



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“INDICE DE FALSOS NEGATIVOS EN PACIENTES SOMETIDOS
A MAPEO LINFATICO CON BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA
POR MELANOMA MALIGNO CUTANEO”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUB-ESPECIALIDAD DE:

CIRUGÍA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DRA. XOCHITL RIZO CORDERO

ASESOR MEDICO: DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ

ASESOR METODOLOGICO: DRA. DULCE MARIA HERNANDEZ HERNANDEZ



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. José Francisco Gallegos Hernández

Jefe de Servicio de Tumores de cabeza, cuello y piel del HO CMN Siglo XX

Dra. Dulce María Hernández Hernández

Jefe de Epidemiología del HO CMN Siglo XXI

Dr. Gabriel González Avila

Jefe de Enseñanza del HO CMN Siglo XXI

Dra. Xóchitl Rizo Cordero

Médico Residente

INDICE

Portada	1
Firmas de autorización	2
Agradecimientos	4
Resumen	6
Marco teórico	8
Justificación	12
Objetivos	13
Material y métodos	14
Resultados	21
Discusión	28
Conclusiones	31
Diagrama de flujo	32
Cronograma de actividades	33
Hoja de recolección de datos	34
Dictamen	35
Referencias	36

Doy gracias a Dios por darme a mi madre,

A mi madre por darme la vida, y a mis hermanos,

Y a la vida por darme a mis hijos,

Y a mis hijos por hacerme renacer

Gracias a mis maestros por el tiempo y la paciencia,

A mis pacientes,

Y a todos aquellos con quienes he recorrido este camino.

RESUMEN

INDICE DE FALSOS NEGATIVOS EN PACIENTES SOMETIDOS A MAPEO LINFÁTICO CON BIOPSIA DE GANGLIO SENTINELA POR MELANOMA CUTÁNEO

Xóchitl Rizo Cordero¹, José Francisco Gallegos Hernández², Dulce María Hernández Hernández³

gal61@prodigy.net.mx

1. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
2. Jefe del Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello HO CMN Siglo XXI
3. Jefe de Epidemiología del HO CMN Siglo XXI

El melanoma maligno es una enfermedad que es cada vez más frecuente. La cirugía continúa siendo la primera modalidad de tratamiento. La biopsia del ganglio centinela es un método ampliamente aceptado para evaluar el estado de los ganglios linfáticos. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan enfermedad en el sitio tratado con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, también conocido como falso negativo.

OBJETIVO: Evaluar la utilidad del mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela para evaluar la afección ganglionar de los pacientes con melanoma cutáneo.

MATERIAL Y METODOS: Corte histórica. En la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, del periodo comprendido del 2000 al 2009.

RESULTADOS: Se analizaron 102 casos de pacientes con melanoma cutáneo, tratados con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, se obtuvieron en promedio dos ganglios y se usó doble técnica para la identificación de los mismos. Hubo 11 pacientes con falso negativo, que corresponde al 14.1%. En estos pacientes la profundidad de la lesión, mayor a 1 cm, y la presencia de ulceración se asociaron con aumento de falsos negativos y recurrencia, aunque sin valor significativo. En el análisis de la población de estudio ambas características tuvieron significancia estadística. Los pacientes sometidos a linfadenectomía por ganglio centinela positivo a metástasis, se encontró en un 45.8% metástasis en los ganglios de la linfadenectomía y un 54.2% negativos, por lo que surge la incógnita de la necesidad de dicho procedimiento.

CONCLUSIONES: Se confirma la importancia de la profundidad y ulceración de la lesión para el desarrollo de recurrencia.

Tenemos un porcentaje mayor de falsos negativos que lo que se describe en la literatura. Requerimos de mejorar nuestros estándares de manejo para poder ofrecer a los pacientes el beneficio de la biopsia de ganglio centinela.

MARCO TEORICO

El melanoma maligno cutáneo es una enfermedad que es cada vez más frecuente, en especial en los últimos 3 años. En Estados Unidos se diagnostican 68,720 casos nuevos, con muerte estimada de 8650 casos (1).

En México de acuerdo a las estadísticas del Instituto Mexicano de Cancerología, la incidencia de melanoma se ha incrementado hasta un 500% en los últimos años. Las causas de este incremento se cree se deben a el aumento en la exposición solar intermitente, de la radiación ultravioleta que llega a la superficie terrestre, al diagnóstico, y mayor índice de sospecha en la población y personal de salud (2,3).

