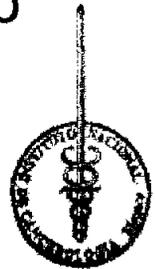


112402

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

“FACTORES DE PREDICCIÓN EN GANGLIO CENTINELA POR MELANOMA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA  
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. ARMANDO MARTINEZ GONZALEZ

GENERACIÓN 2002-2004

MÉXICO, D. F.

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



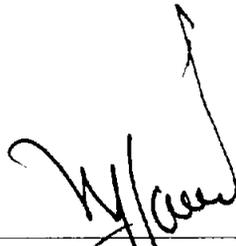
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

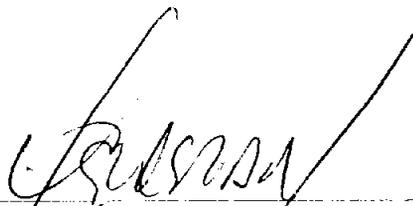
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



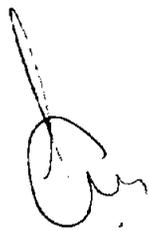
**Dr. Héctor Martínez Saíd**

Médico Adscrito al Departamento de Piel y Partes Blandas  
Encargado de la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología México  
Asesor de tesis



**Dr. Ángel Herrera Gómez**

Subdirector de Educación Médica  
Profesor titular del curso de Cirugía Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología



**Dr. Armando Martínez González**

Residente de Cirugía Oncológica

## **Agradecimientos.**

A Mel y Ana Celeste. Por entrar en mi vida y llenarla de el estímulo más grande en la vida: el amor.

A mis padres. Armando y Araceli: Por predicar siempre con el ejemplo, por enseñarme los valores más grandes que existen en este mundo y por ser en cada tormenta de mi vida el único puerto seguro, el más infinito de mis agradecimientos.

A mis hermanas. Ursula, Imelda y Araceli. Gracias por caminar a mi lado, por compartir conmigo penas y alegrías, con todo mi cariño. A Arturo, mi hermano mayor.

A mis maestros. Por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias que siempre son invaluable.

A todo el Servicio de Piel y Partes Blandas, especialmente a mi asesor Dr. Hector Martínez Saíd , por el tiempo y apoyo brindado en la realización de este proyecto, a los Doctores Alejandro Padilla Rosciano, Mario Cuellar Hübbe y Antonio Alfeirán Ruíz por brindarme su afecto.

Finalmente al Dr. Francisco J. Alcalá, por permitirme el placer de conocerlo, al mejor maestro del Cáncer, dedico especialmente este humilde trabajo.

100  
100  
100  
100  
100  
100

Armando Martinez  
Gonzalez 5-oct-01  
Ar

**Indice.**

Antecedentes científicos. ....	1
Material y métodos. ....	15
Resultados ....	17
Discusión ....	25
Conclusiones. ....	26
Bibliografía. ....	27

## **Antecedentes científicos.**

### **História del mapeo linfático.**

El origen del mapeo linfático data de 1622 con el descubrimiento de Aselius en los conductos lactíferos de un perro , Pecquet demostró la presencia de la cisterna del quilo en animales en 1654 y Bartholin confirmó este hallazgo en los humanos, recibiendo el nombre de cisterna de Pecquet en honor a que este lo describió previamente. Es hasta el año de 1786 que Cruikshank describe la anatomía linfática de la glándula mamaria humana en detalle, describió dos vías de drenaje linfático, uno acompañando la arteria y vena torácica interna y el otro acompañando a la vena torácica interna. En 1787 Mascagni describe un arreglo similar de los linfáticos, un siglo más tarde Sappey describe el plexo mamario al utilizar inyecciones de mercurio este plexo se originaba en el pezón y drenaba sobre la piel de la mama y un grupo profundo que drenaba la mama por si misma, sin embargo el estaba firmemente convencido de que no existía drenaje a la cadena mamaria interna. (1)

La importancia del sistema linfático en la diseminación de células malignas ha sido ampliamente documentada. Actius de Amida en el siglo VI d.c. describe el hecho de que la enfermedad de la glándula mamaria femenina consiste en un gran tumor que da origen a flemones malignos en la axila. Virchow en 1860 documenta la diseminación del cáncer de mama a ganglios regionales, más adelante son autores como Heidenhain, Stiles, Grossman y Rotter quienes amplian los conocimientos sobre la diseminación ganglionar del cáncer mamario. El término de ganglio centinela fue acuñado por Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio encontrado durante la disección radical de cuello por parotidectomía (2). Sin embargo es a Cabañas a quien se acredita la primera descripción fisiológica de el "ganglio linfático centinela" en 1977 al referirse a un grupo ganglionar que drenaba el pene (3). Morton y colaboradores son quienes expanden el concepto de ganglio centinela al aplicar su uso en etapas clínicas I de melanoma cutáneo (4), observó que 90% de los pacientes con melanoma no tienen evidencia clínica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Actualmente la técnica de mapeo linfático intraoperatorio y biopsia del ganglio centinela representa un avance importante tanto en la estadificación como el tratamiento de pacientes con melanoma ya que es una prueba en la cual se basan decisiones en relación al manejo quirúrgico de pacientes con ganglios regionales clínicamente negativos y además permite la entrada de pacientes a ensayos clínicos, esta técnica ofrece nuevas expectativas en el papel de las metástasis de los linfáticos por cáncer.(1)

### **¿Cuál es la importancia del drenaje linfático en melanoma ?**

El primer punto de importancia es que los ganglios linfáticos regionales son los sitios más comunes de metástasis inicialmente, por lo tanto, el conocimiento de la presencia de metástasis ganglionares clínicamente ocultas es crítico para la estadificación y decisiones de tratamiento. El segundo punto de importancia radica en que la presencia de metástasis en estos sitios es el factor pronóstico más certero en pacientes con melanoma (5).

Tercero: el primer sitio de recurrencia en el 70% de los pacientes con melanoma localizado es el sitio correspondiente al primer relevo ganglionar regional independientemente del sitio de localización del primario.

La disección ganglionar electiva profiláctica en pacientes con melanoma es controvertida, debido a que no ofrece beneficio en la sobrevida a pacientes con ganglios clínicamente negativos, sin embargo, algunos estudios han demostrado que los pacientes con ganglios linfáticos metastásicos quienes son sometidos a disección ganglionar terapéutica tiene un 27% mayor de sobrevida que aquellos en quienes no se realiza este procedimiento. Independientemente de si es o no curativa, la remoción de las metástasis ganglionares al mismo tiempo que la remoción del melanoma primario ofrece un máximo control de la enfermedad y separa a los pacientes de un posible segundo tratamiento quirúrgico en el futuro (6). Sin embargo al beneficio que algunos autores preconizan de realizar disecciones ganglionares electivas por melanoma se sobrepone un índice importante de complicaciones que va desde el 4 al 39 % en relación a infección del sitio quirúrgico, linfedema de extremidades, incapacidad funcional y dehiscencias (7).

### **Biopsia del ganglio centinela en melanoma.**

Este método ha sido ampliamente aceptado como un método mínimamente invasivo para la estadificación de los ganglios linfáticos regionales en melanoma, además ha sido adoptado como el método estándar para estadificación ganglionar en cada uno de los grandes centros médicos en los Estados Unidos de Norteamérica, más aún, la ONU ha apuntado como objetivo de consenso que la biopsia del ganglio centinela debería ser considerada como estándar de atención médica para pacientes con melanoma (8). Morton y colaboradores fueron los primeros en demostrar la factibilidad y certeza de la biopsia del ganglio centinela para la estadificación de pacientes con melanoma. El bajo índice de falsos negativos ha sido confirmado en estudios adicionales de otras instituciones, no solo al comparar la biopsia del ganglio centinela y los resultados de las disecciones ganglionares complementarias, sino además por el seguimiento a largo plazo para determinar recurrencias después de tomar como base una biopsia de ganglio centinela negativo (4,9,10). El estado del ganglio centinela es el más importante predictor de supervivencia de pacientes con melanoma. De hecho, en el reporte de Gershenwald y cols.(10), el hazard ratio para supervivencia asociada con un ganglio centinela positivo fue 6.53 veces mayor que para cualquier otro factor pronóstico; ninguna combinación de factores pronósticos del tumor primario puede proporcionar esta información pronóstica.

