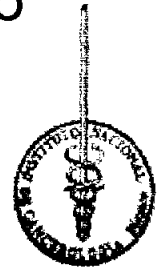
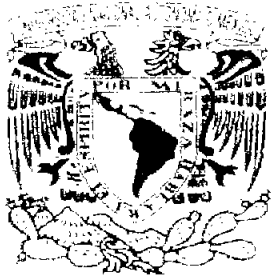


112402

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

“GANGLIO CENTINELA RADIOGUIADO EN MELANOMA DE EXTREMIDADES.
EXPERIENCIA INICIAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE
MEXICO”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA
EN CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. BENIGNO PIÑA RODRIGUEZ

GENERACIÓN 2002-2004

MÉXICO, D. F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



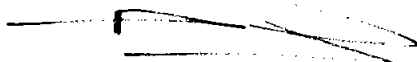
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

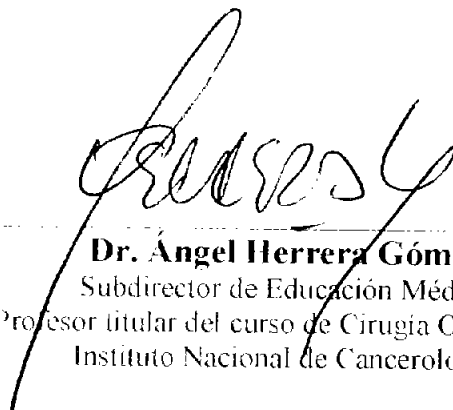
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

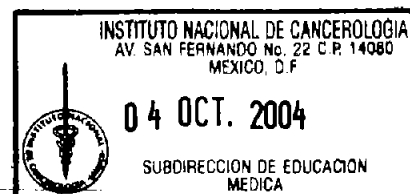
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



Dr. Alejandro Padilla Rosciano
Jefe del Departamento de Piel y Partes Blandas
Asesor de tesis



Dr. Angel Herrera Gómez
Subdirector de Educación Médica
Profesor titular del curso de Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología



Dr. Benigno Piña Rodríguez
Residente de Cirugía Oncológica

Con dedicatoria a:

Mi madre, **ALICIA RODRIGUEZ**, que ha sobrepasado todas las adversidades, ha visto pasar días difíciles y se ha levantado con orgullo aun ante la tempestad, su superación día a día es digno de reconocer a cada momento.

Mi padre, **BENIGNO PIÑA M.** por su constancia en la vida, su rectitud, fiel siempre a todos sus pensamientos, incansable, siempre pensante, su voluntad para superar los problemas lo ha llevado a ser un Jefe de familia ejemplar.

Mi esposa, **ALEJANDRA**, digna acompañante en la peor de mis etapas como ser humano, nunca me abandono aun la distancia, su recompensa no vendrá en vida; aun sus grandes perdidas la hacen admirable cada día, su ilusión de ser feliz se vera realizada porque lo merece.

Mis hermanos: **JOSE, MARIA LUZ, FERNANDO, DANIEL, ESPERANZA Y CARMEN ALICIA**; cada uno de ellos con pensamientos diferentes, pero concordantes en que la ayuda a los demás nos fortalece, la envidia nos debilita y el egoísmo no mata como seres humanos, siempre agradecido con ellos, deben estar orgullosos del camino que han recorrido ha sido el mejor.

Mis compañeros: **ARMANDO, JORGE, JULIO, FEDERICO, ANTONIO, EDGAR, JOSE LUIS Y RIGOBERTO**, que compartieron los buenos y malos momentos de esta difícil travesía, cada uno deja en mi grandes enseñanza y lecciones de amistad, se les quiere y respeta para siempre.

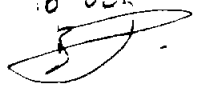
Todos mis maestros, imposible nombrarlos a todos ellos, con el mismo valor de respeto, admiración y amistad que les he ofrecido, me han dado las herramientas mas valiosas para mi desarrollo como profesionista y como ser humano.

En especial a cada uno de los pacientes que depositaron su confianza en mi, aun los que desconfiaron pudieron ver en mi ilusiones de bienestar y esperanza de alivio, por ellos elegí esta profesión y para ellos la cumpliré con dedicación y esmero.



Benigno Piña Rodríguez

Octubre de 2004

Benigno Pina Rodriguez
6 Oct 2004


Índice	Hoja
Resumen	1
Marco teórico	2
Historia del melanoma	
Epidemiología	
Presentación clínica	
Pronóstico	
Ganglio centinela y melanoma	
Antecedentes históricos	3
Justificación	5
Pregunta de investigación	5
Objetivos	5
General	
Específicos	
Material y métodos	6
Tipo de estudio	
Población de estudio	
Variables	
Recolección de la información	
Análisis estadístico	
Resultados	7
Edad y sexo	
Localización del tumor primario	
Biopsia del tumor primario	
Variedad clínico patológica	
Espesor del tumor primario	
Ulceración	
Localización del ganglio centinela	
Metástasis y número de ganglios centinela	
Metástasis en ganglio centinela y espesor del tumor primario	
Metástasis en ganglio centinela y metástasis a otros ganglios	
Morbi-mortalidad quirúrgicas	
Seguimiento	
Recurrencias	
Recurrencias y espesor del tumor primario	
Recurrencias y metástasis en ganglio centinela	
Periodo libre de enfermedad	
Discusión	19
Conclusiones	21
Referencias	21
Anexo 1.	i

Resumen

Introducción. La determinación de ganglio centinela en melanoma forma parte de la estadificación de los pacientes con melanoma de extremidades, la certeza diagnósticas con empleo de rastreo intraoperatorio combinado con colorante de azul patente, es cercana al 100%, aun sin empleo de linfocentelografía preoperatoria.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo desde 1 enero del 2001 hasta el 31 de diciembre de 2003. Se revisaron todos expedientes los casos de melanoma de extremidades que hayan sido sometidos a determinación de ganglio centinela. La información se recabó en hoja de datos, se recopilaron datos generales de cada paciente, datos histopatológicos del tumor primario y de ganglios, cantidad de ganglios recuperados en la cirugía y datos clínicos referentes a la evolución y seguimiento después de la cirugía.