El riesgo en la vida para desarrollar melanoma se ha incrementado desde 1953, afectando 1 de cada 53 hombres y 1 de cada 78 mujeres entre los años 1999 y 2001 (4).

La cirugía continúa siendo la primera modalidad de tratamiento, y efectiva; su efectividad se ha incrementado por la detección temprana de lesiones malignas de la piel. Las lesiones menores de 1mm tienen un excelente pronóstico después de la escisión completa (4). En pacientes con lesiones de grosor intermedio(1.2-3.5 mm) también la resección quirúrgica es curativa, pero puede haber afección de los ganglios regionales en un 15 a 20 %.(5)

La estadificación del melanoma es un indicador del pronóstico y de la necesidad de terapia adyuvante, lo anterior basado en la medida de la profundidad de la invasión, el estatus de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis(6,7).

El patrón de diseminación del melanoma es a través de la vía hematológica, de tránsito, y linfática. Esta última siendo la principal forma de diseminación. En pacientes con lesión en extremidades inferiores el drenaje será a nivel de los ganglios inguinales superficiales, en lesiones de extremidades superiores a nivel de axila, en lesiones de cabeza y cuello a nivel parotídeo y cervical, en tronco la mitad superior en axilas y en la mitad inferior a ingles; sin embargo, las lesiones de cabeza, cuello y abdomen no siguen un patrón estricto y pueden drenar a cualquiera de las regiones linfoportadoras (8,9).

El mapeo linfático muestra la vía anatómica que sigue la célula metastásica a partir de la lesión primaria hacia el ganglio (ganglio centinela) y puede ser identificada al hacer el estudio patológico del ganglio. Es el sitio inicial de metastásis regional, si este ganglio se encuentra libre de células tumorales, el resto de los ganglios regionales también estarán libres de tumor. Por el contrario cuando este ganglio presenta células de melanoma los otros ganglios regionales también pueden tenerlas (5).

La biopsia del ganglio centinela es un método ampliamente aceptado para valorar el estado de los ganglios linfáticos regionales. Este procedimiento puede identificar pacientes de alto riesgo para afección de otros ganglios o enfermedad a distancia, quienes se podían beneficiar de la disección completa del drenaje linfático y/o con inmunoterapia adyuvante mientras que los pacientes con ganglios negativos se pueden beneficiar con el manejo conservador. De hecho, el estado del ganglio centinela ha mostrado ser el factor pronóstico más importante para pacientes con

melanoma clínicamente confinado al sitio primario (6,10).

La biopsia de ganglio centinela ofrece una forma menos invasiva para valorar el estado metastásico de los ganglios regionales en comparación con la disección linfática tradicional (11). Y casi la ha reemplazado (12).

La linfadenectomía completa ofrece mayor morbilidad, infección del sitio quirúrgico, sangrado, linfedema

Los pacientes con ganglio centinela positivo deben someterse a linfadenectomía regional completa ya que pueden estar afectados ganglios adicionales. Se han encontrado micrometástasis en un 18% en pacientes con ganglio centinela positivo que van a linfadenectomía, en especial aquellos que tienen lesiones ulceradas (6,13). Por el contrario cuando el ganglio centinela es negativo el paciente no requiere de tratamiento adicional y se mantendrá en vigilancia (14).

La sobrevida a 3 años en pacientes con metástasis menores a 2mm en el ganglio centinela fue de 90%, mientras que en los pacientes con depósitos mayores de 2 mm fue de 58%. Cuando estos focos eran menores a 1mm tenían el mismo pronóstico que los pacientes con ganglios negativos. El 10% de los pacientes con biopsia de ganglio centinela negativo presentan metástasis a distancia (14).

En algunos casos las metástasis se encuentran en otros ganglios que no son el marcado como ganglio centinela, y el ganglio centinela es negativo a metástasis, a lo cual se le denomina falso negativo. También se considera un falso negativo al desarrollo de metástasis en el sitio previamente mapeado y reportado como

negativo. Estos resultado falsos negativos están asociados a falla técnica (falta de identificación del ganglio centinela, migración deficiente del colorante o radiocoloide, falta de identificación del ganglio durante la cirugía), falla patológica o biológica (8,10)

Para una mejor identificación del ganglio centinela se usa la combinación del colorante azul patente y radiocoloide incrementa el éxito de identificar el ganglio centinela a un 98-100% que cuando se usa solo uno de ellos. De esta manera el ganglio teñido por el colorante y con captación del radiocoloide in vivo y ex vivo, medido a través de una sonda, se considera ganglio centinela (8,10,14,15)

El análisis del ganglio centinela incluye tinciones con hematoxilina-eosina, así como inmunohistoquímica que se ha observado incrementa la detección de células metastásicas en el ganglio centinela, y con ello disminuir el índice de falsos negativos que varía según las series de 1.5-7.9% (16,17).