### **Consideraciones técnicas en la identificación del ganglio centinela en melanoma.**

Es importante enfatizar que el ganglio centinela es anatómicamente definido como el primer ganglio que recibe drenaje linfático aferente de un melanoma primario. (Figura 1)

Por tanto será el primero en contener micrometástasis si es que estas se encuentran presentes. El ganglio centinela no es un “ganglio azul” ó un “ganglio caliente”, estos últimos datos solo reflejan los términos de la tecnología que fue aplicada para la identificación del evento biológico de metástasis ganglionar. Si la técnica no es llevada a cabo adecuadamente el ganglio centinela puede no ser identificado, induciendo a falsos negativos y a recaída clínica algunos meses más tarde. Es por lo tanto, de vital importancia que el cirujano que realiza la biopsia del ganglio centinela cuente con un equipo coordinado de cirujanos , expertos en medicina nuclear y patología quirúrgica oncológica.

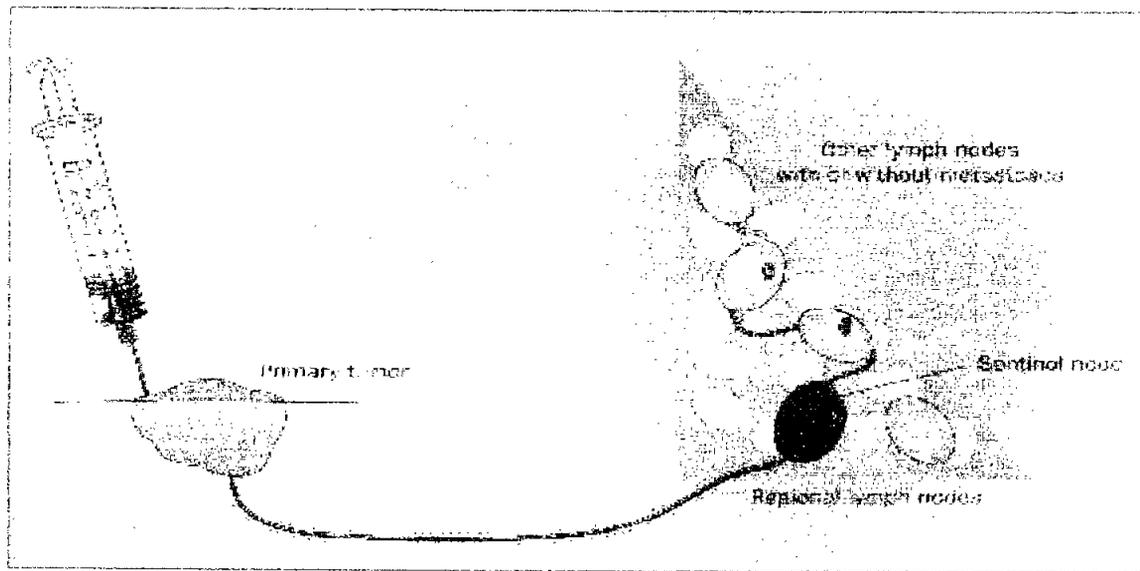


Figura 1. Tomada de Sentinel Lymph Node Biopsy. 2002. Taylor & Francis Group. London.

El punto inicial para la biopsia del ganglio centinela es la linfocenteleografía cutánea, la cual debe ser llevada a cabo con el trazador correcto, inyección intradérmica y tomar el tiempo necesario para la evaluación con la gamma sonda. Para poder identificar adecuadamente el ganglio a biopsiar el cirujano también debe tener experiencia en la selección de pacientes, la técnica de inyección del trazador intradérmico y el uso de la gamma sonda manual en el cuarto de operaciones. Finalmente, el patólogo debe realizar una serie de cortes y tinciones de inmunohistoquímica en el ganglio centinela e interpretar con certeza los resultados. Si el personal implicado en la biopsia del ganglio centinela no cuenta con la experiencia suficiente, entonces el índice de falsos negativos excederá a los publicados por centros especializados en cáncer , los cuales no exceden el 5% de acuerdo con lo publicado por Balch (11).

### Éxito de la técnica de ganglio centinela en melanoma.

Desde el primer reporte de Morton en la identificación de ganglio centinela en melanoma en 1992 (4), en el cual se obtiene un éxito de 82% con la aplicación de " azul patente ", las técnicas han ido evolucionando paulatinamente. Es así como Krag y colaboradores en 1993 en la Universidad de Vermont aplican la técnica de localización de ganglios linfáticos radiomarcados para identificar el ganglio centinela en cáncer de mama con la finalidad de determinar el estado ganglionar axilar. Se utilizó sulfuro coloide de Tecnesio 99 el cual fue inyectado intradermicamente y posteriormente fue localizado mediante gamma-sonda con lo cual mejoró en forma notable la certeza y sensibilidad del procedimiento (12). Con este antecedente la mayoría de los investigadores reportan un éxito de 95 a 100% cuando se usa la combinación de colorante y radiotrazador. ( Tabla 1).

INVESTIGADOR	TÉCNICA	# PAC.	GC(+) %	ÉXITO %
Morton 1992	Azul pat.	237	21	82
Thompson 1995 (13)	Azul pat	118	21	87
Krag 1995	Azul-Gamma sonda	121	12	98
Gershenwald 1998 ( 14)	Ambos	580	15	95
Haddad 1999 (15)	Ambos	693	14	99
Cascinelli 2000 (16)	Ambos	829	18	88
INCan	Ambos	114	30	98

Tabla 1. Número de pacientes (# Pac.) . Ganglio centinela positivo ( GC (+) % ).

### Análisis histopatológico del ganglio centinela.

Aproximadamente 20 a 30% de los pacientes que tienen ganglios clínicamente negativos en la exploración física tienen tumor ganglionar cuando son examinados por métodos histopatológicos y de inmunohistoquímica (17). Por tanto, si todos los pacientes con ganglios negativos son sometidos a disección ganglionar electiva, 70 a 80% estarán sujetos a una innecesaria y significativa morbilidad secundario a esta operación.

Además es razonable considerar que una minoría substancial de pacientes con melanomas primarios de alto riesgo podrían beneficiarse de una disección ganglionar electiva. Tales pacientes frecuentemente tienen cantidades limitadas de depósitos metastásicos en los ganglios y ausencia de verdadera diseminación sistémica. Debido a esto se han desarrollado técnicas para identificar este pequeño número de células tumorales en ganglios linfáticos centinela de melanomas primarios. Así tenemos que las técnicas disponibles para optimizar la evaluación patológica de los ganglios centinela incluyen : técnicas histopatológicas estándar como tinción de hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica, citometría de flujo y técnicas de biología molecular (18). Dentro de las técnicas más empleadas contamos con la utilización de la proteína anti S-100 como un marcador para tumores melanocíticos, y la emergencia de anticuerpos asociados a epitopos de melanoma, tales como HMB-45, NKI/C3 y Melan-A. El estudio histológico convencional subestima la positividad tumoral en ganglios aparentemente libres de tumor de pacientes con diseminación ganglionar por melanoma en aproximadamente 30%. Con la utilización de inmunohistoquímica el porcentaje de efectividad en la identificación de células tumorales mejora hasta aproximadamente un 90% a pesar de que el número de células tumorales presentes en el ganglio centinela sea pequeño (19-20). Aún cuando los ganglios puedan ser interpretados como negativos a pesar de tinciones convencionales e inmunohistoquímica, existe el método de RT-PCR , mediante el cual el porcentaje de efectividad en la identificación de células malignas en ganglios centinelas con melanoma se acerca al 100%. De tal modo el número de células identificadas en una muestra de patología se optimiza con cada una de las técnicas previamente mencionadas, como se ilustra a continuación.

- Improntas S: 62%, E: 100%
- H y E: 1/10,000 Células
- HMB-45, S-100 1/100,000 Células
- RT-PCR 1/1,000,000 Células

#### **Técnicas de sección y procesamiento de tejidos.**

La interpretación del estado del ganglio centinela debe ser basada en una adecuada serie de tejido bien fijado y visto completamente por secciones. Teóricamente, cada ganglio centinela debería ser seccionado serialmente en su totalidad, sin embargo, tal aborداhe resulta caro y es claramente impráctico, cualquier recomendación al respecto debe estar comprendida entre lo ideal y lo posible. Aquí describiremos 2 de las técnicas más empleadas actualmente.

**El método Cochran:** debemos cortar el ganglio en 2 partes iguales a través del diámetro máximo del ganglio ( figura 2). Las dos mitades son cortadas a su vez y colocadas en bloques de parafina, tan pronto como puedan ser obtenidos, 10 cortes seccionales de estos son removidos y sometidos a distintas técnicas de histopatología. Las cortes 1, 3, 5 y 10 son teñidas por H y E, el corte 2 con proteína anti S-100 y el corte 4 con HMB-45. Los cortes 6 y 7 son usados para controles negativos, 8 y 9 son reservados para repetir estudios que son técnicamente insatisfactorios ó para inmunohistoquímica adicional. Si se observa solo anomalías sospechosas se pueden examinar cortes adicionales.

