. UK. Dunitz, 2002.