Resultados. En total fueron 60 pacientes con melanoma cutáneo de extremidades, 36 del sexo femenino y 24 de sexo masculino; la media de edad fue de 63 años; la localización del tumor primario fue de 15 casos (25%) en extremidades superiores y 45 casos (75%) de extremidades inferiores, de todos estos 16 (26%) fueron de localización subungueal. Para las variedades histológicas fueron acral lentiginoso 35 casos (58.3%), nodular 17 casos (28.3%), extensión superficial 6 casos (10%) y lentigo maligno 1 caso (1.6%), no reportado 1 caso (1.6%) de extremidad superior. La media para el espesor fue de 3.0 mm, aunque hubo 3 casos en que no fue posible su determinación. En todos los casos (100%) fue posible la localización del al menos un ganglio centinela, se obtuvieron 1 ganglio centinela en 26 casos (43.3%), 2 ganglios centinela en 24 casos (40%), 3 ganglios en 4 casos (6.6%) y 4 ganglios en 6 casos (10%). En el análisis histopatológico de los ganglios centinela, en 34 casos (56.6%) fueron negativos a metástasis, y 26 casos (43.3%) tuvieron metástasis de melanoma. La morbilidad del procedimiento fue del 3.3%, 2 casos de seroma y 1 caso de infección del sitio operatorio; No se reportó ningún caso de muerte relacionada al procedimiento. Un paciente, con ganglio centinela metastásico de melanoma, no acudió al seguimiento, de los 59 casos restantes completaron al menos 6 meses de seguimiento, en promedio fue de 20.2 meses. El principal sitio de recurrencia fue en la región ganglionar en 6 casos (10.1%), 3 casos (50%) habían presentado ganglio centinela metastásico y otros 3 casos el ganglio centinela fue negativo a metástasis; Hubo 5 casos de metástasis en tránsito, todas ellas se presentaron en casos con ganglio centinela metastásico a melanoma y que habían sido sometidas a disección ganglionar complementaria.

Conclusiones. La determinación de ganglio centinela mediante rastreo intraoperatorio con gamma-sonda y colorante de azul patente es un procedimiento seguro y eficaz, la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México en realizar este procedimiento es excelente y por lo tanto es confiable para la estadificación de los pacientes con melanoma cutáneo de extremidades.

Marco teórico

Historia del melanoma

Desde 1787 John Hunter hizo la primera descripción del melanoma, llamado "excrecencia fungoide cancerosa" en un paciente con una lesión pigmentada en cuello que había recurrido en varias ocasiones a pesar de la resección con márgenes adecuados. Rene Laennec en 1804 lo describe como "cáncer negro" al revisar la pieza resecada por John Hunter. William Norris en 1857 al revisar él por que de los pacientes con esta neoplasia fallecían rápidamente, desde entonces describió los factores de riesgo que hasta la fecha, con sus adaptaciones y consenso, prevalecen, como la presencia de ganglios linfáticos, ulceración y la invasión a capas profundas de la piel, así como la edad. La primera gran serie de la cual existe reporte es la de 25 pacientes realizada por James Paget en 1853, la mortalidad era demasiado alta a pesar de los intentos de resección quirúrgica aparentemente exitosos. Uno años adelante, 1857, Jonathan Hutchinson encuentra una lesión debajo de la uña de la mano con las características patológicas del melanoma. A principios del siglo pasado, 1907, William Sampson enlista las principales recomendaciones para el manejo de pacientes con melanoma, haciendo hincapié en la resección amplia aun en lesiones pequeñas, destacando la importancia para evitar la recaída local, como uno de los predictores de diseminación del melanoma y obviamente de mortalidad por este padecimiento.

(1)

Epidemiología

En los Estados Unidos, para el año 2000 se reportaron 47,000 casos, tasa de incidencia de 2/100 000 habitantes; con 7,700 defunciones en ese mismo año, representa la 6ª causa de muerte en hombre y la 7ª en las mujeres, se ha estimado que el riesgo para un ciudadano de desarrollar melanoma en ese país es de 1 de cada 55 habitantes durante el transcurso de su vida. **(2)**

En nuestro país de acuerdo el Registro histopatológico de la Neoplasias, editado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaria de Salud, para el año 2000 se reportaron un total de 444 casos en hombre y 500 casos en mujeres, representando alrededor del 1% de todas las neoplasias. Las muertes registradas fueron de 190 en hombres y de 162 en mujeres representando apenas el 0.5% de todas las muertes relacionadas al cáncer. **(3)**

En el Instituto Nacional de Cancerología de México en 1998 El melanoma cutáneo representa el 23% de los tumores de piel. El 77.1% de los pacientes afectados corresponde a estratos socioeconómicos medio bajo y bajo. El promedio de edad fue de 54 años. **(4)**

Presentación clínica.