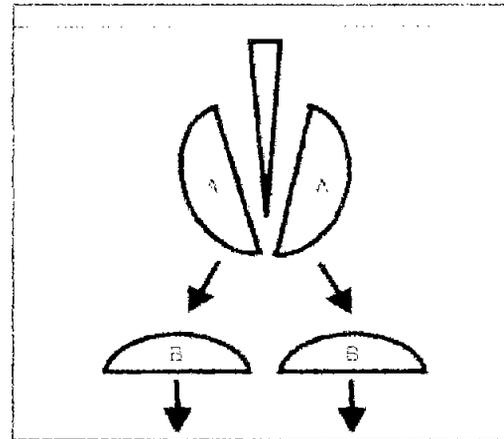


Figura 2.

Una vez cortado el ganglio en 2 partes iguales se realizaran 10 cortes de cada una y en forma seriada se someten a tinción con inmunohistoquímica con H y E, HMB-45 y S-100.

**El método Starz :** el ganglio centinela fijado en formalina es cortado en bloques de aproximadamente 1 mm de espesor, paralelo al eje longitudinal máximo del ganglio linfático. ( Figura 3). Después de ser embebido en parafina, 3 secciones son cortadas de cada bloque, el primero para tinción con H y E, y el segundo y tercero para inmunohistoquímica con anti S-100 y HMB-45, respectivamente. Este método es más costoso y consume mayor tiempo, pero es efectivo para muestras asimétricas e irregulares y provee una excelente base para evaluación morfológica de rutina.

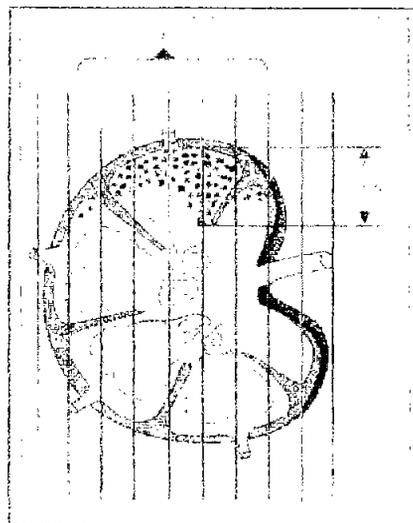


Figura 3. n= número de cortes de tejido involucrados. d= profundidad ( depth) expresada en mm. El reporte de las características patológicas de la metástasis debe incluir estos 2 parametros para la evaluación adecuada de la afección metastásica ganglionar. ( Tomado de Sentinel Lymph Node Biopsy ).

### **Selección de pacientes e indicaciones actuales en ganglio centinela.**

Quizá el aspecto más importante del procedimiento de disección del ganglio linfático centinela es la selección apropiada de pacientes. Aunque la remoción de este ganglio puede no alterar la supervivencia, la identificación de pacientes con melanoma metastásico en ganglios linfáticos define un grupo de pacientes quienes tienen un muy alto riesgo de tener metástasis ocultas y que podrían beneficiarse de terapia adyuvante. La cuidadosa estadificación para la presencia o ausencia de melanoma metastásico en los ganglios linfáticos puede mejorar la supervivencia al identificar a este grupo de pacientes que deberían recibir terapia adyuvante. Los resultados del Grupo Oncológico Cooperativo del Este ( ECOG) en su ensayo 1684, un estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, claramente demostró ventajas en el promedio de supervivencia libre de enfermedad para pacientes con melanoma metastásico en ganglios linfáticos que son tratados con interferón alfa-2b(21). Aunque en este estudio debe hacerse notar que la mayoría de los pacientes que recibieron interferón alfa-2b tenían metástasis ganglionares palpables y fueron sometidas a linfadenectomías terapéuticas. Solamente un 12% de estos pacientes enrolados en el ECOG EST 1684 tenían enfermedad ganglionar oculta. Por lo cual se concluye que se requieren de más estudios para definir adecuadamente el papel del interferón alfa -2b en pacientes en quienes la enfermedad es detectada en ganglios solo por mapeo linfático.

Fuera de ensayos clínicos el mapeo de ganglio centinela debería ser ofrecido a pacientes que tienen suficiente riesgo de enfermedad metastásica ( 10 a 15%) basados en variables pronósticas. En general , aquellos pacientes en quienes el melanoma tiene grosor de menos de 1.00 mm tienen menos de 2% de probabilidades de tener enfermedad metastásica ganglionar ó a distancia y existe poca justificación en ofrecer mapeo linfático por identificación de ganglio centinela en este grupo de pacientes. Sin embargo, Ringten y colaboradores llevaron a cabo un análisis en este grupo de pacientes con melanomas "delgados" e identificaron un subgrupo de pacientes que tienen mayor riesgo de enfermedad metastásica, incluyendo aquellos localizados en cabeza y cuello, tronco, lesiones ulceradas y aquellos con nivel III de Clark ó mayor. Estos pacientes tienen un 10% de riesgo de recurrencia, y son candidatos para mapeo de ganglio centinela y biopsia a pesar del espesor de la lesión primaria (22).

En general, aquellos pacientes en quienes el tumor primario es mayor de 1.00 mm, pero menor a 4.00 mm son sometidos a mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, y disección ganglionar complementaria solo en aquellos pacientes en quienes el ganglio

centinela demuestra metástasis por melanoma(23). El análisis retrospectivo de Morton y colaboradores, de más de 1000 pacientes demostró que en pacientes con tumores primarios de espesor intermedio ( 1 a 4 .00 mm) las probabilidades de tener enfermedad oculta en ganglios linfáticos regionales es de más del 45%. La disección del ganglio centinela es el procedimiento de elección en estos pacientes debido a que la temprana identificación de involucro regional puede impactar en la terapia adyuvante postoperatoria (24). Aquellos pacientes con tumores con grosor mayor a 4 mm con ganglios clínicamente negativos conllevan un alto riesgo de enfermedad micrometastásica regional (60-70%) y de enfermedad sistémica ( 70%) al momento del diagnóstico de melanoma y por tanto se ha considerado que debido a que el riesgo de enfermedad sistémica sobrepasa a la enfermedad regional no existe beneficio en realizar disección regional terapéutica (25). Por tanto la disección ganglionar regional en pacientes con melanoma grueso es realizada hasta que la enfermedad es clínicamente evidente. Recientemente, sin embargo, Gershenwald llevó a cabo un estudio retrospectivo de pacientes con melanomas con grosor mayor a 4 mm quienes fueron sometidos a mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, el análisis uni y multivariado de este estudio reveló que la biopsia del ganglio centinela permanece como el indicador pronóstico más importante en pacientes que son ubicados en este subgrupo. Estos resultados soportan un papel integral para la realización de la disección y biopsia del ganglio centinela en el manejo de pacientes con melanomas “gruesos”, debido a que una estadificación más precisa puede ayudar a determinar cuales pacientes se benefician de tratamientos adicionales (26).

La disección del ganglio centinela no tiene ningún papel en algunas situaciones. Primero, si el examen histopatológico confirma que una adenopatía clínicamente palpable es una metástasis ganglionar, una disección terapéutica de todos modos debería llevarse a cabo. Segundo, si un paciente ha sido sometido a escisión amplia del sitio del tumor primario ó si alguna otra cirugía ha sido realizada en el sitio de drenaje ganglionar primario. En estos casos lo recomendable es observación o disección ganglionar electiva (25). Como previamente ha sido discutido, después de escisión local amplia y avances de colgajos ó cierre con injertos de piel, la agudeza intraoperatoria del mapeo linfático es cuestionable debido a que el patrón de drenaje linfático inicial probablemente ha sido alterado. Esto último enfatiza la importancia de referir apropiadamente a los pacientes para disección del ganglio centinela antes de llevar a cabo la escisión del melanoma primario.

Aunque la biopsia del ganglio centinela ha sido adoptada como un método estándar de estadificación en la mayor parte de los centros oncológicos del mundo, existe aún controversia en relación a la validez y utilidad de este procedimiento. Las indicaciones actualmente más aceptadas son: pacientes con melanoma primario y ganglios clínicamente negativos , Breslow de 1 .00 mm ó mayor, Clark III ó mayor, ulceración y fase de regresión. Numerosos estudios han documentado la certeza de este procedimiento para identificar metástasis ganglionares y de acuerdo con el reporte de McMasters (7), existen 4 razones mayores para llevar a cabo la biopsia del ganglio centinela en melanoma.