JUSTIFICACION

En nuestro hospital se ha realizado por varios años el mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en melanoma maligno para disminuir la morbilidad generada por la linfadenectomía, y poder evaluar la afección de los ganglios linfáticos.

En el presente estudio se analizarán los resultados falsos negativos del mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad del mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela para valorar la afección ganglionar de los pacientes con melanoma cutáneo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ~ Comparar el reporte de biopsia de ganglio centinela negativo con la ausencia de enfermedad ganglionar durante la evolución del paciente
- ~ Valorar la presencia de falso negativo y la relación con la presencia de úlcera y profundidad de la lesión.
- Establecer si existen otros factores que influyen en la recurrencia al sitio mapeado

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Cohorte histórica

Ubicación espacio temporal

Se realizará en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, del periodo comprendido del 2000 al 2009.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de melanoma maligno
- Pacientes sin evidencia de enfermedad ganglionar
- Derechohabientes del hospital
- De cualquier edad y sexo

Criterios de exclusión

- Tratamiento sistémico previo
- Rotación de colgajo previo en el área afectada
- Con metástasis ganglionares

Criterios de eliminación

- Que no cumplan con criterios de inclusión

- Pacientes sin expediente completo

Variables

Edad

Definición conceptual: Tiempo de vida del paciente medido en años

Definición operacional: Será medida en años al momento de realizar la historia clínica

Sexo

Definición conceptual: Condición biológica que hace pertenecer a un paciente al sexo femenino o masculino

Definición operacional: Se recabará al momento de realizar la historia clínica

Sitio de la lesión

Definición conceptual: Sitio en donde se encuentra el tumor

Definición operacional: Lugar del cuerpo del paciente en donde se documenta está la lesión.

Breslow

Definición conceptual: Medida en milímetros de la profundidad de la lesión

Definición operacional: Medición de la profundidad de la lesión en milímetros posterior a la resección de la misma

Ulceración de la lesión

Definición conceptual: Pérdida de la continuidad del epitelio

Definición operacional: Durante la revisión microscópica se documenta la presencia o no de de la pérdida de continuidad del epitelio en la superficie de la lesión.

Biopsia de ganglio centinela

Definición conceptual: Es el primer ganglio que capta el radionúclido o colorante durante el mapeo linfático, y es el que se disecciona y resecciona para su estudio histopatológico

Definición operacional: Se inyecta tecnecio 99 en el sitio del tumor primario un día previo a la cirugía y se hace la medición del mismo, y se marcan el o los ganglios sospechosos sobre la piel. El día de la cirugía se inyecta en el tejido subcutáneo 0.5ml de azul patente en el sitio del tumor primario, posteriormente en quirófano se hace la incisión sobre el área linfoportadora y se hace la medición con la sonda para detectar el radionúclido en busca del ganglio centinela, además se busca así

mismo el ganglio teñido de azul, en caso de estar marcado por el colorante y radionúclido se le denominará azul y caliente; si marca sólo el colorante, azul, y si únicamente marca por el radionúclido, caliente. Posteriormente a obtener el ganglio, este se enviará a su análisis al Departamento de Patología para su análisis histopatológico.

Periodo libre de enfermedad

Definición conceptual: Es el periodo comprendido desde la resección del tumor con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela hasta la aparición de actividad tumoral

Definición operacional: Se medirá a partir de que el paciente es sometido a cirugía hasta que se detecte actividad tumoral, locorregional o sistémica, ya sea en forma clínica o por gabinete.

Sitio de recurrencia

Definición conceptual: Lugar del cuerpo en donde se detecta actividad tumoral después de aplicar tratamiento.

Definición operacional: Sitio en donde se detecta el desarrollo de actividad tumoral durante el seguimiento.

Resultado histopatológico

Definición conceptual: Informe escrito del resultado del estudio histopatológico del producto de la biopsia del ganglio centinela.

Definición operacional: Análisis del ganglio centinela en el Departamento de Patología, a través de múltiples cortes teñidos con hematoxilina y eosina, y/o inmunohistoquímica en búsqueda de células neoplásicas. Cuando se encuentran células neoplásicas en el ganglio se reporta como positivo para metástasis, y en caso de no haber células neoplásicas se reporta como negativo.