En el Instituto Nacional de Cancerología la localización más frecuente de las lesiones correspondió a la extremidad inferior con 45% de los casos, seguido por la cabeza y el cuello en el 27.4%. El 51.2% se encontraban en etapas clínico patológicas III y IV. El 71.8% presentaron niveles de Clark IV y V. El 76.1% mostraron niveles de Breslow III y IV. **(4)**

Pronóstico

El principal factor en el pronóstico de los pacientes con melanoma esta determinado por la etapa clínica al momento de la presentación, así como la localización del tumor primario. Los factores del tumor primario asociados con mal pronóstico son el espesor y la ulceración. La presencia de metástasis linfáticas y por diseminación hematógena representa estados avanzados de la enfermedad. Incluso la cantidad de ganglios metastásicos también se ha correlacionado directamente con peor pronóstico, la supervivencia con 1 solo ganglio positivo es alrededor del 40%, con 2 a 4 ganglios metastásicos baja al 25% y con más de 4 ganglios metastásicos regionales hasta solo 15% a 5 años. **(5,6)**

La presencia de metástasis ganglionares y a distancia se ha correlacionado con el espesor de la lesión: cuando esta es menor de 1 mm las posibilidades de metástasis ganglionares regionales son menores al 5% y a distancia menos del 1%, las lesiones de espesor intermedio (entre 2 y 4 mm) las probabilidades aumentan a alrededor del 60% de metástasis ganglionares regionales y alrededor del 20% de metástasis a distancia, y en lesiones de mas de 4mm las metástasis ganglionares superan el 60% y a distancia mas del 70% al momento del diagnóstico. **(1,2)**

Ganglio centinela y melanoma

El ganglio centinela se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un área, estructura u órgano específicos.

Actualmente se ha incorporado la determinación de ganglio centinela en la estadificación de los pacientes con melanoma.

Antecedentes históricos

Hasta antes de 1999 el manejo estándar de los ganglios regionales de los pacientes con melanoma cutáneo, sin ganglios palpables, dependía de las características del tumor primario, los pacientes con riesgo intermedio y alto eran llevados a disecciones ganglionares electivas. **(6)**

Cascinelli en 1998 demostró las diferencias entre los pacientes con disección electiva que demostraron ganglios negativos y aquellos con ganglios positivos, la supervivencia a 5 años baja del 48 al 27%. **(7)**

En un estudio previo por el Intergrupalo de Melanoma en 1996, analizó el beneficio a 10 años en pacientes sometidos a disección ganglionar electiva comparado con disección complementaria u observación en pacientes con melanoma cutáneo, solamente demostró mejor supervivencia en pacientes menores de 60 años y con espesor de 1 a 2 mm (86% vs. 80%) ($p > 0.001$); respecto a la localización del tumor primario la supervivencia fue mejor en extremidades que en tronco, cabeza y cuello (84% vs. 78%) ($p > 0.001$), también ante la presencia de ulceración (84% vs. 77%) ($p = 0.001$). **(8)**

En 1977 Cabañas hizo la primera descripción de ganglio centinela, en cáncer de pene, realizando disección de la región inguinal, mediante localización clínica-anatómica, sin embargo su trabajo no tuvo el impacto que se pretendía. **(9)** Hasta 1992 Morton realizó los primeros trabajos de mapeo linfático en melanoma con el empleo de colorante azul, el cual lo inyectó directamente en la lesión primaria, la certeza diagnóstica alcanzada en sus primeros estudios alcanzó hasta el 83%, corroborado con disecciones ganglionares complementarias. A estos trabajos le han seguido otros trabajos en los cuales la certeza ha aumentado hasta casi el 90% de certeza diagnóstica. **(10)**

En 1993 Krag empezó a utilizar radiotrazadores y rastreo intraoperatorio para mejorar las cifras obtenidas por Morton, en los trabajos iniciales con tecnecio 99 la certeza diagnóstica llegó hasta el 98%, estos resultados en años posteriores han sido reproducidos por otros autores, empleando diferentes medios de fijación del radiotrazador, y combinando con el colorante azul, la certeza reportada ha sido hasta del 100%. Por lo que aumentó el interés en el empleo de estas técnicas de búsqueda de ganglio centinela, así mismo han aparecido diversos medios de transporte de Tecnecio 99, actualmente los más empleados son con ultra filtrado de albúmina y con algunos derivados sulfurados de albúmina **(11,12)**

En el Instituto Nacional de Cancerología de México esta técnica de búsqueda con colorante de azul patente y rastreo intraoperatorio utilizando Tc 99-Renio se ha venido utilizando desde 1999.

Respecto a la utilidad de realizar linfocentelografía preoperatoria. Krag desde 1995 y otros autores en diferentes estudios, tanto en melanoma como en cáncer de mama, han referido que en sitios donde el drenaje linfático es predecible a una región específica, no es necesario realizar la linfocentelografía preoperatoria, los resultados de estos trabajos no han demostrado que el mapeo linfático preoperatorio mejore las cifras de certeza diagnóstica en regiones específicas, como región mamaria y en melanoma de extremidades, su utilidad, mencionan, debe ser reservada a lesiones axiales, tronco, cabeza y cuello. **(11,12,13)**

Justificación

La determinación de ganglio centinela es un procedimiento necesario para complemento diagnóstico, emisión de pronóstico y tratamiento adecuado de los pacientes con melanoma cutáneo. En la literatura se propone el uso de la linfocentellografía preoperatoria para la localización del ganglio centinela, el uso de colorante azul patente y radio-rastreo con gamma-sonda, al momento de la cirugía; La sensibilidad y especificidad del rastreo intraoperatorio o de determinación de ganglio centinela con gamma sonda y azul patente es la más adecuada, sobre todo en melanoma de extremidades, en que el drenaje linfático regional es predecible casi en más del 95% de los casos. Necesitamos establecer cual es esta certeza en la ubicación del ganglio centinela en el melanoma de extremidades en el Instituto Nacional de Cancerología de México a más de 3 años de experiencia con este procedimiento.

Pregunta de investigación

Conocer la experiencia inicial del Instituto Nacional de Cancerología de México, en la determinación radio guiada de ganglio centinela en melanoma de extremidades.

Objetivos

General

Analizar la experiencia inicial del Instituto Nacional de Cancerología de México en la determinación de ganglio centinela en melanoma de extremidades, con aplicación de azul patente y rastreo intraoperatorio radio-guiado con gamma-sonda.

Objetivos específicos

- Determinar la cantidad de ganglios centinela obtenidos en promedio con la localización intraoperatoria con azul patente y radio guiada con gamma-sonda.
- Establecer la relación de la profundidad de la lesión con la presencia de metástasis.
- Establecer la cantidad de ganglios centinela con metástasis.