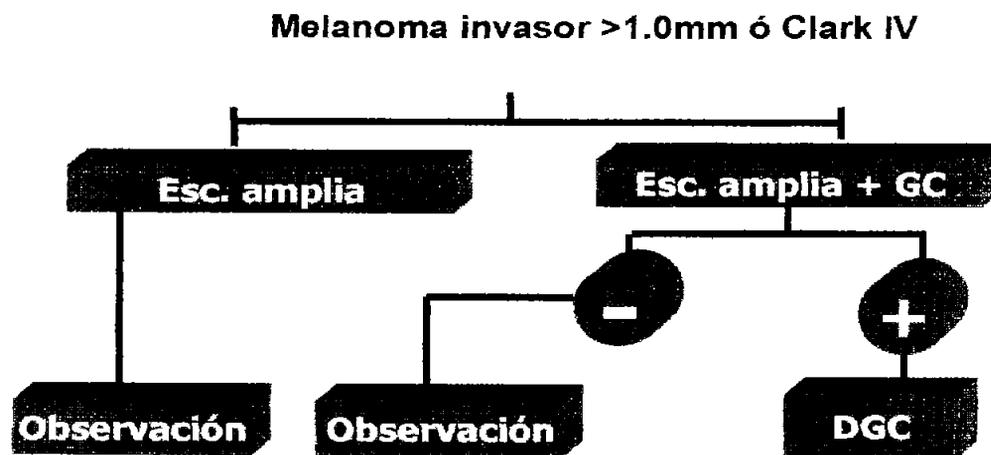
Primero, mejora la agudeza de la estadificación y provee información pronóstica para pacientes y médicos para guiar decisiones subsecuentes de tratamiento. Segundo, la biopsia del ganglio centinela facilita disecciones ganglionares terapéuticas tempranas lo cual disminuye las complicaciones de este último procedimiento en aquellos pacientes con metástasis ganglionares. Tercero, identifica pacientes que son candidatos para terapia adyuvante con interferón alfa-2b. Cuarto, identifica una población homogénea de pacientes para ingresar a ensayos clínicos de nuevas terapias adyuvantes. McMasters concluye que el beneficio de una adecuada estadificación ganglionar obtenida por biopsia del ganglio centinela tiene mayor peso que los riesgos del procedimiento y además tiene importantes implicaciones para el manejo de los pacientes.

### **Controversias en relación a ganglio centinela por melanoma.**

A pesar de que existe un generalizado acuerdo en la realización del procedimiento, su certeza diagnóstica y su invaluable papel en la estadificación, aún existen puntos que no han sido aclarados totalmente, entre estos se encuentran principalmente: el aumento de la incidencia de lesiones en tránsito tras la realización de ganglio centinela, la realización del procedimiento en pacientes con melanomas primarios y Breslow mayor a 4.00 mm, la linfadenectomía electiva mejora la supervivencia y el hecho de determinar si las disecciones ganglionares complementarias son necesarias en pacientes con ganglio centinela positivo. Para tratar de aclarar estos puntos existen algunos estudios tratando de explicar estas controversias. De tal modo que el Grupo de Melanoma y Oncología de la Organización Mundial de la Salud realizó estudios comparando la realización de disección ganglionar electiva contra observación en pacientes con melanoma cutáneo primario de extremidades y ganglios clínicamente negativos y no encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre ambos grupos (27). Esto último fue reproducido en pacientes con melanoma primario de tronco ó cabeza y cuello, sin encontrar nuevamente diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5, 10 y 15 años entre el grupo sometido a disección electiva y el grupo sometido a observación. En el análisis de subgrupos de otros ensayos se encontró que existe un pequeño subgrupo que puede beneficiarse de la realización de disección ganglionar complementaria con un 20% de mejoría en la supervivencia a 5 años para el grupo total con las siguientes características: edad menor a 60 años, lesiones primarias con grosor entre 1 a 4.00 mm y melanomas ulcerados (28). Mientras que en la mayoría de los estudios, la realización de la determinación y biopsia de ganglio centinela no ha tenido impacto en el periodo libre de enfermedad ni la supervivencia, el estudio de Gershenwald (26), y el estudio de Carlson (29), concluyeron que el estado patológico del ganglio centinela en pacientes con melanomas mayores a 4 mm es un factor pronóstico independiente para la supervivencia y por tanto el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela deberían ser llevados a cabo rutinariamente.

En relación al incremento de la incidencia de lesiones en tránsito tras la realización de biopsia de ganglio centinela en la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología México, hemos observado aproximadamente un 15% de incremento de estas lesiones, en MD Anderson Cancer Center un 5 a 10% y en otros centros en reportes preliminares se ha detectado hasta un 22% (1).

El punto de mayor controversia actual es sin duda la realización de disecciones ganglionares complementarias basadas en el estado patológico del ganglio centinela. Debido a esto actualmente se encuentran en curso grandes estudios basados en la identificación del ganglio centinela, disección ganglionar complementaria y finalmente la administración de interferon alfa-2b contra observación. Estos ensayos son resumidos en la figura 4.



**Figura 4.** Esc.=escisión. GC= ganglio centinela. DGC= Disección ganglionar complementaria. Ensayo Multicéntrico de Linfadenectomía Selectiva.

**Factores asociados a positividad del ganglio centinela.**

Hasta la fecha actual solo 2 factores han sido reportados como predictivos de positividad del ganglio centinela, la profundidad de la lesión primaria y el número de sitios

de drenaje ganglionar. Por mucho el más importante de estos es la profundidad de Breslow del tumor primario. De hecho existe una relación lineal entre el incremento de la profundidad del tumor y el riesgo de metástasis ganglionares linfáticas. Diversos estudios muestran que los pacientes con melanoma de menos de 1.5 mm de profundidad tienen un bajo riesgo (<10%) de metástasis de melanoma en el ganglio centinela. En contraste, pacientes con melanoma primario profundo (>4 mm de Breslow), tiene un 30 a 35% de posibilidades de tener positividad metastásica en el ganglio centinela. Cuando todos los pacientes con melanoma entre 1 y 4 mm son considerados, el riesgo de positividad varía de 15 a 20% (30-31).

Bedrosian y colaboradores han reportado que la presencia de fase de crecimiento vertical en el melanoma primario puede servir para identificar pacientes con melanoma de alto riesgo para metástasis ganglionares. De hecho ellos observaron un 5.6% de incidencia de positividad del ganglio centinela en pacientes con melanomas y profundidad de Breslow menor a 1 mm cuando se encuentra presente la fase de crecimiento vertical. De hecho la experiencia de la Unidad de Melanoma de Sydney es que en melanomas con Breslow menor a 1.5 mm, la incidencia de positividad de ganglio centinela es de 4-6%. La consistencia de la presencia de la fase de crecimiento vertical para predecir positividad del ganglio centinela no es fuerte, sin embargo, otros hallazgos son de más utilidad práctica en identificar lesiones "delgadas" con alto riesgo de metástasis ganglionares. Estos incluyen ulceración, nivel de Clark, índice mitótico, fase de regresión, microdensidad vascular, la edad y el número de ganglios encontrados en la cuenca primaria (1, 32). El otro factor que ha sido reportado que afecta el riesgo de positividad de ganglio centinela es el número de sitios de drenaje identificados durante el mapeo linfático además del número de ganglios disecados del sitio primario de drenaje. Los pacientes con múltiples sitios de drenaje pueden tener un mayor riesgo de positividad metastásica del ganglio centinela. Porter en MD Anderson Cancer Center observó que los pacientes con melanoma del tronco que mostraban distintas áreas primarias de drenaje ganglionar tenían un mayor riesgo de enfermedad metastásica cuando eran comparados con pacientes que solo tenían un sitio de drenaje primario (33). Ellos reportaron que en 281 pacientes que fueron sometidos a mapeo de ganglio centinela, el 31% de los pacientes presentaron sitios de drenaje ganglionar múltiple. El riesgo relativo de estos pacientes de tener positividad en el ganglio centinela fue de 1.9 ( $p>0.03$ ), comparado con aquellos pacientes con melanomas del tronco que tenían una sola cuenca de drenaje. El resto de los factores predictivos estudiados hasta el momento no han sido consistentes en demostrar su valor en la predicción de positividad metastásica del ganglio centinela por melanoma, por ejemplo, la variabilidad interobservador en hallazgos tales como la densidad microvascular y el índice mitótico no permiten establecer claramente el papel de estas variables patológicas como factores de predicción.