Falso negativo

Definición conceptual: Presencia de metástasis ganglionares en otros ganglios que no corresponde al centinela, o desarrollo de metástasis ganglionares en el sitio mapeado posterior a hacer el mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela.

Definición operacional: Aquellos pacientes con metástasis en ganglios de la zona linfoportadora mapeada con resultado inicial negativo para metástasis, o a quienes se realiza linfadenectomía y en estudio histopatológico del producto de la disección se reporta presencia de células neoplásicas.

RECURSOS HUMANOS

- Médicos de base y Residentes del Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello

- Médicos Patólogos
- Médicos Radiólogos
- Investigador
- Asesores

RECURSOS MATERIALES

- Expediente clínico
- Análisis estadístico: Se realizó con el programa estadístico SPSS 19 y se uso la prueba chi cuadrada. Se midió mediana, promedio, porcentaje, frecuencia, se consideró valor significativo cuando el valor de p fue menor a 0.05.

ETICA

Por ser un estudio retrospectivo y al no hacer un procedimiento diferente al que se propuso en su momento al paciente no se firmó consentimiento informado para realizar este análisis.

De acuerdo a la Declaración de Helsinki (principios básicos, número 25), se presentó este trabajo ante el Comité Local con el número de registro R-2010-3602-13, y se aceptó su realización.

Se solicitó por escrito al archivo médico del hospital para tener acceso al expediente clínico y datos necesarios para el estudio.

RESULTADOS

Se analizaron 102 casos con diagnóstico de melanoma cutáneo, en un 36.3% acral lentiginoso y 14.7 nodular, diseminación superficial en un 9.8%, amelánico 1%, en el 38.2% no se especifica el tipo; sin actividad tumoral ganglionar, de los cuales 58 corresponden al sexo femenino y 44 al sexo masculino, con una edad promedio de 58.9 años, con un rango de 25 a 88 años, en general con lesiones profundas (4 mm), con periodo de seguimiento de 27.3 meses y PLE 26.59 meses, en promedio se realizó el mapeo a una zona, en todos los casos se encontró el ganglio centinela, con un promedio de 2 ganglios, de los cuales 24 fueron positivos a enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales

	Pacientes	Mínimo	Máximo	Promedio
Edad	102	25	88	58.90
Zonas mapeadas	102	1	2	1
Breslow	102	0	83	4.00
GC encontrados	102	0	14	2.00
PLE	102	2	88	26.59
Seguimiento	102	3	88	27.3

GC=Ganglio centinela, PLE= Periodo libre de enfermedad

En 40 casos se identificó el ganglio centinela por un solo método, azul patente o radionúclido, y en 63 casos por ambos métodos. En los pacientes con falso

negativo se reportaron 6 azul y caliente (54.6%), 3 calientes y 2 azules.

Hubo 24 pacientes con ganglio centinela positivo, que se trataron con linfadenectomía, de ellos 7 pacientes, a pesar de la linfadenectomía, tuvieron recurrencia en la zona linfoportadora tratada; 17 pacientes no tuvieron recurrencia después de la linfadenectomía.

En 78 casos el ganglio centinela fue negativo a metástasis fueron negativos a metástasis, 67 no tuvieron recurrencia al sitio mapeado, y 11 si la presentaron, que corresponde al 14.1 % de los casos y al porcentaje de falsos negativos, con índice de falsos negativos de 0.25 (Tabla 2).

Tabla 2. Ganglio centinela

	Con recurrencia a sitio mapeado(n,%)	Sin recurrencia a sitio mapeado(n,%)	Total(n,%)
GC con metástasis	7(29.2)	17(70.8)	24(100)
GC sin metástasis	11(14.1)	67(85.9)	78(100)
Total	18(17.6)	84(82.4)	102(100)

De los pacientes con falso negativo se encontró que la presencia de úlcera (n=3,

27.2%), profundidad de la lesión mayor de 1mm (n=7, 63.6%), con localización en cabeza, cuello y tronco, (n=3,27.2 y n=2,18.2%), favorece la recurrencia en especial locorregional (11.6%), y sistémica en un 18.2%, en un periodo de 11.6 meses, de los cuales todos se encontraban vivos al momento del seguimiento, 7 con enfermedad (63.6%) y 4 sin enfermedad (36.4) . No se mostró significancia estadística ($p >0.05$) por el número de pacientes sin embargo se observa cierta tendencia clínica (Tabla 3).