- Describir las complicaciones locales y regionales con la determinación de ganglio centinela.
- Conocer el impacto en la morbilidad cuando se realiza disección ganglionar complementaria.
- Analizar el patrón de recurrencia posterior a la disección de ganglio centinela y a la disección complementaria.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se llevo a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo; mediante la revisión de expedientes clínicos de todos los casos de melanoma de extremidades tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Población de estudio

Los pacientes incluidos en el estudio reunieron todas las siguientes características:

- Sexo: masculino y femenino.
- Edad: sin límites.
- Lugar: Instituto Nacional de Cancerología de México.
- Tiempo: 1º de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2003.
- Diagnóstico de melanoma de extremidades.
- Determinación radio-guiada de ganglio centinela.

Variables

Cualitativas

- Localización de melanoma.
- Presencia de ulceración
- Sitio de localización del ganglio centinela.
- Metástasis en el ganglio centinela.
- Metástasis en la disección ganglionar complementaria
- Tipo de recurrencia

Cuantitativas

- Edad del paciente
- Nivel de profundidad del tumor primario

- Número de ganglios centinela obtenidos
- Tiempo de aparición de recurrencia

Recolección de la información

En el anexo 1 está presente la hoja individual de captura de datos que se utilizo para este fin; incluye datos de identificación del paciente (nombre, número de expediente, edad, sexo, fecha de primera atención en el Instituto Nacional de Cancerología), localización anatómica del tumor primario (extremidad inferior, extremidad superior, subungueal), tipo de biopsia (incisional, punch, escisional), lugar donde se llevo a cabo la toma de biopsia (externa al Instituto, consultorio, quirófano), variedad histopatológica, nivel de Breslow, nivel de Clark, ulceración, fecha de disección del ganglio centinela, localización topográfica del ganglio centinela (inguinal, poplíteo, axilar, fosa epitrocLEAR), número de ganglios obtenidos en la disección, metástasis del ganglio centinela, fecha de disección complementaria, número de ganglios metastásicos, fecha de última consulta, sitio y periodo de presentación de recurrencia, complicaciones locales del ganglio centinela y de la disección complementaria.

Análisis estadístico

Los datos fueron reunidos y resumidos con medidas de tendencia central y frecuencia para edad, sexo, localización del tumor primario, localización del ganglio centinela, el tipo de biopsia del tumor primario, nivel de Breslow, nivel de Clark, presencia de ulceración, la cantidad de ganglios centinela obtenidos, la presencia de metástasis ganglionar, periodo de seguimiento, periodo de presentación de recurrencias, sitio de recurrencia y complicaciones.

En la interpretación de los resultados se emplearon tablas de contingencia para correlacionar la presencia de metástasis en ganglio centinela con la localización del tumor primario, nivel de Breslow, nivel de Clark, y número de ganglios centinela disecados; También para la correlación entre la presentación de recurrencia con nivel de Breslow y metástasis en ganglio centinela.

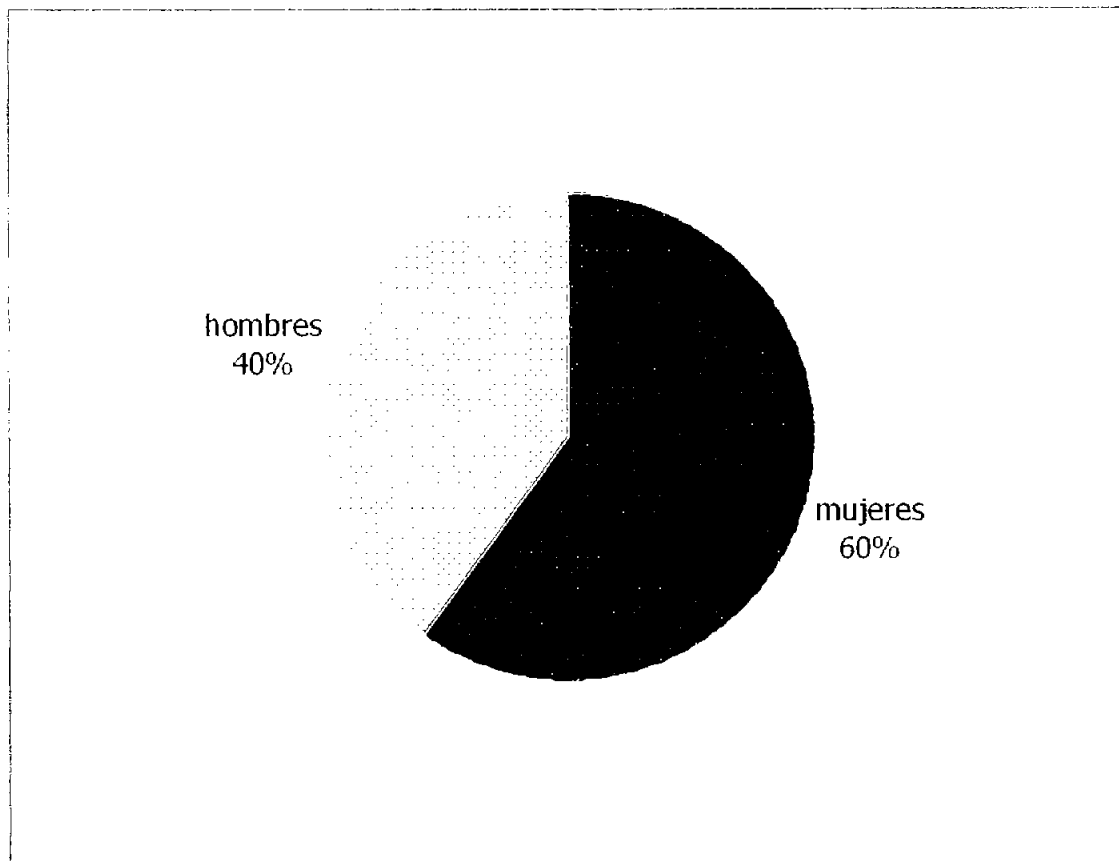
El periodo libre de recurrencia se analizó con método de Kaplan-Meier.

