

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**FACTORES PRONOSTICOS DE
RECURRENCIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A MAPEO LINFATICO**

112402

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGIA ONCOLOGICA
P R E S E N T A :
DR RICARDO JAVIER ALMAGUER ALONSO**

ASESOR DE TESIS: DR. ANGEL HERRERA GOMEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000



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.

**FACTORES PRONOSTICOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES SOMETIDOS A
MAPEO LINFATICO**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN

C I R U G I A O N C O L O G I C A

P R E S E N T A

DR. RICARDO JAVIER ALMAGUER ALONSO

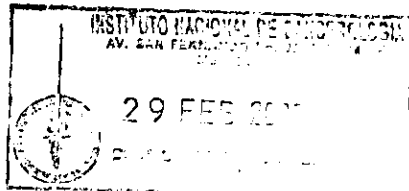
**FACTORES PRONOSTICOS DE RECURRENCIA EN
PACIENTES SOMETIDOS A MAPEO LINFATICO DE
GANGLIO CENTINELA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SERVICIO DE PIEL Y PARTES BLANDAS
DR. RICARDO JAVIER ALMAGUERALONSO**

**TESIS CON CLAVE DE REGISTRO: 98038 PYPBR
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN :
CIRUGIA ONCOLOGICA
P R E S E N T A
DR. RICARDO JAVIER ALMAGUER ALONSO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**



DR ANGEL HERRERA GOMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
DE CIRUGIA ONCOLOGICA
TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por haberme permitido realizar y concluir la especialización en
CIRUGIA ONCOLOGICA

A LOS ENFERMOS CON CANCER :

Por que con su paciencia y dolor a cuestras han sido además de un
libro abierto, un ejemplo de amor a la vida.

A COCO Y RAQUEL:

Alas de mi entusiasmo, por haber comprendido el sacrificio
del tiempo robado de su lado

A MIS PADRES:

Por su amor y apoyo en cada momento de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A MI MAESTRO, DR. FRANCISCO JAVIER ALACALA PRIETO :
Porque de el comprendí algo fundamental : " LA
ONCOLOGIA ES UNA METODO DE PENSAMIENTO"

A DR. ANGEL HERRERA GOMEZ:
Porque de manera desinteresada compartió sus
conocimientos y con ejemplo me enseñó que la lealtad y la amistad son los
principios más sólidos.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACION	4
DISEÑO	4
OBJETIVOS	4
METODOLOGIA	5
RESULTADOS	7
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	13
ANEXOS	15

RESUMEN

Introducción.- El estado metastásico en melanoma maligno cutáneo tradicionalmente se determina por la linfadenectomía. La identificación del ganglio centinela puede definir con precisión el estado metastásico ganglionar sin la linfadenectomía. *Objetivo.*- Conocer la evolución de los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno a quienes se les realizó marcaje de ganglio centinela y determinar el patrón y la frecuencia de la recaída y las variables clínicas que influyeron en esta. *Metodología.*- A 37 pacientes con marcaje del ganglio centinela se analizaron las características clínicas, del tumor y del estado ganglionar para determinar la distribución de la recaída. *Resultados.*- De 37 casos con marcaje de ganglio centinela se encontró que 31 (83.8%) casos fueron negativos y 6 (16.2%) positivos. En los 31 casos negativos, 11 (35.5%) casos no tuvieron recaída y en los seis casos positivos, 4 (66.7%) con recaída. En 11 casos con ulceración; 8 (53.3%) presentaron recaída y 3 (13.6%) no hubo recaída ($P=0.013$). La media del grosor de la lesión en los pacientes sin recaída fue de 1.8 mm. Y con recaída de 3.7 mm. ($P=0.0003$). El principal sitio de recaída fue melánides en 9 (24.3%) casos. *Conclusiones.*- El grosor y la ulceración de la lesión mostraron valor pronóstico independientemente del estado ganglionar, presentaron una alta probabilidad de recaída de manera sistémica. Por lo que, este grupo de pacientes puede ser candidatos, por sus factores pronósticos adversos, a protocolos de investigación con inmunobioterapia.

INTRODUCCION.

El melanoma maligno cutáneo (MM) es la neoplasia con mayor incremento en el diagnóstico de nuevos casos por año; se ha informado que de 1955 a 1996 un incremento del 12.6% en la incidencia y se estima que para el año 2000, 1 de cada 75 habitantes estará en riesgo de desarrollar MM (1). El factor de riesgo mejor descrito es la exposición crónica a la luz solar, específicamente, a los rayos ultravioleta B (2).

