



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MÉDICA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

***“UTILIDAD DE LA ADICIÓN DE COLORANTE CARBON A LA  
TECNICA ESTÁNDAR EN EL MAPEO LINFÁTICO Y BIOPSIA  
DE GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA CUTÁNEO”***

**TESIS DE POST-GRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
SUB-ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DR. ABSALON ESPINOZA VELAZCO**

***ASESOR MÉDICO: DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ  
ASESOR METODOLÓGICO: DRA. DULCE MA. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ***



**MEXICO D.F Marzo 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **COLABORADORES**

**Dr. Gabriel González Ávila**  
**Director de Enseñanza Hospital de Oncología Centro Médico Nacional**

**Dra. Yazmín de Anda González**  
**Médico patólogo del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo**  
**XXI**

## **FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

**Dr. José Francisco Gallegos Hernández**  
**Jefe de Servicio de Tumores de cabeza, cuello y piel del HO CMN Siglo XXI**

**Dra. Dulce María Hernández Hernández**  
**Jefe de Epidemiología del HO CMN Siglo XXI**

**Dr. Gabriel González Ávila**  
**Jefe de Enseñanza del HO CMN Siglo XXI**

## **Dedicatoria**

**A Dios, Padre eterno y fiel**  
**A mi esposa Gracia Inés por su amor incondicional y apoyo inagotable**  
**A mis Hijos Ivanna y Benjamín por traer alegría a nuestras vidas**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios primeramente por darme la oportunidad de seguir creciendo profesionalmente**

**A mi esposa Grace y mis hijos Ivanna y Benjamín por apoyo incondicional y paciencia**

**A mis Padres, hermanos, cuñados y sobrino por su cariño**

**A mis maestros, profesores, compañeros y amigos del Hospital de Oncología por compartirnos conocimientos y vivencias**

**A los pacientes por enseñarnos todos los días**

## INDICE

	<b>Página</b>
<b>I. Antecedentes</b>	<b>7</b>
<b>II. Justificación</b>	<b>13</b>
<b>III. Planteamiento del problema</b>	<b>14</b>
<b>IV. Hipótesis</b>	<b>15</b>
<b>V. Objetivos</b>	<b>15</b>
<b>VI. Metodología</b>	<b>16</b>
1.- Diseño	
2.- Población de estudio	
3.- Tipo de muestreo	
4.- Cálculo del tamaño de la muestra	
5.- Criterios de selección	
a) Inclusión	
b) Exclusión	
c) Eliminación	
6.- Definición de las variables y escalas de medición	
7.- Procedimientos	
8.- Análisis Estadístico	
<b>VII. Consideraciones éticas</b>	<b>24</b>
<b>VIII. Recursos Humanos</b>	<b>25</b>
<b>IX. Resultados y Análisis</b>	<b>26</b>
<b>X. Discusión</b>	<b>27</b>
<b>XI. Conclusiones</b>	<b>29</b>
<b>XII. Bibliografía</b>	<b>30</b>
<b>XIII. Anexo</b>	<b>33</b>
<b>XIV. Cronograma de Actividades</b>	<b>35</b>
<b>XV. Tabla</b>	<b>35</b>

## I. ANTECEDENTES

El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en el mundo, tan solo en el 2009 en Estados Unidos se estimaron 68,720 nuevos casos de melanoma, con una aproximación de muertes de 8,650 pacientes. Sin embargo, estas proyecciones para los nuevos casos pueden representar una subestimación importante ya que muchos melanomas son superficiales e *in situ* y sometidos a tratamiento ambulatorio los cuales no se reportan <sup>(1)</sup>.

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en el 2003 reportaron 15,609 casos de los cuáles 1,292 (8.2%) corresponden a melanoma ocupando el 1.7% de las neoplasias malignas del país, pero su importancia no radica en su frecuencia si no que es la causa del 80% de las muertes por tales neoplasias y su mortalidad se estima en una tasa de 0.4 por 100,000 habitantes <sup>(2)</sup>. Los factores de riesgo observados para melanoma son historia familiar de melanoma, melanoma previo, múltiples lunares atípicos, nevos displásicos, mutaciones genéticas inherentes, exposición solar, raza blanca <sup>(3,4)</sup>.

Del 82 al 85% se presentan localizados, 10-13% con enfermedad regional y 2-5% metastásica <sup>(5)</sup>. El pronóstico es bueno en enfermedad localizada y con tumor primario de 1.0mm o de menor grosor con tasas de sobrevida del 50-90% a cinco años, conforme se incrementa la profundidad de invasión la probabilidad de involucro regional es mayor con lo que la tasa de sobrevida se reduce, en estadio II la sobrevida a cinco años es de entre 20-70% y con enfermedad metastásica es menor del 10%. <sup>(6)</sup>



El tratamiento quirúrgico de pacientes con melanoma se ha revolucionado con el advenimiento del mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela (BGC), siendo un procedimiento seguro y mínimamente invasivo que reporta el estado tumoral del ganglio centinela siendo el factor pronóstico más importante en pacientes con melanoma en etapas tempranas e identifica aquellos pacientes que pueden beneficiarse de una disección ganglionar completa. Actualmente se considera la administración de radio-coloide y colorante azul patente, como técnica estándar para el mapeo linfático e identificación del ganglio centinela (7,8).