Resultados

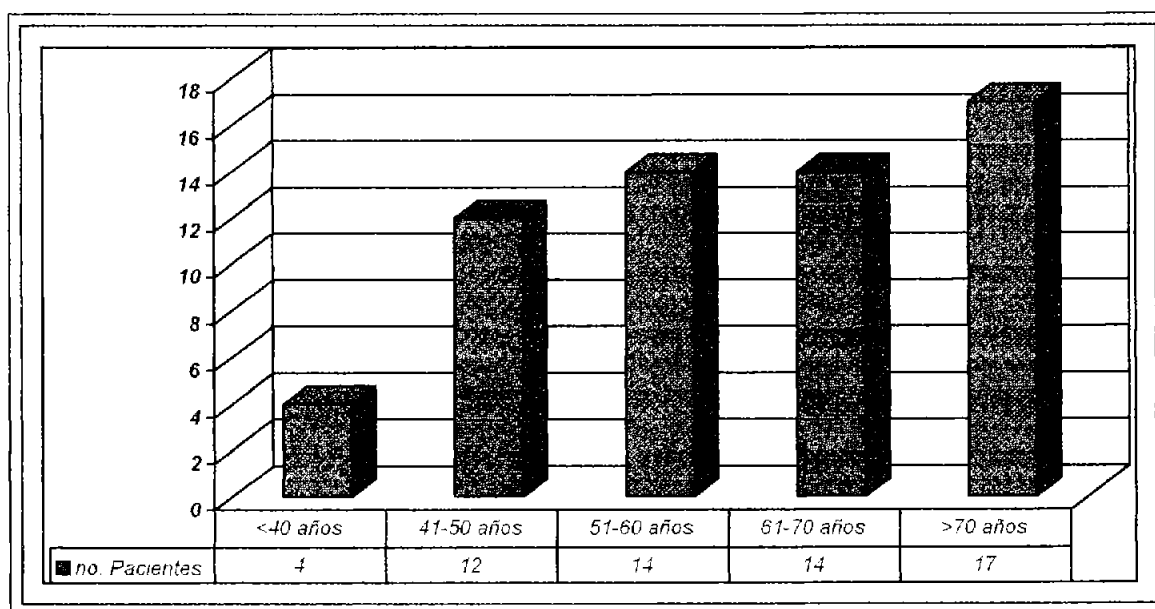
Edad y sexo

En total fueron 60 pacientes, 24 hombres (40%) y 36 mujeres (60%), la edad comprendió el rango de 28 a 90 años, promedio de 58.7 años, con mediana de 63 años. (Gráficas 1 y 2)

Gráfica 1. Distribución por sexo de los pacientes con melanoma de extremidades.



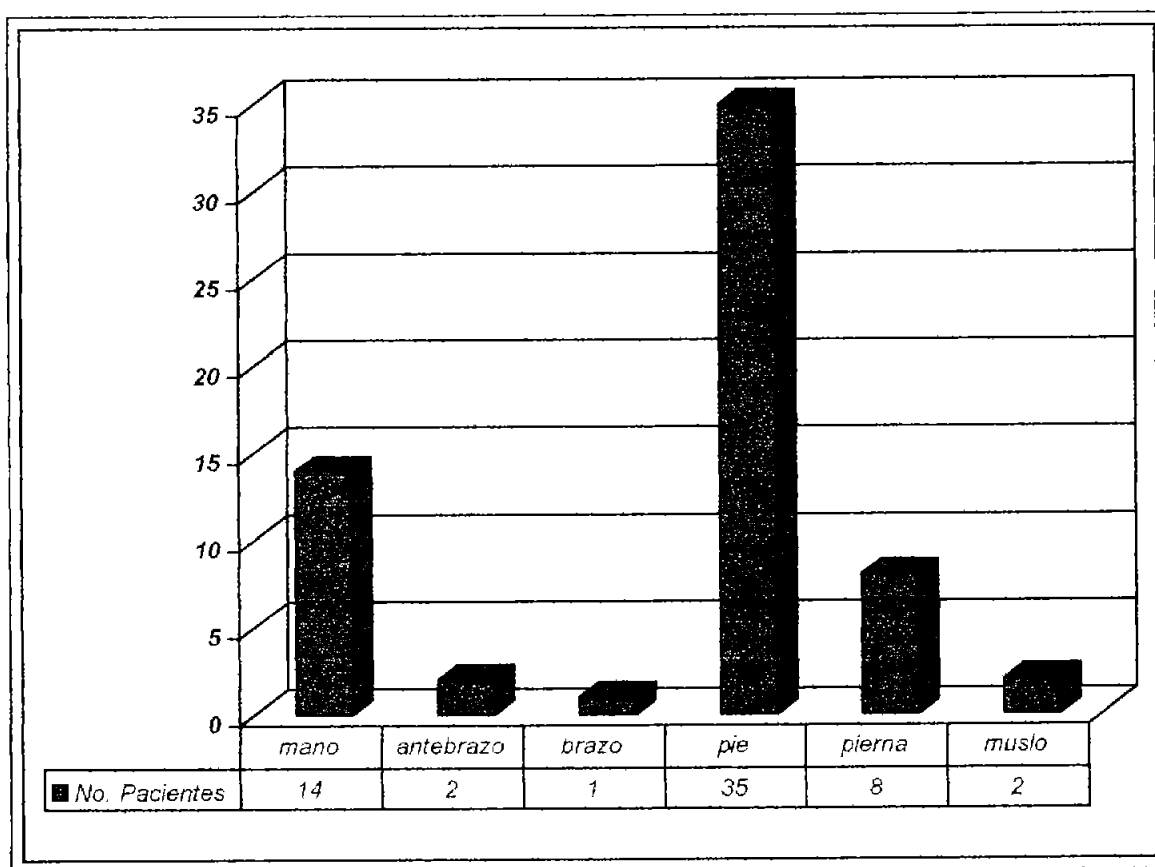
Gráfica 2. Distribución por edad de los pacientes con melanoma de extremidades.