Una hipótesis del incremento en la incidencia de MM, en ciertas zonas geográficas, puede deberse a la destrucción de la capa de ozono, ocasionando una menor capacidad de reflexión de los rayos ultravioleta de la luz solar (3). Además, el incremento de la mortalidad del MM en poblaciones caucásicas se considera un problema de salud pública (4).

La mortalidad ocasionada por MM se debe principalmente a la recaída sistémica (5). Por lo que, es necesario conocer los factores pronósticos que determinen la terapéutica a seguir. Los principales factores pronósticos descritos son el estado ganglionar y el grosor de la lesión (6). Para conocer el grosor de la lesión, se recurre a la excisión completa o a la biopsia incisional, que en algunos sitios anatómicos no traducirá en morbilidad o en defectos cosméticos.

Para conocer el estado metastásico de los ganglios, es necesario el estudio histopatológico de estos a través de una linfadenectomía. Una alternativa a la linfadenectomía es la identificación

del ganglio centinela, que en forma precisa indica el estado ganglionar del resto de los ganglios, sin la morbilidad asociada a la linfadenectomía (7).

Desde 1992, cuando se describe la eficaz aplicación del mapeo linfático con azul patente en melanoma maligno. La técnica ha sufrido transformaciones para aumentar la detección del ganglio centinela en la base o relevo ganglionar. Actualmente, la técnica consiste en una linfocentellografía pre y transoperatoria, con un detector portátil de radiaciones (Gamma Probe) y la infiltración del colorante en el sitio de la lesión (8).

Por lo que, el objetivo del presente trabajo fue revisar la evolución y el seguimiento de los primero 37 pacientes quienes se les realizó mapeo linfático del ganglio centinela en melanoma maligno y analizar las características clínicas y del tumor para determinar que variables se relacionan con la recaída y su distribución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma maligno es la neoplasia con el más alto incremento de casos por año a nivel mundial. Entre los nuevos armamentos terapéuticos se encuentra la linfadenectomía selectiva después de realizar el estudio del ganglio centinela, que sin ser aún un procedimiento estandarizado es ampliamente utilizado sin encontrar una disminución en la mortalidad por ésta neoplasia.

JUSTIFICACION

Conocer la evolución y tener el seguimiento de los pacientes sometidos a mapeo linfático del ganglio centinela en melanoma maligno.

DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional

OBJETIVOS

Determinar el patrón y la frecuencia de la recaída en los pacientes sometidos a mapeo linfático, analizar las variables y conocer los factores pronósticos que intervienen en ésta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma maligno es la neoplasia con el más alto incremento de casos por año a nivel mundial. Entre los nuevos armamentos terapéuticos se encuentra la linfadenectomía selectiva después de realizar el estudio del ganglio centinela, que sin ser aún un procedimiento estandarizado es ampliamente utilizado sin encontrar una disminución en la mortalidad por ésta neoplasia.

JUSTIFICACION

Conocer la evolución y tener el seguimiento de los pacientes sometidos a mapeo linfático del ganglio centinela en melanoma maligno.

DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional

OBJETIVOS

Determinar el patrón y la frecuencia de la recaída en los pacientes sometidos a mapeo linfático, analizar las variables y conocer los factores pronósticos que intervienen en ésta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma maligno es la neoplasia con el más alto incremento de casos por año a nivel mundial. Entre los nuevos armamentos terapéuticos se encuentra la linfadenectomía selectiva después de realizar el estudio del ganglio centinela, que sin ser aún un procedimiento estandarizado es ampliamente utilizado sin encontrar una disminución en la mortalidad por ésta neoplasia.

JUSTIFICACION

Conocer la evolución y tener el seguimiento de los pacientes sometidos a mapeo linfático del ganglio centinela en melanoma maligno.

DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional

OBJETIVOS

Determinar el patrón y la frecuencia de la recaída en los pacientes sometidos a mapeo linfático, analizar las variables y conocer los factores pronósticos que intervienen en ésta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma maligno es la neoplasia con el más alto incremento de casos por año a nivel mundial. Entre los nuevos armamentos terapéuticos se encuentra la linfadenectomía selectiva después de realizar el estudio del ganglio centinela, que sin ser aún un procedimiento estandarizado es ampliamente utilizado sin encontrar una disminución en la mortalidad por ésta neoplasia.