El estudio MSLT-I multicéntrico internacional Fase III evaluó la seguridad, movilidad y uso del mapeo linfático y BGC para identificar pacientes con etapas tempranas de melanoma (9). Morton y cols reportaron tasa de identificación inicial del ganglio centinela en 95%. La BGC se asocia a tasa baja de complicaciones (10), La incidencia de ganglio centinela positivo es del 2-5% en melanoma igual o menor a 1.0 mm. Los factores que predicen un incremento son: Breslow y nivel de Clark, tasa alta de mitosis y edad joven. La probabilidad de positividad del ganglio centinela es del 30-40% cuando la profundidad de invasión es de 4mm o mayor. (11)

La Recomendación del National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2010) para realizar BGC son: estadio IA (igual o menor de 1mm, Clark II o III) + Factor adverso. IB (igual o menor 1mm, con úlcera o nivel de Clark IV, V o mayor de 1mm de grosor) N0 y etapas II. (12)

Desde que Morton y cols. Reportaron el mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela (ML / BGC) muchos investigadores han utilizado la técnica

utilizando diversos colorantes y radio coloides para la identificación del ganglio centinela. <sup>(13)</sup>

Liu y cols de la universidad de Yale en un estudio aleatorizado compararon el azul metileno contra azul linfazurin en relación a efectos adversos, visualizaron durante la biopsia en 159 pacientes con melanoma de moderado y alto riesgo, encontrando que el azul de metileno se localizó más en el área ingle y cabeza y cuello ( $p=0.010$  y  $p=0.001$ ) mientras que el azul de linfazurin en axila ( $p=0.919$ ) reportando reacciones alérgicas 1-3% para el azul linfazurin y 0% para el azul de metileno siendo este último más económico. <sup>(14)</sup>

La sensibilidad del mapeo linfático es del 94 al 100% <sup>(15-16)</sup>, La sensibilidad demostrada en México con esta técnica es del 84% en la serie publicada por Gallegos y cols <sup>(17)</sup>. Sin embargo la tasa de falsos negativos va de 16 al 25% en diferentes series, <sup>(18,19,20)</sup> esto asociado a lo siguiente: fallos técnicos en medicina nuclear; las partículas de coloide sulfuro son pequeñas menores de 0.2mm por lo que tiende a migrar a otros ganglios linfáticos, el tecnecio 99 radiomarcado se desintegra antes que el ganglio centinela sea estudiado; En relación al procedimiento quirúrgico la aplicación de azul isosulfán al 1% colorante no particulado puede viajar más allá del ganglio centinela a los linfáticos secundarios y rara vez muestran color azul debido a que se ha desvanecido por dilución trayendo como consecuencia la no identificación correcta del ganglio centinela teñido y/o caliente, así como en la falta de información en la hoja de solicitud de patología en relación con las características topográficas y morfológicas del ganglio resecado y por último a errores en la evaluación histológica que incluyen tipo de fijación, número de cortes para estudio del ganglio linfático, carencia de técnicas complementarias

como son técnicas de inmunohistoquímica, PCR, errores en la interpretación lo que se conoce como falsos positivos: nevos nodales, macrófagos, antígenos presentadores de células dendríticas interdigitales, meloncitos o células troncales de meloncitos desprendidas durante la biopsia del ganglio centinela los cuáles son reportados como metástasis de melanoma <sup>(21)</sup>, trayendo como consecuencia la recurrencia regional temprana comprometiendo la sobrevida en estos pacientes.

Para reducir los errores en la evaluación del ganglio centinela la Unidad de Melanoma de Sídney (SMU) recomienda lo siguiente: No realizar sección por congelación debido a que hay disminución de la seguridad del procedimiento por pérdida del tejido en la manipulación; para proveer información pronostica segura es esencial que el verdadero ganglio centinela sea removido y examinado de manera diligente, recomiendan 4 cortes secuenciales de ambas mitades del ganglio, los cortes 1 y 4 para hematoxilina y eosina, el 3 para S-100 y el 4 para HMB-45, además que el cirujano una vez identificado el ganglio lo reseque con mínimo de grasa, aplastamiento o diatermia, marcar con una seda el vaso aferente pues es el sitio de mayor posibilidades de metástasis o destacar áreas de mayor preocupación y enviar en la solicitud el número de ganglios removidos y ubicación así como importancia y orientación de los puntos de sutura y aclarar los ganglios de segundo nivel y los no centinelas, pudiéndose enviar en fresco o en formalina al 10% <sup>(21)</sup>.