Los pacientes con ganglio centinela positivo se trataron con linfadenectomía, de estos 7 (29.2%) presentaron recurrencia en el sitio de linfadenectomía a pesar del tratamiento, lo cual nos orienta hacia una enfermedad de comportamiento sistémico desde un inicio. Se observó que dichos pacientes presentaron lesiones ulceradas, (n=4, 57.15%), Breslow mayor a 1 cm, (n=5, 71.4%).

Al analizar el total de la población, de los 102 casos, sólo en 41 se especificó en el reporte de patología la presencia o no de ulceración en la lesión, en 19 no hubo ulceración y de estos 2 presentaron enfermedad recurrente, en los 22 casos con ulceración 12 presentaron recurrencia, lo cual fue significativo con una $p=0.003$, con un intervalo de confianza de 95%(1.21-3.19).

Tabla 3. Análisis de variables en falsos negativos y GC metastásico

Variable	Falso negativo (n,%)	GC metastásico con recurrencia en sitio mapeado (n,%)	Valor de p
Número de pacientes	11(14.1)	7(29.2)	
Ulcerado			
Positivo	3(27.2)	4(57.1)	0.267
Negativo	1(9.1)	0	0.789
No reportado	7(63.6)	2(28.6)	0.172
Breslow			
Menor a 1mm	4(36.4)	2(28.6)	0.333
Mayor a 1mm	7(63.6)	5(71.4)	0.171
Sitio de drenaje			
Ingle	6(54.5)	4(57.1)	0.035
Axila	2(18.2)	1(14.3)	0.654
Cuello	1(9.0)	1(14.3)	0.417
Tránsito	1(9.0)	0	0.500
Parotídeo	0	0	0
Dos sitios	1(9.0)	1(14.3)	0.423
Sitio de lesión			
CC	3(27.2)	1(14.3)	0.725
Tronco	2(18.2)	0	0.267
MS	0	1(14.3)	0.235
MI	6(54.5)	5(71.4)	0.011
Recurrencia			0.730
Locorregional	9(81.8)	5(71.4)	
Sistémica	2(18.2)	2(28.6)	
Estado actual			-
VCAT	7(63.6)	6(85.8)	
VSAT	4(36.4)	1(14.2)	
PLE(meses)	11.6	16.4	-
Seguimiento(meses)	21.4	26.5	-

CC=cabeza y cuello, MS=miembro superior, MI=miembro inferior, VCAT=vivo con

actividad tumoral, VSAT=vivo sin actividad tumoral

El Breslow también fue significativo ($p=0.035$), y se observa un incremento gradual

de la recurrencia a mayor profundidad de la lesión, en especial cuando esta era mayor a 1mm. Se analizaron otras variables como posible factor de riesgo para recurrencia pero no se observó significancia estadística como con la presencia de ulceración y Breslow.

Hubo mayor recurrencia en aquellas lesiones que se localizaron en tronco, cabeza y cuello, que en aquellas que se encontraban en extremidad superior e inferior; que corresponde al grueso de la población, sin embargo no fue significativo por el número de casos (Tabla 4).

En los ganglios de la linfadenectomía por ganglio centinela positivo se encontró metástasis en el 45.8% y con ruptura en un 16.7%, en un 70% se logró el control de la enfermedad con este procedimiento, sin embargo en el resto no se logró como se comentó previamente (Tabla 4). En un 54.2% los ganglios fueron negativos a metástasis.

Ante esto surge la incógnita si es necesario someter a linfadenectomía a todos los pacientes con ganglio centinela positivo o metastásico, puesto que la mayoría fueron negativos a enfermedad.

Tabla 4. Análisis de variables y recurrencia

Variable	Con recurrencia(%)	Sin recurrencia(%)	Total	Valor de p
Ulcerado			41	0.003
Si	12(54.5)	10(45.5)	22	
No	2(10.5)	17(89.5)	19	
Breslow			102	0.035
>4 mm	15(50)	15(50)	30	
1.1-4 mm	8(30.7)	18(69.2)	26	
0.76-1 mm	4(22.2)	14(77.8)	18	
<0.75 mm	2(20.0)	8(80.0)	10	
Se desconoce	4(22.2)	14(77.8)	18	
Sito de lesión			102	0.173
CC	7(43.7%)	9(56.3)	16	
Tronco	6(42.9))	8(57.1)	14	
MS	5(29.4)	12(70.6)	17	
MI	16(29.1)	39(70.9)	55	
Sitio de drenaje			102	0.144
Ingle	14(26.9)	38(73.1)	52	
Axila	9(36)	16(64)	25	
Cuello	3(33.3)	6(66.7)	9	
Tránsito	2(100)	0	2	
Parotídeo	0	1(100)	1	
Dos sitios	6(46.1)	7(53.8)	13	
Linfadenectomía			24	0.392
Positiva a metástasis	3(42.9)	8(47.0)	11	
Negativa a metástasis	4(57.1)	9(53.0)	13	
Ruptura capsular en linfadenectomía			24	1.000
Positiva	2(28.6)	2(11.8)	4	
Negativa	5(71.4)	15(88.2)	20	