JUSTIFICACION

Conocer la evolución y tener el seguimiento de los pacientes sometidos a mapeo linfático del ganglio centinela en melanoma maligno.

DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional

OBJETIVOS

Determinar el patrón y la frecuencia de la recaída en los pacientes sometidos a mapeo linfático, analizar las variables y conocer los factores pronósticos que intervienen en ésta.

METODOLOGIA

Se revisaron los expedientes de 37 pacientes con diagnóstico histológico de melanoma maligno, a quienes se les realizó marcaje del ganglio centinela con azul patente durante el periodo de febrero 1993 a diciembre 1997.

La técnica empleada para el mapeo del ganglio centinela fue la siguiente: se inyectó de manera subdérmica 0.5-1 ml de azul patente perilesional, después de 10 min. se realizó la identificación del ganglio centinela por medio de una incisión de 2-3 cm en la base ganglionar que se espera el drenaje, en caso de lesiones de drenaje ambiguo se realizó preoperatoriamente linfocentellografía para determinar la base o relevo ganglionar de la lesión.

Una vez obtenido el ganglio, se examinó histológicamente para determinar si se encontraban metástasis, con tinción de hematoxilina-eosina y en caso de ser negativo, se reexaminó por medio inmunohistoquímica (HMB 45 y Proteína S-100).

Los criterios de inclusión fueron: confirmación histológica de melanoma maligno, profundidad de invasión > 1 mm, paciente virgen a tratamiento, MM con localización anatómica en zonas de drenaje linfático ambiguo con linfocentellografía preoperatoria; se excluyeron los pacientes a quienes se comprobó metástasis regional o sistémica.

Las variables que se obtuvieron del expediente fueron: edad, sexo, sitio del primario, presencia de ulceración en la lesión, tipo clínico-patológico, grosor de la lesión, estado ganglionar patológico, linfadenectomía realizada, sitio de la recaída inicial y tiempo en se presentó la recaída, seguimiento y estado actual del paciente.

Se analizó la distribución de la frecuencia de cada una las variables estudiadas. Para determinar diferencia en la distribución de la frecuencia con las pruebas de: exacta de Fisher y t de student, a un nivel de confianza del 95% ($p \leq 0.05$).

RESULTADOS.

De los 37 casos con marcaje de ganglio centinela, 31 fueron negativos y 6 fueron positivos. De los 6 casos con marcaje positivo se les realizó linfaadenectomía y los 31 casos con resultado negativo, a 21 casos también se les realizó linfaadenectomía y a los 10 restantes se mantuvieron en observación únicamente (Fig. 1).

Se realizaron 37 mapeos linfáticos con azul patente en 8 (21.6%) hombres y 29 (78.4%) mujeres; la edad media para hombres fue de 51.5 años y las mujeres de 55 años. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (intervalo 3-48 meses). La distribución por sitio anatómico fue la siguiente: 25 (67.6%) casos en extremidad pélvica; 8 (21.6%) en tronco abdomen y cabeza - cuello y 4 (10.8%) casos en extremidad torácica.

Se realizaron ocho linfocentellografías preoperatorias y se logró la identificación del ganglio centinela en 31 (84%) casos y 27 (73%) linfaadenectomías fueron realizadas. A los pacientes en quienes no fue posible la identificación del ganglio centinela, se realizó la linfaadenectomía y se analizaron de acuerdo al estado metastásico.

El tipo histológico más frecuente fue el acral lentiginoso en 22 (59.4%) pacientes. La ulceración de la lesión se encontró en 11 (29.7%) pacientes y el grosor de la lesión varió de 1 mm. a 13 mm. El patrón de recaída se muestra en la Fig. 2. Los 11 casos que presentaron ganglio centinela negativo y con recaída: 10 (90.9%) fueron sistémica y sólo 1 (9.1%) regional. Los pacientes con ganglio centinela positivo cuatro tuvieron recaída; tres fueron sistémica.