El uso de otros métodos para evaluación del ganglio incrementa la tasa de detección de metástasis, Cook y cols reportan que con el uso de hematoxilina y eosina y S-100 se obtiene 25.2%, uso de S-100/HMB-45 33.8% y RT-PCR 39.3% pero enfatiza también que el número de cortes seccionales de 2-3mm es

importante en la correcta evaluación del ganglio centinela <sup>(22)</sup>. Debiendo ser considerados por cada unidad hospitalaria en relación con la disponibilidad del recurso, tiempo y costos

En un intento por identificar el ganglio centinela verdadero en el John Wayne Cancer Institute Lucci y cols utilizaron colorante carbón en modelos animales y establecieron la cinética de la tinta china (colorante carbón) especificando que el tamaño de sus partículas son heterogéneas en rango de 0.1 a 6 mm por lo que una vez en solución tienen que ser agitadas para fragmentarlas, éstas ya en el ganglio centinela se localizan en macrófagos, en tamaño mayor a 1mm y permaneciendo mayor tiempo en el ganglio linfático en comparación al colorante azul y radiocoloide <sup>(23)</sup> sentando las bases para un estudio posterior por el mismo grupo dirigido por Haigh quienes utilizaron el colorante carbón con el fin de reducir la tasa de falsos negativos, ellos combinaron el colorante carbón con azul isosulfán y coloide sulfuro en 100 pacientes en 120 regiones ganglionares, identificaron partículas de carbón en 199 ganglios centinela de 111 regiones ganglionares de 96 pacientes, 16 pacientes tuvieron ganglios centinela positivo conteniendo todas partículas de carbón ( $p=0.0001$ ) y la localización anatómica de este, dentro del ganglio centinela se relaciono con la presencia de metástasis ( $p=0.028$ ). Los 35 restantes ganglios no centinelas removidos fueron tumor-negativo conteniendo solo 2 de ellos partículas de carbón. De los 272 no-ganglios centinela removidos durante la linfadenectomía, 5 contenían metástasis, 3 de 5 de estos tenían partículas de carbón, el uso de colorante carbón fue seguro y no tóxico, concluyendo que el uso de colorante carbón en ML/BGC es útil como marcador histológico del GC verdadero y las partículas de carbón facilitan la evaluación histológica al dirigir

al patólogo dentro ganglio centinela con metástasis en donde tiene más probabilidades de encontrarlas <sup>(24)</sup>.

La ubicación micro anatómica de las partículas de carbón dentro del ganglio centinela es en los macrófagos sinusoidales y las metástasis se encuentran a un lado de estas, lo cuál difiere de las partículas que se localizan en los ganglios linfáticos de los que presentan tatuajes, antracosis o amalgamas que tiende a ser en posición medular.

En un intento de conocer el tiempo que permanece el colorante carbón en el Ganglio centinela Nason y cols evaluaron el uso de Linfocentellografía por Resonancia Magnética y colorante marcado con carbón para conocer sus limitaciones, El ganglio centinela se tiño de negro al tiempo inmediato y tardío de la disecciones, concluyendo que la linfocentellografía por IRM provee una localización anatómica y temporal del ganglio centinela, y el colorante carbón un marcador visual sensitivo y persistente en los ganglios centinela <sup>(25)</sup>.

Con el presente estudio pretendemos establecer la utilidad clínica al incorporar colorante carbón a la técnica estándar para la identificación del ganglio centinela en el mapeo linfático y como método adjunto en donde la partículas de carbón faciliten la evaluación histológica al dirigir al patólogo dentro del ganglio centinela con metástasis donde tiene más posibilidades de encontrarlas.

## II. JUSTIFICACION

Los resultados falsos negativos en el mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela (ML /BGC) están asociados con los fallos técnicos en medicina nuclear, cirugía y con errores en la evaluación histológica. Se propone el empleo de colorante carbón en el supuesto que el colorante carbón tiene mayor afinidad por el ganglio centinela, permanece más tiempo en el ganglio por lo que su búsqueda durante en el mapeo linfático puede ser realizado en un mayor tiempo y que la localización de las partículas de carbón dentro del ganglio se relaciona con la presencia de metástasis de melanoma maligno, por lo que durante el mapeo linfático al pintarse de negro orientara al cirujano en la localización del ganglio centinela y además permitirá ser considerado verdadero centinela por el patólogo al localizar partículas de carbón y si la localización de estas se relaciona con el estado histopatológico del ganglio con el método de hematoxilina/eosina.