Al encontrar en los pacientes tratados con linfadenectomía por ganglio centinela positivo, el alto porcentaje de recurrencia, se hizo el análisis de los pacientes para identificar otras variables que se pudieran relacionar. Se encontró que lesiones

ulceradas y con Breslow mayor a 1 mm se asocian con linfadenectomía positiva, sin ser significativas.

Tabla 5. Análisis de las variables en pacientes tratados con linfadenectomía

	Linfadenectomía positiva	Linfadenectomía negativa	Valor de p
Ulceración positivo negativo	4 3	3 2	0.827
Breslow <1cm >1cm	3 7	4 10	0.195
Ruptura Positivo negativo	3 5	0 7	0.080
Recurrencia Positivo negativo	6 4	6 8	0.418
Método A/C 1 marcador	7 3	11 3	0.640
Sitio de lesión CC Tronco MS MI	1 3 2 4	3 4 2 5	0.590

DISCUSION

El melanoma cutáneo es una enfermedad que se ha incrementado en los últimos años hasta en un 500%, y por ello ha crecido el interés en la prevención y tratamiento, con la finalidad de ofrecer el mejor control oncológico con menor morbilidad (1,2,11). Es en este rubro que se discute la utilidad del mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela.

Se ha identificado que existe una íntima relación entre la profundidad de la lesión y la afección ganglionar. Y se describe en la literatura que lesiones menores de 1 mm tienen mayor posibilidad de control de la enfermedad con manejo quirúrgico, a diferencia de lesiones mayores en donde el riesgo de enfermedad ganglionar se incrementa al 15-20% (5).

La resección de la lesión y la linfadenectomía de la zona linfoportadora habían sido el estándar de manejo; a partir de la descripción del primer relevo ganglionar o ganglio centinela hecha por Morton, se inició la aplicación de este concepto en melanoma cutáneo. En búsqueda de dar menor morbilidad y tener información pronóstica (5,7).

En la presente serie se analizaron 102 pacientes con melanoma cutáneo, tratados

con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, en todos los casos se identificó el ganglio centinela, de los cuales 24 se reportaron con metástasis y fueron tratados con linfadenectomía de la zona linfoprotectora, y 79 fueron negativos a metástasis, sin embargo 11 desarrollaron enfermedad en el sitio de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, lo cual interpretamos como falso negativo (14.1%). Mayor porcentaje del que se ha reportado en la literatura. Lo cual podría explicarse, por lo siguiente; el hallazgo del ganglio centinela requiere de 3 componentes; mapeo linfático, la obtención del ganglio centinela y el análisis histopatológico del mismo. Con fines de disminuir falsos negativos se ha implementado la doble técnica, es decir el uso de radiofármaco y colorante que en un 98% permite la localización del ganglio centinela (8,10,14,15). En cuanto a la técnica quirúrgica se ha realizado la misma por el mismo equipo quirúrgico desde hace varios años. En el estudio histopatológico se usan tinciones de hematoxilina y eosina para el análisis del material, y en pocos casos se ha empleado inmunohistoquímica, esto arroja que se requiere de establecer como estándar el uso de inmunohistoquímica aunado a las tinciones de hematoxilina y eosina para la revisión del ganglio centinela a fin de mejorar la detección de metástasis ganglionares y disminuir el porcentaje de falsos negativos (16,17).

Se observó que aquellas lesiones ulceradas o con mayor afección vertical tienden a recurrir más que cuando estas características están ausentes. Lo cual ha sido descrito previamente en la literatura.

Así mismo las lesiones localizadas en tronco, cabeza y cuello recurrieron más. Explicado en parte, por la diseminación desordenada o a mas de una zona de drenaje linfático que tiene el melanoma en esas localizaciones, o bien por la falta de identificación de las zonas de reelevo en la linfogammagrafía, es decir, sitios de drenaje tardío que no se identifican en la imagen inicial y por lo tanto no son sometidas a exploración quirúrgica.