En Cuadro 1 muestra la distribución de la frecuencia de la recaída por la ulceración y estado del ganglio centinela. Se observó que 8 (53.3%) casos tuvieron recaída y la ulceración estuvo presente; mientras que, 19 (86.4%) casos no tuvieron recaída y no presentaron ulceración. Al analizar cada una de las variables, se encontró que la presencia de ulceración y el grosor de la lesión fueron estadísticamente significativas en la recaída regional o sistémica de los pacientes con MM (Cuadro 1).

DISCUSION

El cáncer de piel es la neoplasia más comúnmente diagnosticada en todo el mundo y de estos, el MM es sin duda el de mayor importancia por su conducta biológica agresiva. En MM se han descrito cuatro tipos patológicos, que acuerdan a la población, varían en frecuencia: la caucásica el subtipo más frecuente es el denominado diseminación superficial y en la mestiza el acral lentiginoso (60%), este hallazgo concuerda con mi resultado (9).

A pesar de que, se describen diferencias en el pronóstico para cada variante, no se tiene evidencia concluyente el período libre de enfermedad ni supervivencia global se modifiquen con estos tipos clinico-patológicos (10). La manera de evaluar la profundidad ó grosor de la lesión es relativamente sencillo por medio de la biopsia o por la excisión completa de la lesión.

El estado ganglionar tradicionalmente se conocía por medio de la linfadenectomía, la cual se realizaba rutinaria hasta antes del desarrollo del mapeo linfático del ganglio centinela (11). A pesar de que, en un inicio hubo que realizar linfadenectomía a todos los pacientes, independiente al hallazgo microscópico del ganglio centinela, para evaluar el resto de la base ganglionar y poder corroborar con precisión el estado metastásico por medio del ganglio centinela. Por esto, los primeros once pacientes con ganglio centinela negativo fueron llevados a linfaadenectomía en nuestro estudio.

La sensibilidad para la identificación del ganglio centinela encontrada por Morton es de 82%, en nuestros pacientes resultó de 84%. Para optimizar la identificación del ganglio centinela se ha descrito el empleo de linfocentellografía pre y transoperatoria con el detector Gamma Probe aunado a la inyección intradérmica del colorante patente. Con esta innovación en la técnica es posible identificar hasta en un 100% de los casos el ganglio centinela (8).

La evolución y el seguimiento de los pacientes en quienes se ha practicado la identificación del ganglio centinela ha demostrado que éste, es un excelente marcador de actividad tumoral; ya que, el patrón de recaída en pacientes en quienes el ganglio centinela se ha encontrado negativo ha sido sobre todo sistémica (12), al igual que lo observado con nuestros pacientes en quienes solo en un paciente con ganglio centinela negativo recayó regionalmente.

Algunos autores refieren que ésta falla regional es debida a la falta de detectar micrometástasis con métodos histológicos convencionales, incluso con inmunohistoquímica; por lo que, se han realizado detecciones de micrometástasis auxiliados por la reacción en cadena de la polimerasa de la tirosinasa, enzima encargada de la síntesis de melanina (13).

En nuestro medio no se cuenta de manera rutinaria con estos exámenes por lo que se realiza únicamente tinción con hematoxilina-eosina y de ser negativo para metástasis se emplea la inmunohistoquímica con HMB-45 y proteína S-100.

Interesante es reconocer al subgrupo de pacientes quienes a pesar de no encontrarse con metástasis en el ganglio centinela y por consiguiente el resto de ganglios linfáticos son negativos,

presentan recaída de manera sistémica. La propuesta de Buzaid de la introducción de factores pronósticos como la ulceración en una nueva estratificación, demuestra la importancia de este parámetro de manera individual (14).

En nuestros pacientes las lesiones ulceradas se presentaron con una diferencia significativa en los pacientes que presentaron recaída, sin importar el estado ganglionar metastásico. Otro factor importante que peso de manera significativa para la recaída fue el grosor de la lesión. Aquellos pacientes con lesiones > de 4 mm. , la probabilidad de que se encuentre enfermedad a distancia de manera oculta es alta, hasta de un 80% independientemente de que existan o no metástasis regionales.

La importancia de reconocer a un subgrupo de pacientes con características patológicas adversas, es el de incluirlos en protocolos de tratamiento con interferón α 2 β , como el que esta efectuando el Grupo Cooperativo del Este. Resultados preliminares han mostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes con factores pronósticos adversos, tales como grosor > 4 mm de enfermedad ganglionar microscópica y ulceración (15).