Se propone la adición de colorante carbón a la técnica estándar en el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela para conocer si la tasa de falsos negativos es menor en la detección del verdadero ganglio centinela al identificar partículas de carbón y si la co-localización de estas dentro del ganglio se relaciona con la presencia de metástasis, que en caso de ser positivo se implementará linfadenectomía complementaria tratando de reducir la recurrencia loco regional y sistémica y de esta manera mejorar el pronóstico, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma maligno ha presentado un incremento importante en su incidencia en los últimos treinta años, siendo las metástasis ganglionares el factor pronóstico que más impacta en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, por lo que es importante la detección temprana y manejo oportuno en estos pacientes, el consenso en el manejo de lesiones tempranas es la resección amplia con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela (ML/BGC) siendo un método muy seguro y mínimamente invasivo, con una tasa de complicaciones del 1 a 3% pero con una tasa de falsos negativos del 16 al 25%, por lo que se tiene el riesgo de no detectar metástasis ganglionares tempranas o en tránsito trayendo como consecuencia la recurrencia loco regional temprana comprometiendo así el pronóstico en estos pacientes.

Con el presente estudio pretendemos establecer la utilidad de adicionar a la técnica estándar de mapeo linfático colorante carbón para la identificación del ganglio centinela verdadero al identificar partículas de carbón dentro del ganglio centinela en el estudio histopatológico y además conocer si la presencia de estas partículas orienta a la búsqueda de metástasis en áreas de mayor riesgo de presentarlas.

De acuerdo a lo anterior nos hacemos la siguiente pregunta ¿Será que la adición de colorante carbón a la técnica estándar de ML/BCG del melanoma maligno cutáneo incrementa la identificación del ganglio centinela y la presencia de las partículas orienta en el estudio de búsqueda de metástasis dentro del ganglio?

#### **IV. HIPOTESIS**

La adición del colorante carbón a la técnica estándar reduce la tasa de falsos negativos al identificar de forma más segura el verdadero ganglio centinela en el ML/BGC en pacientes con melanoma cutáneo.

#### **V.OBJETIVO GENERAL**

Determinar el número de falsos negativos a la adición de colorante carbón a la técnica estándar en el ML/BGC en pacientes con melanoma cutáneo.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Identificar las partículas de carbón en el ganglio centinela y si su localización dentro del mismo se relaciona con el estado histopatológico del ganglio.
- 2.- Determinar la prevalencia de las complicaciones.
- 3.- Conocer la utilidad de esta prueba.



## **VI. METODOLOGIA**

### **1. DISEÑO**

Estudio transversal

### **2. UNIVERSO DE ESTUDIO**

Población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de primera vez con melanoma cutáneo.

### **3. TIPO DE MUESTREO**

No probabilístico obtenido de manera consecutiva de pacientes ,ambos sexos con edad mayor de 18 años con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo corroborado con biopsia incisional en etapas Ia,Ib,Ila,Ilb y IIc de la AJCC 2002 derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social, sin importar sexo, lugar de residencia, atendidos en el servicio de cabeza, cuello y piel del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1ro de noviembre del 2008 al 30 de noviembre del 2009, los cuáles serán seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, para realizar aplicación de nanocoloide 24 hrs previas así como linfocentellografía y posteriormente resección amplia de la lesión y aplicación de azul patente más colorante carbón para realizar mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, el cual se enviara a estudio definitivo para determinar presencia de colorante carbón así como presencia o ausencia de metástasis y su correlación con el colorante carbón.

#### 4. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Para determinar el tamaño de muestra se utilizo la siguiente fórmula<sup>26</sup>

$$n= Nx/ [(N-1)E^2+x]$$

Tomando en cuenta los siguientes valores:

- Margen de error: 10%
- Nivel de confianza: 95%
- Población: 200 pacientes
- Respuesta de la distribución: 80%

$$n= 200 (0.614)/ [(199) (0.10)^2 + 0.614]$$

$$122.8/2.604 = 48 \text{ pacientes}$$

#### 5. CRITERIOS DE SELECCION

##### a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier sexo con diagnóstico de Melanoma cutáneo en Estadios IA, IB, IIA, IIB y IIC
- Edad mayor de 18 años
- Sometidos a biopsia, resección amplia y Mapeo linfático con Biopsia de ganglio centinela.
- Atendidos en el servicio de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI en el periodo del 1ro Noviembre 2008 al 30 Noviembre 2009.
- Que acepten participar bajo consentimiento informado

## **b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Operados fuera de la Unidad.
- Antecedente de cirugía previa en el sitio del mapeo linfático
- Clínicamente con presencia de metástasis ganglionares

## **c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Alergia a radiocoloide y/o colorantes azul patente o carbón
- Que no se les realice mapeo linfático y/o biopsia de ganglio centinela
- Defunción durante el estudio

## **6. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN**

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

- 1.- Técnica de identificación de ganglio centinela con colorante carbón
- 2.- Reporte histopatológico de metástasis ganglionares (estándar de oro)

### **OTRAS VARIABLES**

Edad

Sexo

Tamaño tumoral

Profundidad de invasión

Localización anatómica

Complicaciones de la administración del colorante.

## **DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL**

### **Técnica de identificación de ganglio centinela con colorante carbón.**

Conceptual : Combinación de radio-lyfogammagrafía transoperatoria , azul patente y colorante carbón para localizar el ganglio centinela.