Localización del tumor primario

Todos los pacientes presentaron una sola lesión primaria, con tumor en extremidades superiores fueron 15 (25%) y en extremidades inferiores fueron 45 (75%); 16 casos (26%) se presentaron subungueal, 9 (20%) de ellos en extremidades inferiores y 7 (46.6%) en extremidades superiores. De aquellos localizada en extremidades superiores la distribución fue: en la mano 12 casos, antebrazo 2 casos y un solo caso en el brazo. De las extremidades inferiores la distribución fue: plantar 16 casos, en el talón 6 casos, en los dedos 13 casos, en la pierna 8 casos y solo 2 casos en el muslo. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Distribución por localización del tumor primario.



Biopsia del tumor primario

El principal tipo de biopsia fue la incisional en 41 casos, 23 se presentaron ya realizada fuera del Instituto Nacional de Cancerología y de los otros 18 casos,

16 casos se realizaron en el consultorio y en 2 casos se llevaron a cabo en el quirófano. La biopsia escisional se realizo en 18 casos, 13 de ellos fuera del Instituto y los otros 5 se llevaron a cabo en el quirófano. Hubo un solo caso en que la biopsia fue tipo punch. (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos de biopsia del tumor primario en melanoma de extremidades.

Tipo de biopsia	No. pacientes	%
Incisional Consulta externa	16	26.6
Incisional quirófano	2	3.3
Incisional por otro medico	23	38.3
Escisional quirófano	5	8.3
Escisional otro medico	13	21.6
Punch	1	1.6
Total	60	99.9

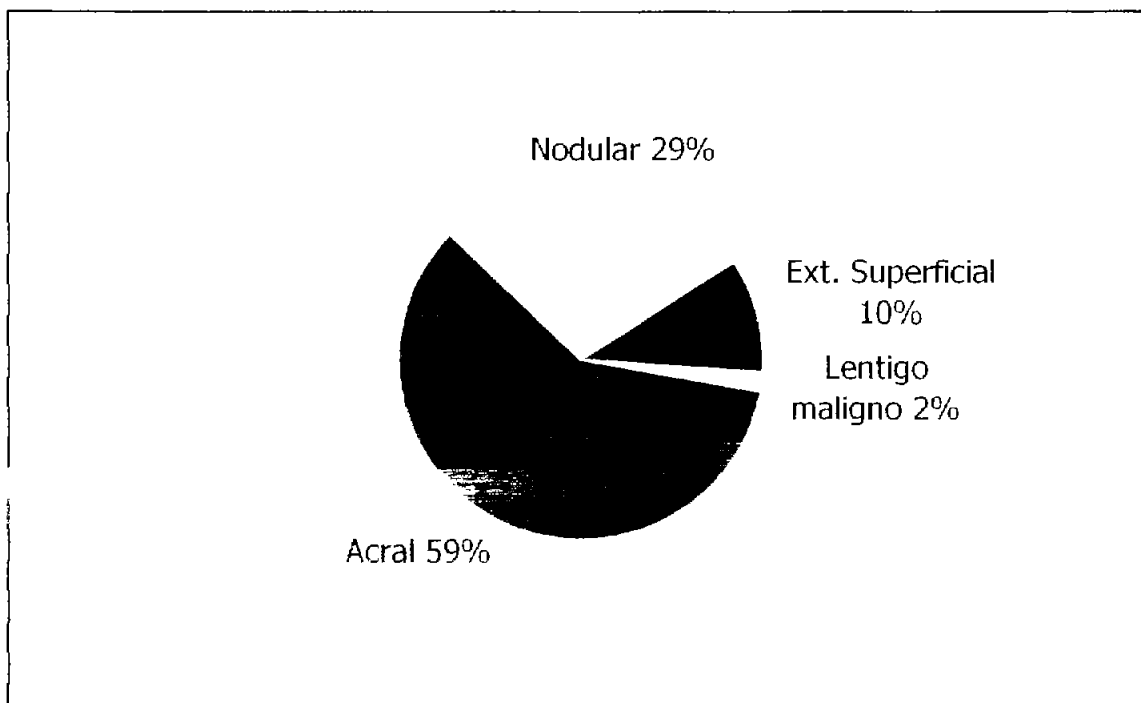
Variedad clínico patológica

Respecto a la revisión patológica del tumor primario, en un solo caso esta no fue reportada en el expediente y no fue posible localizar material para revisarlo, del resto de los pacientes la principal variedad fue acral lentiginoso en 35 casos (38.3%), luego nodular en 17 casos (28.3%), de diseminación superficial (extensión superficial) en 6 casos (10%) y un solo caso de lentigo maligno (muslo). (Gráfica 4)