CONCLUSIONES

El mapeo linfático con azul patente para la localización de ganglio centinela, debe realizarse de manera rutinaria para planear el tratamiento de melanoma maligno cutáneo con profundidad > 1 mm; además, del empleo de la linfocentellografía preoperatoria para lesiones que se encuentran en áreas de drenaje ambiguo. El ganglio centinela es un excelente marcador de actividad tumoral por lo que su estado metastásico indicará la realización de la linfadenectomía.

Los factores patológicos adversos como la ulceración y la profundidad > 4 mm, juntos ó por separado, constituyen marcadores de mal pronóstico que deben de ser tomados en cuenta para incluir a estos enfermos en protocolos de investigación con inmunoterapia por su alta probabilidad de recaída.

Bibliografia

1. Rigel DS, Lopf AW, Friedman AJ. The rate of malignant melanoma in the United States: are we making an impact? *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(6):1050-3
2. Lee JA, Melanoma and exposure to sunlight. *Epidemiol Rev* 1982;4:110-36
3. Kripke ML, Fisher MS. Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1976; 57(1): 211-5
4. Crombie IK. Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. *Br J Cancer.* 1979; 40(5): 774-81
5. Slingluff CL Jr, Dodge RK, Stanley WE, Seigler HF. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. *Cancer.* 1992; 70(7): 1917-27
6. Balch CM, Soong S-J, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH. An annual risk of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton ANM, Hon GW, Sober A, Soong S-J, eds. *Cutaneous melanoma* de 2 Philadelphia: JB Lippincot, 1992: 165.
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127(4): 392-9.
8. Leong SP, Steinmetz I, Habib FA, McMillan A, Gans JZ, Allen RE Jr, Morita ET, el-Kadi M, Epstein HD, Kashani-Sabet M, Sagebiel RW. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg.* 1997; 132(6):666-73.
9. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol.* 1975; 2(2): 83-103.

ANEXOS

TABLA -1. DISTRIBUCION DE LA RECURRENCIA

VARIABLE	SIN RECURRENCIA N=22 %	CON RECURRENCIA N=15 %	<i>p</i>
ULCERACION			
PRESENTE	3 13.6	8 53.3	<i>0.013</i>
AUSENTE	19 86.4	7 46.7	
GANGLIO CENTINELA			
POSITIVO	2 9.1	4 26.7	<i>0.166</i>
NEGATIVO	20 90.9	11 73.3	

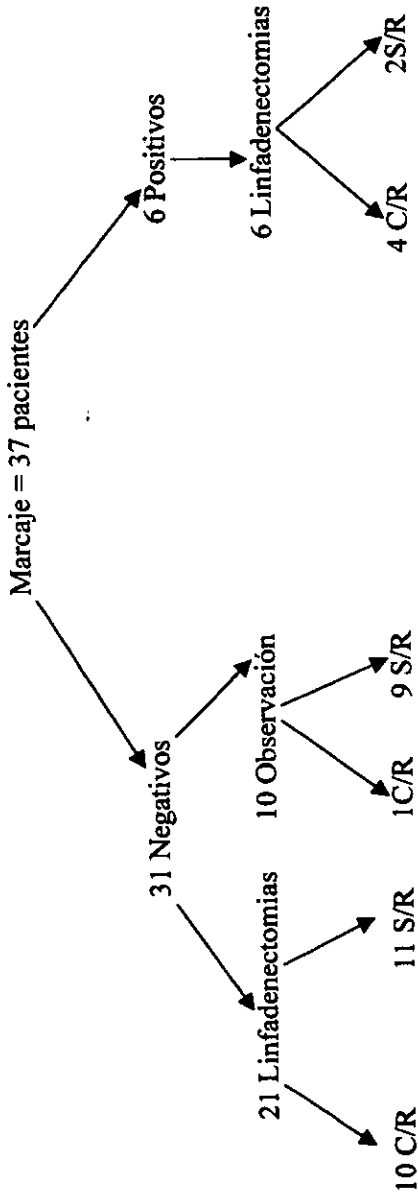


Fig. 1

C/R= Con Recurrencia
 S/R= Sin Recurrencia

RECAIDAS POR SITIO		
	n	%
Melánides	9/15	60
Pulmón	2/15	13.3
Regional	2/15	13.3
Hígado	1/15	6.7
Columna Lumbar	1/15	6.7

Fig.-2