Operativa: El día previo a la cirugía en sala de medicina nuclear se aplicará 3mCi de nanocoloide, en forma peritumoral y se efectuará lyfogamagrafía, marcando en la piel con tinta en el sitio o sitios de relevo. Se les aplicara 15 minutos antes de la cirugía, en quirófano en forma peritumoral 0.5ml a 1 ml de colorante azul patente previamente mezclado con colorante carbón 0.5 ml.

Mediante el uso de Gamma sonda se medirá la radioactividad de fondo del paciente en una región alejada al sitio de inyección y relevo y posteriormente se identificara el sitio o sitios marcados e identificaremos el o los ganglios centinelas pintados con colorante y/o con radioactividad, resecándolos para ser enviados a estudio histopatológico definitivo.

Medición: Dicotómica, reportando como positivo: presencia de color azul y/o partículas de carbón o caliente (radioactivo) en el ganglio centinela Negativo: Ausencia de coloración y/o partículas de carbón y/o radioactividad en el ganglio centinela

### **Reporte histopatológico de metástasis ganglionares (Estándar de oro)**

Conceptual: Diseminación de células tumorales en el ganglio centinela .

Operacional: Método diagnóstico definitivo que se realiza al ganglio centinela y que consiste en fijación del ganglio por 24 horas, posteriormente corte longitudinal en el eje mayor y dependiendo del tamaño se realizan cortes de 2-3 mm seccionales en los extremos del mismo además del empleo de la tinción

hematoxilina y eosina y cuando se cuenta con el recurso técnicas de inmunohistoquímica que identifica la presencia o ausencia de metástasis realizado por un patólogo y los datos obtenidos se reportan en hoja específica para tal fin establecida por el servicio de patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Medición:** Dicotómica, **Positivo:** presencia de metástasis en el ganglio centinela, **Negativo:** ausencia de metástasis, además de manera adicional se reportara si existe presencia de partículas de carbón y si su localización dentro del ganglio se relaciona con la presencia de metástasis

**Profundidad de invasión:** Afección tumoral determinada en milímetros (espesor "Breslow") y niveles de invasión (I al V "Clark"), reportado de manera descriptiva como variable categórica.

**Localización anatómica:** Sitio anatómico del tumor primario, reportado de manera descriptiva como variable categórica.

**Complicaciones de la administración del colorante:** Presencia de reacción alérgica a la inyección tipo anafilaxia , sangrado, hematoma o factor de riesgo para infección de la herida a la aplicación de los colorantes en el periodo comprendido de su aplicación hasta 30 días después, medida de manera dicotómica, reportada como presencia o ausencia de complicaciones.

**Edad:** Cantidad de años vividos, obtenida de identificación oficial con fotografía y medida de manera ordinal.

**Sexo:** Género hombre o mujer, medida de manera dicotómica.

## **7. PROCEDIMIENTOS**

Se incluirán a los pacientes que ingresen al Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello y Piel, del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el diagnóstico de melanoma cutáneo en cualquier localización, corroborado mediante biopsia, en el periodo del 1ro Noviembre del 2008 al 30 de Noviembre del 2009, que se encuentren en los estadios IA (igual o menor de 1mm, Clark II o III) + Factor adverso; IB y etapas II (igual o menor 1mm, con úlcera o nivel de Clark IV, V o mayor de 1mm de grosor) N0, que mediante consentimiento informado por escrito deseen participar.

Se seleccionaran a todos los pacientes en forma consecutiva que cumplan con los criterios de inclusión candidatos a realizar resección del tumor primario o ampliación de márgenes si ya había sido resecado con anterioridad y mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela al momento de realizar la programación para cirugía, se les explicara en lenguaje no médico los beneficios, riesgos y complicaciones inherentes al procedimiento y los efectos probables de la aplicación del colorante carbón los cuales se detallan en hoja de consentimiento informado.

A los pacientes seleccionados y que aceptaron participar se les aplicara el día previo a la cirugía en sala de medicina nuclear por personal médico del servicio de medicina nuclear 3mCi de nanocoloide, diluido en 0.2ml de solución fisiológica en forma peritumoral y se efectuarán imágenes dinámicas y estáticas en la gamma cámara, obteniendo imágenes del o los sitios de drenaje, se marcara en la piel con tinta en el sitio o sitios de relevo (ganglio centinela). El día de la cirugía se les aplicara 15 minutos antes del procedimiento quirúrgico , en quirófano bajo técnica aséptica en forma peritumoral 0.5ml a 1 ml de

colorante azul patente previamente mezclado con colorante carbón 0.5 ml por médico residente o de base del servicio de Cabeza y cuello, posteriormente mediante el uso de Gamma sonda se medirá la radioactividad de fondo del paciente (Background) en una región alejada al sitio de inyección y relevo y posteriormente se identificara el sitio o sitios marcados e identificaremos el o los ganglios centinelas pintados con colorante y/o con radioactividad, resecándolos para ser enviados a estudio histopatológico definitivo.