### **Factores predictivos en la disección ganglionar complementaria.**

Existe considerable interés en identificar a pacientes con mínimo riesgo de tener

metástasis ganglionares adicionales después de la escisión del ganglio centinela, esto debido a que solo un 20% en de los pacientes en promedio, tiene ganglios no centinela positivos en la disección complementaria, además de que debemos recordar que existe un importante porcentaje de pacientes con morbilidad asociada al procedimiento con complicaciones tales como linfedema crónico de extremidades e infección del sitio quirúrgico. Aunado a esto existe la controversia acerca de si la disección ganglionar complementaria mejora la supervivencia de estos pacientes. Tres factores han sido asociados con el riesgo de enfermedad en ganglios no centinela en la disección ganglionar complementaria. Estos incluyen la profundidad del melanoma primario, el número de ganglios identificados en el sitio de drenaje primario y el número de ganglios centinela reportados como positivos a melanoma metastásico. Joseph y colaboradores reportaron que todos los pacientes con ganglio centinela positivo y en quienes se encontraron ganglios positivos adicionales en la disección ganglionar complementaria tenían tumores primarios mayores a 3 mm de profundidad (31). En contraste Wagner y colaboradores no reportaron ninguna asociación entre la profundidad del tumor primario y el riesgo de metástasis en ganglios no centinela de 275 pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela, ellos encontraron que la positividad del ganglio centinela fue el único factor que incrementó las posibilidades de encontrar enfermedad adicional en la disección ganglionar complementaria (33, 34). En una serie de 121 pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela, 10 de 15 pacientes con ganglio centinela positivo (67%) no tuvieron ganglios positivos adicionales en la disección ganglionar subsecuente. Otros investigadores han reportado que entre 7 y 42% de los pacientes tendrán ganglios positivos en la disección ganglionar complementaria (1).

Tabla 2 . Comparación de resultados de disecciones ganglionares.

### Disección ganglionar complementaria.

Autor	Año		
Donald Morton	1992	38	2 (6 %)
Leong	1997	22	4 (18.2) %
Wagner	2000	32	6 (18.75 %)
Clary & Coit MSKCC	2000	31	11 (35%)
Mc Masters Sunbelt Melanoma Trial	2002	282	45 (16%)

Reeves, Coit y colaboradores en el 2003 diseñaron un estudio con la finalidad de encontrar cuales son los factores que pueden predecir la presencia de metástasis en la disección ganglionar complementaria. De este modo incluyeron a una población de pacientes con melanoma quienes tenían un ganglio centinela positivo y subsecuentemente eran sometidos a disección ganglionar complementaria, realizaron un análisis retrospectivo de una base de datos institucional. El tumor primario y el ganglio centinela fueron analizados histopatológicamente. A partir de el análisis de estos datos diseñaron una gradificación de calificación basada en el tamaño del tumor ( profundidad) y la ulceración. Se dio 1 punto a ulceración y un punto a Breslow de 2 mm y mayores. Incluyeron otros aspectos histopatológicos como son la regresión, las características de las metástasis ganglionares: tamaño , localización subcapsular y no subcapsular y realizaron un análisis univariado, encontrando que la profundidad de la lesión primaria, la ausencia de datos de regresión, metástasis ganglionares mayores a 2 mm y localización no subcapsular estuvieron asociadas significativamente a positividad del ganglios no centinela en la disección ganglionar complementaria sin embargo, en al análisis multivariado solo la gradificación basada en tamaño y ulceración del primario permanecieron como un valor predictivo estadísticamente significativo al compararlo con el resto de las características ya mencionadas (35). Concluyeron que las posibilidades de tener metástasis ganglionares en la disección ganglionar complementaria de pacientes con melanomas con grosor menor a 2 mm y ausencia de ulceración son del 0%, mientras que cuando suman 2 puntos las posibilidades de tener más ganglios no centinela positivos son del doble que la suma de la gradificación de 1 punto ( 16 Vs 31%).

Cochran realizó un estudio basado en el melanoma primario y el ganglio centinela con el objetivo de encontrar los factores predictivos de melanoma metastásico en ganglios no centinela (36). En 90 pacientes con un ganglio centinela positivo, que fueron subsecuentemente sometidos a linfadenectomía complementaria se evaluó y comparó la capacidad de las características del tumor primario y del ganglio centinela positivo para predecir el estado patológico de los ganglios no centinela. Se incluyeron como variables el Breslow, la cantidad de tumor en el ganglio y la densidad de leucocitos dendríticos en la paracorteza del ganglio. El área de tumor en el ganglio y el Breslow de la lesión, predijeron con mayor certeza la presencia de tumor en ganglios no centinela de la disección complementaria (  $p=0.0001$ ) para ambas variables. La presencia leucocitos dendríticos en la paracorteza ganglionar fue también predictiva de melanoma en los ganglios no centinela ( $p=0.008$ ). Concluyendo que estas tres observaciones en el ganglio no centinela pueden ser factores predictivos con alto índice de certeza, sin embargo las aseveraciones en relación al valor predictivo del tamaño del depósito metastásico en los ganglios centinela y la presencia de células dendríticas en la paracorteza continúan siendo controvertidos como factores predictivos en otros estudios ó requieren de mayores estudios para su confirmación.(37-38-39).

A pesar de que se han realizado numerosos estudios para optimizar el beneficio del mapeo y biopsia del ganglio centinela, hasta la fecha actual su utilidad ha sido limitada a identificar pacientes que podrían beneficiarse de disecciones ganglionares complementarias

tempranas, a disminuir la morbilidad de disecciones ganglionares terapéuticas y a identificar individuos que son candidatos a adyuvancia y a nuevos ensayos con agentes terapéuticos en protocolos. En nuestro medio requerimos de conocer cuales son las características que definen al grupo de pacientes que obtendrá el máximo beneficio al realizar este procedimiento.

## **Material y métodos.**

### **Tipo de estudio:**

Descriptivo, transversal, observacional y bidireccional.

### **Justificación:**

La biopsia del ganglio centinela en melanoma al momento solo se considera un procedimiento estadificador, no identifica a pacientes que tendrán además del ganglio centinela, otros ganglios metastásicos en la disección ganglionar complementaria, por tanto la gran mayoría de las disecciones ganglionares complementarias son negativas (80%) y actualmente no existen en la literatura referencias que intenten identificar factores de predicción en ganglio centinela por melanoma, en poblaciones latinas.

### **Hipótesis:**

El análisis de datos clínicos y las características histopatológicas del tumor primario pueden predecir la positividad del ganglio centinela ; además el tamaño de la metástasis ganglionares, su localización, el sitio de depósito metastásico al relacionarlos con las características del tumor primario y a las características clínicas del paciente pueden identificar grupos de pacientes que se beneficiarán de disección ganglionar complementaria.

### **Objetivos:**

Identificar factores asociados a positividad del ganglio centinela y sus implicaciones pronósticas.

Identificar factores que se asocian a positividad de ganglios no centinela en la disección ganglionar complementaria.

Identificar si las características clinicopatológicas del ganglio centinela predicen recurrencia.

## **Variables.**

Asociadas al tumor primario.

Edad

Sexo

Breslow

Ulceración

Sitio anatómico

Variedad histopatológica

Asociadas a ganglio centinela.

Positividad a malignidad

Número de ganglios positivos

Tamaño de las metástasis

Localización de las metástasis

Positividad de ganglios en disección complementaria.

Periodo libre de enfermedad

## **Análisis estadístico.**

Se realizó un análisis univariado y estratificado mediante las siguientes pruebas estadísticas de acuerdo con el fenómeno a estudiar.

X<sup>2</sup>

Prueba exacta de Fisher

Prueba de Mantel Häenszel

Análisis univariado log-rank .

## Resultados.

Se analizaron un total de 78 pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela por melanoma primario cutáneo en un periodo comprendido de febrero de 2000 a octubre de 2003. Tomando en consideración que el único factor que ha demostrado utilidad como factor predictivo para la positividad del ganglio centinela, es el valor de Breslow en el tumor primario, esta fue la primera variable analizada, encontramos que fue posible determinar el grosor en 73 pacientes, en los 5 restantes este valor no pudo ser determinado por falta de información en el expediente clínico. La media del valor de Breslow medida por micrometro fue de 2.75 mm para la población global, en aquellos pacientes con ganglio centinela positivo fue de 4.00 mm y para ganglio centinela negativo fue de 1.85 mm esto se tradujo en diferencia estadísticamente significativa entre estas medidas y la positividad de ganglio centinela con una  $p=0.01$  (intervalo de confianza de 0.05), así mismo existió diferencia estadísticamente significativa entre cada una de las mediciones de Breslow al dividirlos por grosor de la lesión en grupos de  $<$  de 1mm, 1 a 4 mm y  $>$  de 4 mm, como se muestra en la tabla 3.