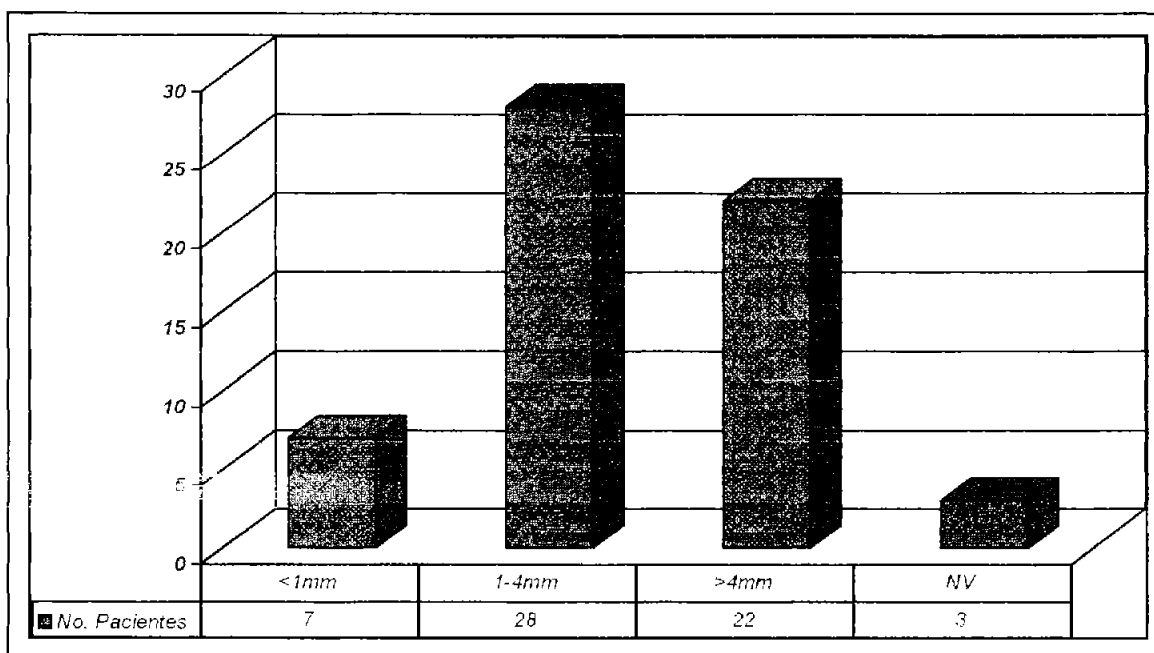
Espesor del tumor primario

El espesor o grosor de la lesión no estuvo disponible en 3 casos (5%), del resto fueron 7 casos (11.6%) con espesor de menos de 1 mm, 22 casos (36.5%) con mas de 4 mm, y 28 casos (46.6%) de espesor intermedio (1.1-4.0 mm). (Gráfica 5)

Gráfica 4. Variedades clínico patológicas de los pacientes con melanoma de extremidades.



Gráfica 5. Espesor del tumor primario en los pacientes con melanoma de extremidades



Ulceración

Respecto a la presencia de ulceración del tumor primario, estuvo presente en 26 casos (43.3%), mientras que en 34 casos (56.6%) no presentaban este dato clínico patológico.

Localización del ganglio centinela

Al menos 1 ganglio centinela fue posible localizar en cada uno de los pacientes, certeza del 100%, en promedio fue 1.83 ganglio / paciente. En 26 casos (43%) solo se obtuvo un ganglio centinela, en 24 casos (40%) se obtuvieron 2 ganglios, en 4 casos (6%) se obtuvieron 3 ganglios y en 6 casos se obtuvieron 4 ganglios, como parte de la técnica no se contempla la disección de más de 4 ganglios aun con cuentas de radiactividad positiva. (Tabla 2)

Metástasis y número de ganglios centinela

Del total de los pacientes con ganglio centinela, la presencia de metástasis se encontró en 26 casos (43.3%). La presencia de metástasis de melanoma se encontró en 6 casos (23%) con 1 ganglio centinela, en 15 casos (62.5%) con 2 ganglios, en 1 caso (25%) con 3 ganglios y en 4 casos (66.6%) con 4 ganglios centinela. No hubo diferencia estadística respecto a la cantidad de ganglios centinela localizados con la presencia de metástasis, el riesgo relativo con 2 ganglios centinela fue de 2.7 (IC 95%= 1.34-4.06) ($p=0.25$), con 3 ganglios centinela disecados el riesgo relativo fue de 1.08 (IC 95%= 0.43-1.08) ($p=0.11$) y cuando se localizaron 4 ganglios el riesgo relativo fue de 2.89 (IC 95%= 2.15-5.63) ($p=0.25$). (Tabla 2)

Tabla 2. Número de ganglio centinela disecados y metástasis de melanoma.

Ganglios centinela	Localizados (%)	Con metástasis (%)	RR (IC 95%)	Valor p
1	26 (43)	6 (23.0)	1.0	
2	24 (40)	15 (62.5)	2.7 (1.34-4.06)	0.25
3	4 (6)	1 (25.0)	1.08 (0.43-1.08)	0.11
4	6 (10)	4 (66.6)	2.89 (2.15-3.63)	0.25
Total	60 (100)	26 (43.3)		

Metástasis en ganglio centinela y espesor del tumor primario

En cuanto a la relación entre el espesor de la lesión primaria y la presencia de metástasis de melanoma en el ganglio centinela, en lesiones de menos de 1 mm no hubo metástasis, hubo 11 casos (39.2%) con metástasis que tuvieron espesor intermedio (1.1-4.0 mm) y 15 casos (68.1%) cuando la lesión primaria fue mayor de 4 mm. Si se pudo corroborar mayor riesgo de metástasis cuando la lesión primaria fue de mayor espesor, el riesgo relativo con mas de 4.1 mm de espesor para presentar metástasis en ganglio centinela fue de 2.95 (IC 95%=1.56-4.33) ($p<0.0001$). (Tabla 3)

Tabla 3. Relación entre la presencia de metástasis en ganglio centinela con el espesor de la lesión primaria.