El patólogo designado estudiará el o los ganglios centinelas marcados con colorante azul y carbón realizando corte en el eje mayor del ganglio y cortes seccionales de 2-3mm dependiendo del tamaño del ganglio en búsqueda de metástasis y además la presencia de partículas de carbón y si la localización dentro del ganglio centinela se relaciona con la presencia o ausencia de metástasis mediante técnica de hematoxilina y eosina, reportándose los resultados como positivo a la presencia de metástasis y negativo a la ausencia de las mismas, y de manera adicional reportara la presencia de partículas de carbón dentro del ganglio y si existe co-localización con las metástasis, los cuáles serán reportados en la hoja diseñada para tal fin por el servicio de Patología. Los datos y resultados serán capturados en hoja de recopilación <sup>(anexo1)</sup> para posteriormente agruparse en tablas y realizar el análisis estadístico

## **8. ANALISIS DE RESULTADOS**

La información de las variables serán captadas en una hoja de recolección de datos <sup>(anexo1)</sup> para su análisis a través de frecuencias simples que se elaborarán en una hoja en el sistema SPSS 15 con el fin de probar la Ho del trabajo. Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y las razones de verosimilitud, los valores serán calculados con intervalo de confianza del 95%.

Las variables clínicas se describirán de acuerdo a sus características, las cualitativas a través de proporciones con intervalos de confianza al 95%, las cuantitativas en medias y desviación estándar o bien por mediana y cuartiles para distribución no normales.



## VII. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se presentara al comité local de investigación del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Para la incorporación de los pacientes se informó de todos los riesgos, complicaciones, beneficios y objetivo del estudio, otorgando una carta de consentimiento informado por escrito para participar en el estudio incluido en el formato de programación quirúrgica. <sup>Anexo 2</sup>

La selección de los pacientes fue realizada de manera consecutiva que cumplieran los criterios de inclusión, realizada con apoyo de Investigación clínica, sin importar, su sexo, edad, lugar de procedencia, y la misma etapa clínica.

La aplicación del radiocoloide, se realizó por personal de Medicina Nuclear a dosis de 3mCi peritumoral 24 horas previas, determinando mediante linfocentellografía la localización del o los ganglios centinelas, se vigilaron la presencia de efectos adversos.

La aplicación del colorante azul patente y carbón, fue realizada de manera peritumoral por el equipo de médicos del servicio de cabeza, cuello y piel, donde se observo la migración del colorante, la medición de radioactividad y la resección del o los ganglios centinelas, así como la presencia o ausencia de complicaciones desde el momento de la aplicación de los colorantes hasta 30 días posteriores al procedimiento.

## **VIII. RECURSOS HUMANOS**

- Equipo de Cirujanos Oncólogos del servicio de Cabeza y cuello: Médicos de base y Residentes de Cirugía Oncológica.
- Médicos de Base que valoren a los pacientes para ingresar al estudio.
- Médicos patólogos del servicio de Anatomía patológica del HO CMN Siglo XXI.
- Personal de enfermería del departamento de Investigación clínica.
- Investigador que valore los resultados del estudio Histopatológico y expediente clínico.
- Asesor médico.
- Asesor metodológico.

## **RECURSOS MATERIALES**

- Colorante Carbón proporcionado por asesor médico.
- Azul patente V
- Recursos del Hospital de Oncología: Expedientes clínicos, computadoras, consultorios.
- Departamento de Medicina Nuclear
- Gamma sonda
- Departamento de Patología

## IX . RESULTADOS Y ANALISIS

Para la realización de este estudio se aceptaron a 20 pacientes y se excluyeron a cuatro por presentar adenopatías palpables identificados en sala de quirófano, por lo que se realizó de inicio linfadenectomía terapéutica; De los 16 pacientes restantes 69% fueron mujeres, la media de edad fue de 63 años con rango de 33 a 88 años, las localizaciones más frecuentes fueron: talón(19%) , espalda, planta y orfejos con 13 % cada uno. 11 pacientes (69%) con profundidad de invasión de 2mm o menor, reflejados en la siguiente distribución: tres pacientes con Breslow < 1mm, ocho de 1.1 a 2mm, dos de 2.1 a 3mm y tres con 3 o más mm, Los niveles de afección de Clark fueron los siguientes dos con Clark I, cuatro con nivel II, seis con nivel III y cuatro con Nivel IV, La linfocentellografía se realizó a todos los pacientes de manera preoperatoria y en la mayoría se identificó de 1 a 2 ganglios centinelas, los cuales se marcaron en la piel de la región ganglionar correspondiente, se resecaron 20 ganglios centinelas, siendo únicamente uno de ellos caliente (radioactivo), tres con color azul o negro únicamente, 16 con presencia de ambos colorante y calientes y finalmente dos no centinelas, se identificaron en 9 pacientes (56%) durante el transoperatorio, el ganglio centinela teñido de negro y se corroboró en el estudio histopatológico, localizándose dentro del ganglio en la región subcapsular y sinusoidal. Se identificaron a tres pacientes con metástasis y con la presencia de partículas de carbón, se encontró a un paciente con metástasis sin presencia de partículas de carbón, seis pacientes sin metástasis y con partículas de carbón y seis pacientes sin metástasis y sin

partículas de carbón. (Tabla 1), en ninguno de los pacientes se presentó complicaciones tempranas ni tardías.