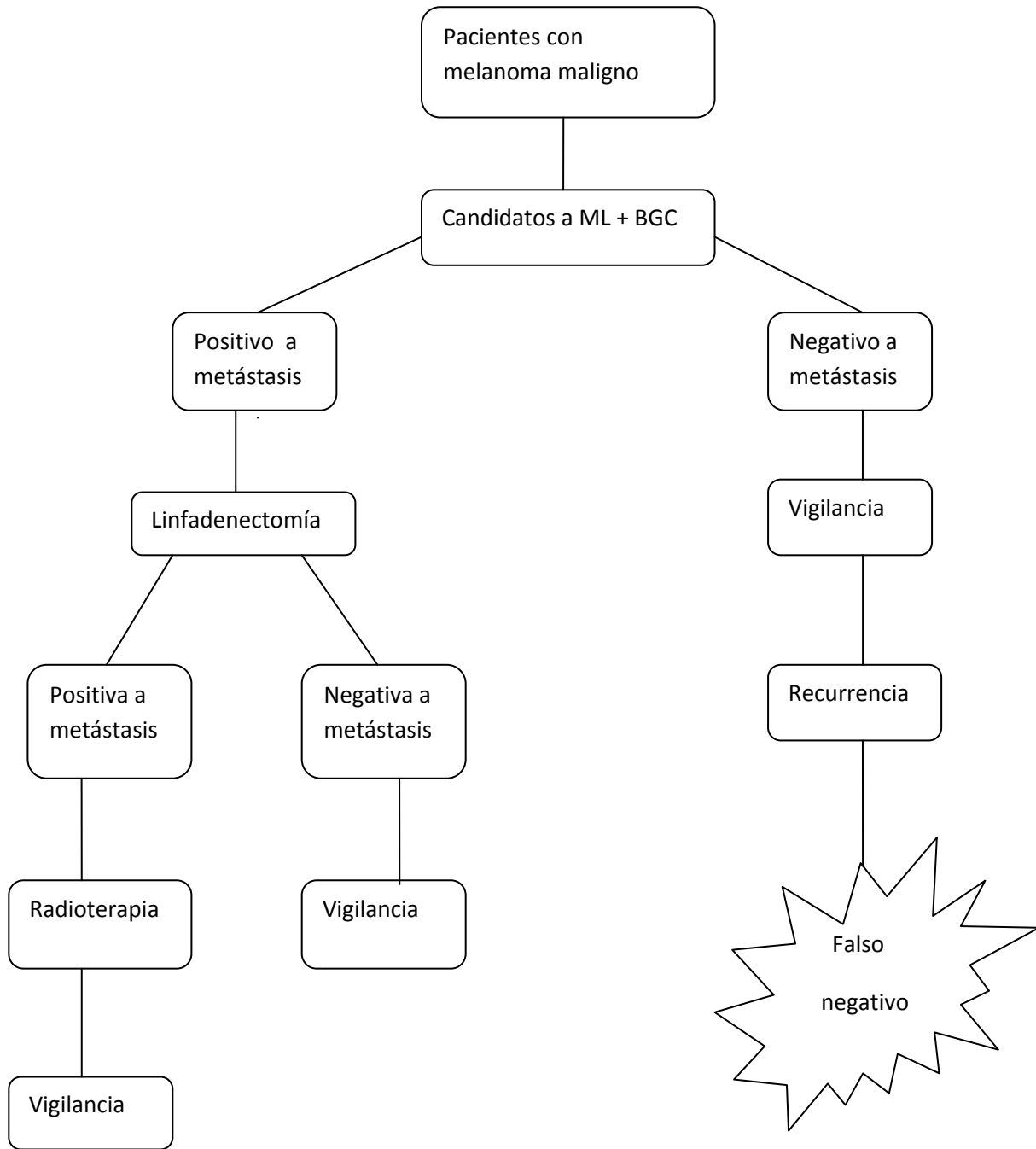
En relación a los falsos negativos, se presentaron en pacientes con lesiones ulceradas, con Breslow mayor de 1 mm, con lesiones en cabeza, cuello y tronco, y todos ellos tuvieron recurrencia locorregional o sistémica. El ganglio se detecto por ambos métodos, azul y caliente, en un 54.6%; y por un solo método, caliente o azul en un 45.4%, lo cual puede traducir que la migración del trazador puede verse alterada por metástasis en los linfáticos en especial en lesiones profundas, en donde puede perder su efectividad la biopsia de ganglio centinela, o bien por la búsqueda antes del tiempo necesario para que se lleve a cabo la migración del trazador. Además de la falta de inmunohistoquímica para el análisis histológico, que sólo se implementó en pocos casos.

CONCLUSIONES

Se confirma la importancia de la profundidad y ulceración de la lesión para el desarrollo de recurrencia.