	Global	GC Positivo	GC Negativo
<b>Breslow</b>	<b>2.75 mm</b>	<b>4.0 mm</b>	<b>1.85 mm</b>
<b>&lt; 1 mm</b>	<b>11</b>	<b>1</b> <b>(9.1%)</b>	<b>10</b> <b>(90.9%)</b>
<b>1 - 4 mm</b>	<b>30</b>	<b>9</b> <b>(30%)</b>	<b>21</b> <b>(70%)</b>
<b>&gt; 4 mm</b>	<b>32</b>	<b>17</b> <b>(53%)</b>	<b>15</b> <b>(47%)</b>
<b>p=0.01</b>			

Tabla 3. Muestra los valores encontrados de Breslow en el tumor primario y su asociación con positividad de ganglio centinela, misma que se incrementa en forma directamente proporcional al incremento de la profundidad.

El segundo parámetro medido fue la presencia de ulceración, en este rubro se lograron estudiar 65 pacientes de los cuales 30 tuvieron melanomas ulcerados y 35 no mostraron esta alteración. De los pacientes que presentaron ulceración el 43.3% (13 pacientes) tuvieron ganglio centinela positivo y el 56.7% restante (17 pacientes) se reportó la biopsia de ganglio centinela como negativa para metástasis. Esto significó que la ulceración no fue un factor predictivo positivo para ganglio centinela metastásico. (Tabla 4).

Ulceración	Global	GC Positivo	GC Negativo
Presencia de Ulceración	30	13 (43.3%)	17 (56.7%)
Ausencia de Ulceración	35	9 (25.7%)	26 (74.3%)

Tabla 4. asociación de ulceración del tumor primario y positividad de ganglio centinela.

La mediana de edad del grupo entero fue de 55 años de edad, siendo para ganglio centinela positivo de 55 años y de 56 años para ganglio centinela negativo, con un rango para la población total de 21 a 81 años de edad. Se identificaron en total 27 pacientes con ganglio centinela positivos, cuando los agrupamos en menores y mayores de 60 años de acuerdo con lo propuesto por otros grupos en la literatura universal, mismos que suponen una mayor positividad de ganglios centinela en pacientes mayores de 60 años, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, resultando para tal análisis una  $p=0.50$  con 15 pacientes en el grupo de menores de 60 años y 12 pacientes en el grupo de mayores de 60 años, ambos grupos con ganglio centinela positivo. En relación al sexo, localización del tumor primario y el número de ganglios obtenidos en la biopsia de ganglio centinela, ninguno de estos factores demostró ser de utilidad como factores predictivos de positividad como lo muestran las tablas 5, 6 y 7.

SEXO	Global	GC Positivo	GC Negativo	p
Mujeres	40	13 (32.5%)	27 (67.5%)	
Hombres	38	14 (36.8%)	24 (63.2%)	0.43

Tabla 5.GC ( Ganglio centinela )

	Global GC Positivo	GC Negativo
Extremidad	51 21 (41.2%)	30 (58.8%)
Tronco	15 5 (33.3%)	10 (66.7%)
Cabeza y cuello	12 1 (8.3%)	11 (91.7%)
		<b>P=0.09</b>

Tabla 6. GC ( Ganglio centinela ). La localización anatómica del tumor primario no determino la mayor frecuencia de positividad de ganglios centinela.

	Global	GC Positivo	GC Negativo
1	36	10 (27.8%)	26 (72.2%)
2	22	11 (50%)	11 (50%)
3	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)
4	4	2 (50%)	2 (50%)
5	1	1 (100%)	0 (0)

**p=0.24**

Tabla 6. El incremento en el número de ganglios obtenidos en la biopsia inicial no se relacionó con la positividad de los mismos, en un paciente se obtuvieron 5 ganglios lo cual fue considerado como disección ganglionar desde un inicio.

Cuando consideramos el patrón de crecimiento como una variable de predicción de positividad del ganglio centinela, en el análisis inicial no fue posible demostrar que existía diferencia estadísticamente significativa entre cada una de los distintos patrones de crecimiento (  $p=0.37$ ), sin embargo al agruparlos en acral lentiginoso Vs el grupo entero restante, la variedad de acral lentiginoso mostró diferencia estadísticamente significativa como lo muestra la tabla 7.

	Global	GC Positivo	GC Negativo
<b>Acral Lentiginoso</b>	41	19 (46.3%)	22 (53.7%)
<b>Otros patrones</b>	37	8 (21.6%)	29 (78.4%)

Tabla 7. El porcentaje de pacientes con ganglio centinela positivo en melanoma acral lentiginoso fue cercano al 50% del total de pacientes con este patrón de crecimiento.

Cuando se asocio la positividad del ganglio centinela al periodo libre de enfermedad y a la supervivencia específica de la misma, encontramos que de 27 pacientes con ganglio centinela positivo 13 ( 48%) habían presentado recurrencia en un periodo de 36 meses, la gráfica (figura 5) muestra una clara tendencia al decremento del periodo libre de enfermedad con la positividad del ganglio centinela y menores posibilidades de recurrencia en pacientes con ganglio centinela negativo, en este último grupo, de un total de 51 pacientes, solo 15 (29%) de ellos habían recurrido en un seguimiento a 36 meses.

### Periodo Libre de Enfermedad

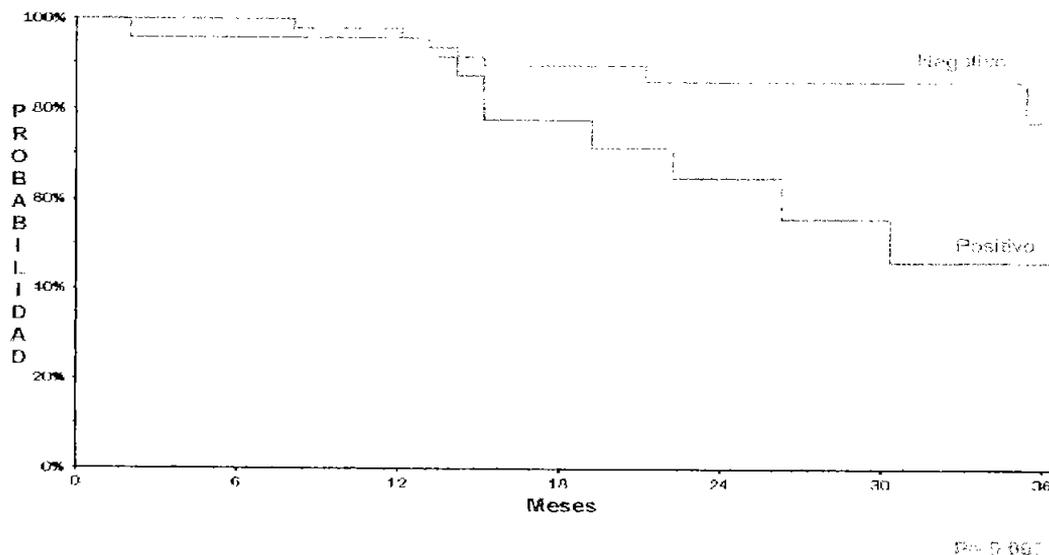


Figura 5. De un total de 78 pacientes, 27 tuvieron al menos un ganglio centinela positivo, en el seguimiento a 36 meses un 48% de estos pacientes habían recurrido. La gráfica muestra diferencia estadísticamente significativa entre el periodo libre de enfermedad de pacientes con ganglio centinela negativo y positivo.

Al analizar la supervivencia global del grupo sometido a biopsia del ganglio centinela, fue posible obtener este dato en todos los pacientes (78), de los 27 que tuvieron ganglio centinela positivo, 9 (33.3%) estaban muertos al momento del estudio, mientras que de los 51 pacientes con ganglio centinela negativo solo 2 (4%) habían fallecido por enfermedad. Cabe mencionar que todos los pacientes que fallecieron mostraron inicialmente recurrencia locorregional y que aproximadamente 4 meses posterior a la aparición de esta recurrencia desarrollaron enfermedad a distancia, primordialmente en pulmones ( solo dos tuvieron enfermedad hepática), este análisis también demostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (figura 6).