Se observó una sensibilidad de la prueba propuesta del 75%, con una especificidad del 50%, así como un valor predictivo positivo del 33% valor predictivo negativo de 85% y razones de verosimilitud positivo de 1.5 y negativo de 0.5.

## **X. DISCUSIÓN**

La adición de colorante carbón al azul patente fue propuesto por Haigh y cols. como un novedoso método para confirmar la identidad del ganglio centinela removido durante el mapeo linfático en pacientes con melanoma cutáneo y como adyuvante en la identificación de partículas de carbón y su correlación con el estado histológico del ganglio centinela, con el fin de reducir la tasa de falsos negativos en la identificación del ganglio centinela, reportada en rango del 16 a 25% misma que obedece a errores en medicina nuclear, procedimiento quirúrgico y en la evaluación histológica, Estudiaron a 100 pacientes, identificaron 199 ganglios centinelas, encontrando 16 pacientes con metástasis de melanoma y en todos ellos partículas de carbón y su localización dentro del ganglio se correlacionaba con la de las metástasis ( $p=0.028$ ), además encontró que el uso del colorante carbón fue seguro y no toxico, con este antecedente se propuso reproducir los resultados. En nuestro estudio no fue posible alcanzar el tamaño muestral, debido principalmente a que no se dispuso de gamma sonda para el mapeo linfático, por lo que los resultados mostrados no son concluyentes y se sugiere realizar un estudio posterior con mayor peso estadístico. No se encontró que el empleo del colorante carbón sea

superior a la técnica estándar, y tampoco se observó una relación entre la presencia de partículas de carbón con la presencia de metástasis intraganglionar, con lo cual no es posible recomendar el uso de este método para orientar al patólogo en el estudio del ganglio linfático, un hallazgo importante es en relación con la tasa de verosimilitud negativa (0.5) que es la probabilidad del ganglio centinela negativo a carbón que no tenga metástasis, concluyendo que la ausencia de carbón se relaciona con la ausencia de la enfermedad. La tasa de complicaciones en nuestro estudio, es comparada con la reportada en la literatura pues en ninguno de los pacientes estudiados se presentó.

## **XI .CONCLUSIONES**

El presente trabajo sienta las bases para un estudio futuro con un adecuado tamaño muestral y con un seguimiento mayor, donde se busque conocer con mayor certeza la tasa de falsos negativos. Concluyendo que la adición del colorante carbón no fue superior a la técnica estándar pero tampoco se observó un incremento la tasa de complicaciones.

## **XII. BIBLIOGRAFIA**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-249
2. Gutiérrez VR, Cortés LN. Confrontando al melanoma en el siglo XXI *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(1):3-13
3. Surveillance Epidemiology and End Results National Cancer Institute. 2008
4. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice Dysplastic nevi. *N Engl J Med.* 2003; 349:2233-2240
5. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW. Et al Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer.* 1989; 63:386-89.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostics factors analysis of 17,600 melanoma patients; Validations of the American Joint Committee on Cancer melanoma system. *J Clin oncol.* 2001; 19: 3622-3634
7. Ortega BC, Gómez AF, Montes de Oca MF. Ganglio centinela. Nuevo concepto en el manejo del melanoma maligno cutáneo. *Rev Fac Med UNAM Vol.44 N0.3 Mayo-Junio, 2001.*
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355:1307-1317
9. Johnson TM, Sandak VK, Bichkjian CK. Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *J Am Acad Dermatol.*2006; 54: 19-27

10. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005; 242:302-311 discussion 303-311
11. Thompson JF, Shaw HM. Sentinel node mapping for melanoma: Results of trials and current applications. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16:35-54
12. NCCN. Practice Guidelines in Oncology. V.2010
13. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9
14. Liu Y, Truini C, Ariyan S and BS. A Randomized study comparing the effectiveness of methylene blue dye with lymphazurin blue dye in sentinel lymph node biopsy for the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15 (9):2412-2417
15. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improve sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 223:217-224
16. Loggie BW, Hosseinian AA, Watson NE. Prospective evaluation of selective lymph node biopsy for cutaneous malignant melanoma. *Am Surg* 1997; 63:1051-1057; discussion 1057-1058
17. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001;233:250-258