Tenemos un porcentaje mayor de falsos negativos que lo que se describe en la literatura. Requerimos de mejorar nuestros estándares de manejo para poder ofrecer a los pacientes el beneficio de la biopsia de ganglio centinela.

DIAGRAMA DE FLUJO



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	200900%					2010%	2011%
	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	febrero
presentación del protocolo	■	■					
tiempo de estudio	■	■	■	■	■	■	
recopilación información	■	■	■	■	■		
análisis estadístico						■	
resultados y conclusiones						■	
tesis terminada							■

Nombre:_____

No. Afiliación:_____ No. Consecutivo:_____

Edad:_____ Fecha de cirugía inicial(mapeo):_____

MAPEO

Número de zonas de drenaje (mapeadas):_____

Sitio del melanoma:_____

Sitio del drenaje:_____

CIRUGIA

Identificación por (método): _____

PATOLOGIA

Breslow(mm):_____ Clark:_____ Tipo de melanoma:_____

Grupos de Breslow:___1(<0.75)___2(0.76-1mm)___3(>1 y <4)___4(>4mm)

Ulceración: 1.Si___2.No___3.Noreportada

No. GC encontrados:_____

GC encontrado: 1. si___2. No___3. No encontrado_____

No. GC metastásicos: 1(1-3)___2(>3)___3 no se encontró_____

LINFADENECTOMÍA POR GC +

Linfadenectomía positiva: 1. Si___2.No___3. No se efectuó_____

Linfadenectomía con R+: 1.si___2.no___3.No se efectuó

EVOLUCION

Recurrencia en sitio mapeado: 1.si___2. No___

ILE en meses_____ Fecha:_____ Tipo de recurrencia:_____

Estado actual: 1.VSAT___2.VCAT___3.MSAT___4.MCAT_____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 13/07/2010

Estimado José Francisco Gallegos Hernández

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

INDICE DE FALSOS NEGATIVOS EN PACIENTES SOMETIDOS A MAPEO LINFÁTICO CON BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA POR MELANOMA MALIGNO

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-3602-13

Atentamente


Dr(a). Pedro Escudero De los Ríos
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

REFERENCIAS

1.- Ahmedin Jemal, DVM, Cancer Statistics, 2009. *Ca Cancer J Clin* 2009, 59:225-249

2.- Gutierrez Vidrio, Rosa M, et al. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007; 35(1):3-13

3.- Gallegos, Francisco. Melanoma cutáneo. La importancia de la fotoprotección y del diagnóstico oportuno. *Cir Ciruj* 2008; 76:363-366

4.- Rachel E. Emery, B. A., Jeffrey S. Stevens, M.D., et al. Sentinel node staging of primary melanoma by the "10% rule". Pathology and clinical outcomes. *The American Journal of Surgery* 193(2007) 618-622

5.- Donald L. Morton, MD. Sentinel Node Biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355,13,2006

6.- Basil S. Cherpelis, et al. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:762-6

7.-Balch C.M, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System.

Journal of Clinical Oncology, vol 19, No 16(August 15), 2001:pp 3622-3624

8.-Seijo-Cortes, et al. Eficacia de la biopsia del ganglio centinela en el melanoma maligno. Act Terap Dermatol. 2005; 28:24

9.-Thompson J, et al. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. The Lancet. Vol. 6, November 2005

10.- Timothy M Johnson, MD, et al. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. J Am Acad Dermatol 2006,;54:19-27

11.- Timothy R. Fincher, M.D., Todd M. Mc Carty, M. D., et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. The American Journal of Surgery 186(2003) 675-681

12.- Jhon L Zapas, MD, FACS, H Christopher Coley, MD, et al. The Risk of Regional Lymph Node Metastases in Patients with melanoma Less than 1.0 mm thick: Recommendations for sentinel Lymph Node Biopsy. J Am Coll Surg 2003; 197: 403-407

13.-Koskivuo I, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: A

control-case study. *Annals of Surgical Oncology* 14(12) 3566-3574

14.-Harlow S.P, et al. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Research* 2001, 11, pp.45-55

15.- ACJ van Akkooi, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns sentinel node biopsy in melanoma. *European Journal of Cancer* 42(2006), 372-380

16.- Cook, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 314-319

17.- Scolyer et al. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Seminars in Diagnostic Pathology*, Vol 25, No 2, May 2008

18.-World Medical Association Declaration of Helsinki ethical Principles for Medical Research involving human subjects, 59th WMA General Aseoul, October 2008