## Supervivencia

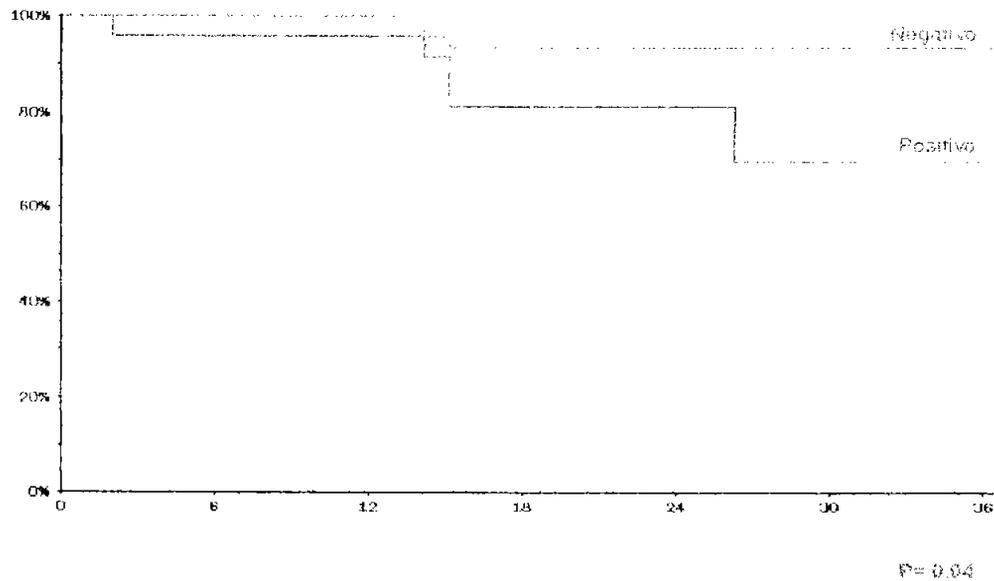


Figura 6. La positividad del ganglio centinela se asoció a mortalidad por el padecimiento. El tiempo de seguimiento se muestra en la línea horizontal, mientras que el porcentaje indica el total de pacientes para cada uno de los grupos.

### Factores de predicción de Disección complementaria positiva.

Se realizaron 25 disecciones ganglionares complementarias, en un total de 27 pacientes con al menos un ganglio centinela positivo, 2 de estos pacientes fueron excluidos debido a que en uno se consideró como disección ganglionar la identificación de 5 ganglios centinela para su análisis, mientras que un paciente más se excluyó debido a que no aceptó el procedimiento y solo se mantuvo en observación, este paciente desarrolló enfermedad ganglionar y además tuvo aparición de lesiones en tránsito, finalmente falleció por la enfermedad. De las 25 disecciones ganglionares complementarias encontramos ganglios no centinela positivos en 9 pacientes, lo cual correspondió al 36.5% del total de pacientes. En todos y cada uno de los pacientes sometidos a disección ganglionar complementaria se estudiaron variables del tumor primario y del ganglio centinela. De las variables asociadas al tumor primario, el Breslow no fue un factor predictivo independiente para la positividad de ganglios no centinela en la disección complementaria. Para este análisis agrupamos al tumor primario de acuerdo a la última revisión hecha por la AJCC en el año 2002 y solo 3 pacientes tuvieron melanomas menores a 2 mm de profundidad, de estos ninguno tuvo ganglios positivos en la disección ganglionar complementaria, y aunque esto último pudiera traducirse como estadísticamente significativo al compararlo contra los 22 pacientes

restantes no encontramos diferencia alguna, esto posiblemente explicado por el pequeño grupo de pacientes con tumor menor a 2 mm de Breslow. (Tabla 8)

		Disección Global Complementaria Positiva	Disección Complementaria Negativa
< 1 mm	1	0 (0 %)	1 (100 %)
1 - 2 mm	2	0 (0 %)	2 (100 %)
2 - 4 mm	6	3 (50%)	3 (50%)
> 4 mm	16	6 (37.5%)	10 (62.5%)
			<b>p=0.74</b>

Tabla 8. Aún cuando aparentemente los tumores mayores a 2 mm de profundidad se asocian a positividad en la disección ganglionar complementaria, esto no puede concluirse debido al reducido número de pacientes.

El análisis de variables tales como sexo, ulceración, tamaño del depósito metastásico y localización de la metástasis no demostraron utilidad alguna como factores predictivos de positividad en la disección ganglionar complementaria.

La edad mayor a 60 años y el hecho de identificar al ganglio centinela como positivo por hematoxilina-eosina, fueron factores que tuvieron diferencia estadísticamente significativa como factores predictivos de disección ganglionar complementaria. Al realizar el análisis de estos subgrupos encontramos que en aquellos pacientes mayores a 60 años el 54.5% (6/11 pacientes) tuvieron una disección ganglionar complementaria positiva, mientras que 3 (21.4%) de un total de 14 pacientes menores de 60 años presentaron este mismo hallazgo, al compararlo contra pacientes menores de 60 años pudo comprobarse la diferencia estadística. (Tabla 9). De los 25 pacientes sometidos a disección ganglionar complementaria los 5 pacientes identificados por inmunohistoquímica tuvieron una disección ganglionar complementaria negativa, de los 20 identificados por H y E, 9 tuvieron disección complementaria positiva para un 45%, lo cual como ya comentamos previamente fue estadísticamente significativo, estos 2 últimos hallazgos son representados a continuación en las tablas 10 y 11.

	Disección Global Complementaria Positiva		Disección Complementaria Negativa
Edad (mediana)	55 años	65 años	48 años
< 60 años	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)
> 60 años	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)
			<b>p=0.05</b>

Tabla 10. Más del 50% de los pacientes mayores a 60 años tuvo una disección ganglionar complementaria positiva.

	Disección Global Complementaria Positiva		Disección Complementaria Negativa
HE	20	9 (45%)	11 (55%)
IH	5	0 (0%)	5 (100%)
			<b>p=0.04</b>

Tabla 11. HE= Identificación de positividad en ganglio centinela por hematoxilina eosina. IH= Análisis histopatológico de ganglio centinela positivo por inmunohistoquímica, incluye HMB 45 y S 100.

## Discusión.

La determinación y biopsia del ganglio centinela en melanoma ha adquirido gran importancia en aquellos pacientes portadores de melanoma, actualmente ha sido ampliamente aceptado en casi todo el mundo como un procedimiento estándar en la estadificación de este grupo de pacientes (8). Sin embargo la realización adecuada de este procedimiento requiere de un equipo coordinado de expertos en melanoma, medicina nuclear, patología oncológica y de los medios tecnológicos adecuados para obtener resultados óptimos en la realización del mismo(4). Con el advenimiento de técnicas como la utilización de gammasonda para determinación radioguiada (12) , tinciones de inmunohistoquímica ( HMB 45 y S 100) y la utilización de técnicas de RT-PCR ( 17, 18), la certeza diagnóstica de este procedimiento es mayor al 95%. En nuestro medio estos datos han sido reproducidos por Alfeirán y colaboradores (40) . Esto permite la realización de nuevos estudios en nuestro medio con la finalidad de identificar adecuadamente todas y cada una de las implicaciones diagnósticas , de estadificación y terapéuticas hechas hasta la fecha en relación a la utilidad del ganglio centinela por melanoma.

Aún cuando se han aceptado como indicaciones para la realización de la determinación e identificación del ganglio centinela en pacientes con melanoma los datos clínico-patológicos de ulceración, datos de regresión, Breslow mayor a 1 cm y un nivel de Clark IV ó mayor (7), no ha sido posible hasta la fecha identificar cuales son los grupos de pacientes específicos que se beneficiarán de disección ganglionar complementaria, ya que un 80% de los pacientes sometidos a este segundo procedimiento no tienen ganglios centinela positivos en la disección complementaria ( 26, 27, 28), en nuestro estudio las posibilidades de obtener una disección ganglionar complementaria son del 36.5% . Además no se ha descartado totalmente la utilidad de la realización de ganglio centinela en pacientes con melanomas y Breslow menor a 1mm y/o mayor a 4 mm (10,25, 29,30), la controversia a este respecto continua vigente. Nosotros encontramos que en aquellos pacientes con Breslow menor a 2 mm solo el 3.8% tendrán un ganglio centinela positivo, y que de estos ninguno tuvo más ganglios no centinela positivos en la linfadenectomía complementaria, lo cual inicialmente parecería determinante en la toma de decisiones en relación a la realización del tratamiento complementario, sin embargo hacer esta aseveración es muy aventurado debido al limitado número de pacientes pertenecientes a este grupo en nuestro estudio. La literatura universal marca un 45 aproximadamente de posibilidades de encontrar ganglios centinela positivos con Breslow menor a 1 mm, lo cual coincide con nuestro estudio (5, 6, 30). De la misma manera en nuestro estudio el factor predictivo de positividad del ganglio centinela con mayor peso estadístico fue el Breslow del melanoma primario, lo cual coincide con otras investigaciones realizadas (15, 30). Factores tales como la edad , ulceración, localización anatómica del melanoma primario, sexo y número de ganglios centinelas obtenidos en la cuenca primaria fallaron en demostrar su utilidad como factores de predicción de positividad del ganglio centinela, situación que coincide con lo reportado por Dunitz (1) . A diferencia de lo reportado en la literatura mundial, el patrón de crecimiento acral lentiginoso en nuestro estudio tuvo poder

estadísticamente significativo al analizarlo como factor pronóstico independiente de predicción de positividad metastásica en el ganglio centinela con una  $p= 0.04$ , situación que no ha podido ser comprobada por otros autores y que requiere de confirmación en estudios ulteriores.