18. Gallegos JF, Labastida S, Castillo V et al. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en melanoma cutáneo. *Rev Inst Nal cancerol (Mex)* 1998;44(3):134-137
19. Cascinelli N, Belin F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma; the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7:469-474
20. Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, Weaver DL, Meijer SJ, Loggie BW, et al. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res* 2001; 11:45-55
21. Scolyer R.A, Murali R., McCarthy S, Thompson J.F. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Seminars in diagnostic pathology* 2008;25,100-111.
22. Cook MG, Green MA, Anderson B, et al: The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 200:314-319
23. Lucci A, Turner RR, Morton DL. Carbon dye as an adjunct to isosulfan blue dye for sentinel lymph node dissection. *Surgery* 1999;126:48–53
24. Haigh PI, Lucci A, Turner RR, Bostick PJ, Morton DL y cols. Carbon Dye Histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;92:535-41.
25. Nason RW, Torchia MG, Morales CM, Thiliveris J. Dynamic MR lymphangiography and Carbon dye for sentinel lymph node detection: A solution for sentinel lymph node biopsy in mucosal Head and Neck Cancer. *Head Neck* 2005; 27:333-338
26. Morris, Hamburg . *Basic Statics: A Modern Approach.* <http://raosoft.com/samplesize>

### XIII ANEXOS

#### HOJA DE RECOPIACION DE DATOS (Anexo 1)

##### PROTOCOLO

##### **“UTILIDAD DE LA ADICIÓN DE COLORANTE CARBON A LA TECNICA ESTÁNDAR EN EL MAPEO LINFATICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA CUTANEO”**

Nombre:  
NSS:  
Edad:  
Fecha de cirugía:

Tipo de cirugía a realizar:

Cirujano:

Biopsia previa: SI ( ) NO ( ) subtipo histológico de melanoma \_\_\_\_\_

Localización anatómica:

Breslow: Clark: Tamaño:

Número de ganglios identificados en linfogammagrafía:

Hallazgos macroscópicos Transoperatorios:

Número de ganglios centinelas resecaados:

Radioactividad SI ( ) NO ( )

Azul SI ( ) NO ( )

Carbón SI ( ) NO ( )

Incidentes: \_\_\_\_\_

RHP definitivo: Tamaño(cm) : \_\_\_\_\_ Breslow (mm): \_\_\_\_\_ Clark: \_\_\_\_\_

Número de ganglios centinela: \_\_\_\_\_ Presencia de metástasis: SI ( ) NO ( )

Presencia de carbón: SI ( ) NO ( )

Hay co-localización de partículas de carbón y metástasis: SI ( ) NO ( )

Complicaciones: Aguda: anafilaxia ( ) rash ( ) hematoma ( ) sangrado ( )

Tardía (+ 30 días) Infección del sitio quirúrgico ( ) otro: \_\_\_\_\_

Médico que recopiló y Fecha: \_\_\_\_\_

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA CIRUGIA  
(Anexo 2)**

**“UTILIDAD DE LA ADICIÓN DE COLORANTE CARBON A LA TECNICA ESTÁNDAR EN EL  
MAPEO LINFATICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA CUTANEO”**

Lugar y fecha:

Fecha de cirugía:

Tipo de cirugía:

Nombre:

NSS:

Edad:

Nombre del paciente, Familiar, y/o representante legal  
\_\_\_\_\_ con edad: \_\_\_\_\_

Por medio del presente manifiesto que el Dr. \_\_\_\_\_ con matrícula \_\_\_\_\_ y cédula profesional \_\_\_\_\_ me explico en términos que comprendí de manera amplia y a mi entera satisfacción el diagnóstico de mi enfermedad así como el método terapéutico a utilizar y que cumplo con las características para participar en este estudio clínico-diagnóstico por el cual se me ha informado de los riesgos (dolor local a la aplicación del material radioactivo y colorantes ), posibles complicaciones ( reacción alérgica a los colorantes “azul patente y carbón” como es rash, reacción alérgica , sangrado, formación de hematoma o infección de las heridas ), y beneficios (extracción de la lesión cancerígena y detección oportuna de implantes de células malignas en los ganglios linfáticos) , por lo que autorizo a los médicos del servicio de Cabeza y Cuello para realizar el siguiente procedimiento:

*\_Resección amplia con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela más aplicación de colorante carbón\_*

Localizada en: \_\_\_\_\_

Así como atender las contingencias y urgencias, bajo los principios éticos y científicos de la práctica médica, lo anterior con fundamento en la NOM -168-SSA1- del expediente clínico.

Nombre del Paciente

Nombre del Médico Tratante

Nombre del Familiar responsable

Nombre del Testigo

#### XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2008						2009						
	Nov-Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun	Jul	Agos	Sept	Oct	Nov	Dic
Recolección de Datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tabulación y análisis de datos												X	
Primera redacción de informes											X		
Última redacción de informes													x
Informe Final													x

Tabla 1

	Carbón presente	Carbón ausente
Solo radioactivo	0	1
Solo colorante	2	2
Ambos	7	8
Con metástasis	3	1
Sin metástasis	6	6