Al tratar de identificar los factores que se asocian a positividad de la disección ganglionar complementaria en pacientes con ganglio centinela positivo, encontramos que el tamaño del depósito metastásico, su localización dentro del ganglio, el número de ganglios centinela positivos, la ulceración del primario y el sexo del paciente, no tuvieron relevancia en la predicción de positividad de la disección ganglionar complementaria, situación que ya ha sido demostrada previamente (31, 35, 36). En el análisis univariado, el Breslow permaneció como un factor predictivo de positividad en disección ganglionar complementaria, sin embargo no tuvo el mismo poder estadístico que observamos cuando se trató de predecir el estado patológico del ganglio centinela. Las características del tumor asociadas a predicción de positividad en otros ganglios diferentes al centinela en esta serie son: el grosor de la lesión, la edad mayor a 60 años y las metástasis diagnosticadas por hematoxilina-eosina. De estas es de llamar la atención el hecho de que todos los ganglios centinela que fueron diagnosticados como positivos mediante inmunohistoquímica, tuvieron una disección ganglionar complementaria sin más depósitos metastásicos ganglionares, lo cual sugiere que este grupo de pacientes pudiera quedar en observación sin la necesidad de realizar más procedimientos que la biopsia del ganglio centinela. En pacientes con ganglio centinela positivo y con edad mayor a 60 años, el 54.5% de estos tuvo una linfadenectomía complementaria positiva, independientemente del resto de hallazgos clínico-patológicos asociados, con lo cual está más que justificada la realización de un procedimiento terapéutico adicional en este grupo de pacientes. Estos 2 últimos datos no han sido explorados en la literatura mundial. Dentro de los factores que no pudieron ser evaluados adecuadamente en este estudio se encuentra la densidad microvascular del primario, la presencia de leucocitos dendríticos en la paracorteza ganglionar y el tamaño del depósito metastásico, ya que estos factores no son reportados rutinariamente por el servicio de patología de nuestro hospital, bajo el argumento de la gran variabilidad interobservador, el gran costo y bajo beneficio clínico de los mismos, puntos que además continúan controversiales en la literatura y que requieren de más investigaciones al respecto (37, 38, 39).

### **Conclusiones.**

Debido a la naturaleza del estudio y a las características del mismo en relación a su diseño no es posible realizar grandes conclusiones, sin embargo nuestro estudio demuestra que además del Breslow como factor predictivo de positividad en el ganglio centinela, el patrón de crecimiento acral lentiginoso se asocia fuertemente a positividad metastásica del ganglio. Así mismo existe una fuerte asociación entre la edad mayor a 60 años, la positividad del ganglio centinela por H y E, Breslow de más de 2 mm, patrón de crecimiento acral lentiginoso y la positividad de ganglios no centinela en la disección

complementaria, estas variables deben ser consideradas como indicación de realizar linfadenectomía complementaria, mientras que en aquellos pacientes con Breslow menor de 2 mm, con ganglio centinela diagnosticado por inmunohistoquímica mantenerlos en observación es una conducta adecuada en nuestro medio ya que ninguno de estos pacientes tuvo ganglios positivos en el tratamiento quirúrgico complementario. La positividad del ganglio centinela se asocia a un mayor porcentaje de recurrencias y a disminución de la supervivencia global.

### **Bibliografía.**

1. Sentinel Lymph Node Biopsy. Martin Dunitz. Taylor & Francis Group. 2002.
2. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland KH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-8.
3. Cabañas RM, An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al, Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
5. Prognostic factors in malignant melanoma. Acad Press 1987.
6. Balch Charles, Houghton Alan N, et al. *Cutaneous Melanoma*. 4<sup>th</sup> Edition:210-30.
7. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: Controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol*; 19:2851-55, 2001.
8. WHO declares lymphatic mapping to be the standard of care for melanoma. *Oncology* 13: 288, 1999.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 11:1751-1756, 1993.
10. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al: Multiinstitutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17: 976-983, 1999.
11. Balch CM, Soong S, Ross MI. et al: Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Ann Surg Oncol* 2000;7:87-97.

12. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT, Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc* 1993; 2:335-40.
13. Thompson JF, McCarthy WH, Balch CM et al, Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5:255-260.
14. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998; 124:203-10.
15. Haddad FF, Stall A, Messina J et al, The progression of melanoma nodal metastases is dependent on tumor thickness of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:144-9.
16. Cascinelli N, Belli F, Santinami M et al, Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma : the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:469-74.
17. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL, occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological Stage I malignant melanoma: an immunohistological study. *Am J Surg Pathol* 1998; 12: 612-18.
18. Paul JD, Hans T, Sybren M, Chris JL, Pathologic analysis of Sentinel Lymph Nodes. *Sem in Surg Oncol* 2001; 20:238-245.
19. Yu LL, et al, Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999; 86:617-627.
20. Cochran AJ. Melanoma metastases through the lymphatic system. *Surg Clin North Am* 2000, 80:1683-1693.
21. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Groups trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14:7-17, 1996.
22. Reintgen D, Cox E, McCarty KJ, et al: Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate-thickness primary melanoma. *Ann Surg* 198:379-385, 1983.
23. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al: The Augsburg Consensus- Techniques of lymphatic mapping sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 89:236,241, 2000.
24. Morton DL, Wanec L, Nizze JA, et al: Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from John Wayne Cancer Clinic. *Am Surg* 214:491, 494, 1991.

25. Tanabe KK, Reintgen D: The role of sentinel node mapping for melanoma. *Adv Surg* 31:79-103. In *Seminars In Oncology*, Vol 29, No.4 ( August), 2002:pp 341-352.
26. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, et al. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 7:160, 165, 2000.
27. Spanknebel K, Temple L, Hiotis S, Coit DG, et al: Randomized Clinical Trials in Melanoma. *Surg Oncol Clin of N AM*; Vol 11, 1:23-52, Jan 2002.
28. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, 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* 224:255-263, 1996.
29. Carlson GW, Murray DR, Hestley A, et al: Sentinel lymph node mapping for thick (> 4 mm) melanoma: Should we be doing it? *Ann Surg Oncol*, Vol 10, No.4, 2003 : 408-15.
30. Thompson JF, Shaw HM. The prognosis of patients with thick primary melanomas: Is regional lymph node status relevant, and does removing positive regional nodes influence outcome. *Ann Surg Oncol*, Vol 9 (8):719-722, 2002.
31. Joseph E, Brobeil A, Glass F, et al: Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:119-25.
32. Oddbjorn Straume, Jackson DG, Akslen LA. Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of low grade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma. *Clin Can Res*. Vol 9, 250-256, Jan 2003.
33. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al, Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000, 89:453-62.
34. Ollila DW, Foshag LJ, Essner R, et al, Parotid region lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:150-154.
35. Reeves ME, Delgado R, Busam KJ, et al. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol*, Vol 10, No. 1; 2003:27-31.
36. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, Morton DL, Elashoff R. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol* 2004 Jul; 17 (7):747-55.
37. Cochran AJ, Roberts A, Wen DR, et al. Optimized assessment of sentinel nodes for metastatic melanoma, implications for regional surgery and overall treatment planning. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar; 11 ( 3 Suppl):156 S-61 S.

38. Barbour AH, Coventry BJ. Dendritic cell density and activation status of tumour-infiltrating lymphocytes in metastatic human melanoma: possible implications for sentinel node metastases. *Melanoma Res.* 2003 Jun; 13 (3):263-9.

39. Essner R, Kojima M. Dendritic cell function in sentinel nodes. *Oncology* 2002 Jan; 16 ( 1 Suppl 1):27-31.

40. Alfeiran, R. A. et al. Epidemiología del melanoma en Mexico. Revista del Instituto Nacional de Cancerología, 1998, vol 44, num 4, pag. 164-174.