Breslow	Ganglios disecados	Ganglios con metástasis	RR (IC 95%)
<1mm	7 (11.6%)	0	
1-4mm	28 (46.6%)	11 (39.2%)	1.0
>4mm	22 (36.6%)	15 (68.1%)	2.95 (1.56-4.33) $p<0.0001$
No conocido	3 (5.0%)	0	
Total	60 (100%)	26 (43.3%)	

Metástasis en ganglio centinela y metástasis a otros ganglios

Todos los pacientes con ganglio centinela metastásico a melanoma se propone realizar disección ganglionar regional complementaria, en 4 de estos casos de ganglio centinela metastásico a melanoma, no se llevo a cabo disección ganglionar complementaria, todos estos tuvieron tumor primario mayor a 4 mm de espesor, un caso por que el paciente no acudió más al Instituto después de la disección del ganglio centinela, otros 2 casos no aceptaron el procedimiento y en uno mas el diagnóstico histopatológico tuvo retraso de 10 meses por mala interpretación del resultado. En total de los 22 pacientes sometidos a disección ganglionar complementaria, solo se encontraron otros ganglios metastásicos en 4 casos (17.3%), de estos 3 (27.7%) fueron en pacientes con lesiones mayores de 4 mm de espesor y 1 caso (9.09%) tuvo lesión de espesor intermedio. (Tabla 4)

Tabla 4. Metástasis a otros ganglios (no centinela) en la disección complementaria

Breslow	Ganglio centinela + (n)	Ganglios con metástasis
< 1mm	0	0
1-4 mm	11	1 (9.09%)
> 4mm	11	3 (27.27%)
NV	0	0
total	22	4 (17.3%)

Morbi-mortalidad quirúrgicas

Las complicaciones ocasionadas por la disección de ganglio centinela fueron pocas, hubo solo dos casos (3.3%) de seroma y 1 caso (1.6%) de infección del sitio operatorio; sin embargo de la disección complementaria fueron mas altas dichas complicaciones, con seroma hubo 7 casos (31.8%), solo 4 casos (18.1%) con infección y dehiscencia del sitio operatorio, y linfedema en 2 casos (9.1%)

No hubo ningún caso de mortalidad postoperatoria asociada tanto de la disección del ganglio centinela como de la disección ganglionar complementaria.

Seguimiento

Hubo un solo caso de un paciente que no acudió posterior a la disección de ganglio centinela, de los restantes 59 casos, el periodo de seguimiento fluctuó desde los 3 hasta los 38 meses. En promedio fueron 20.2 meses.

Recurrencias

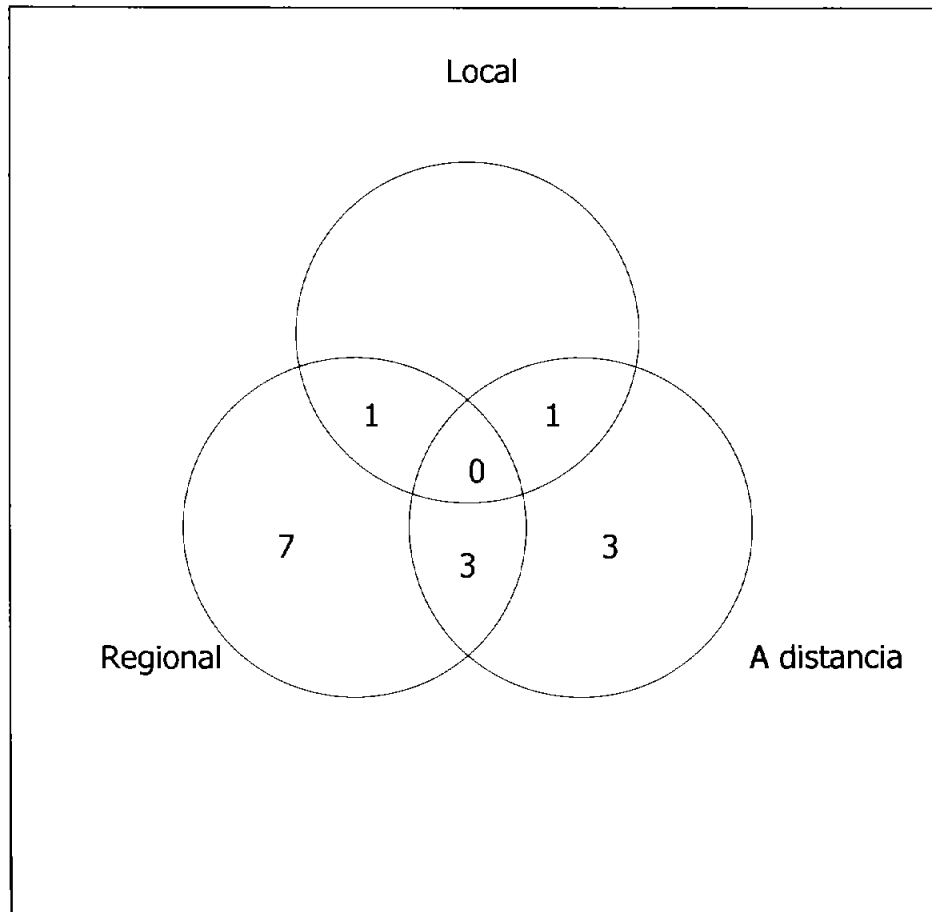
El patrón de recurrencias se muestra en la Gráfica 6. En total 15 pacientes presentaron recurrencia, ninguno presento recurrencia local aislada, 1 presentó local y regional, y otro más local y a distancia. La recurrencia regional aislada se presentó en 7 casos 3 de ellos fueron lesiones en tránsito, la única recurrencia regional que presentó recurrencia local fue una recurrencia en tránsito; hubo 3 casos que presentaron metástasis a distancia simultaneo a aparición de recurrencia regional, uno de ellos también fue en un paciente con lesiones en tránsito y solo 3 casos presentaron metástasis a distancia de manera aislada.

Recurrencias y espesor del tumor primario

No hubo recurrencias en pacientes con Breslow menos de 1 mm; en lesiones de espesor parcial (1.1-4.0) hubo una sola recurrencia local, 5 regional y solo una a distancia; en lesiones de más de 4 mm hubo solo una local, 5

regionales y 6 a distancia. La única diferencia estadísticamente significativa fue en metástasis a distancia en lesiones de más de 4 mm. (Tabla 5)

Gráfica 6. Patrón de recurrencia en todos los pacientes con melanoma de extremidades



Recurrencias y metástasis en ganglio centinela

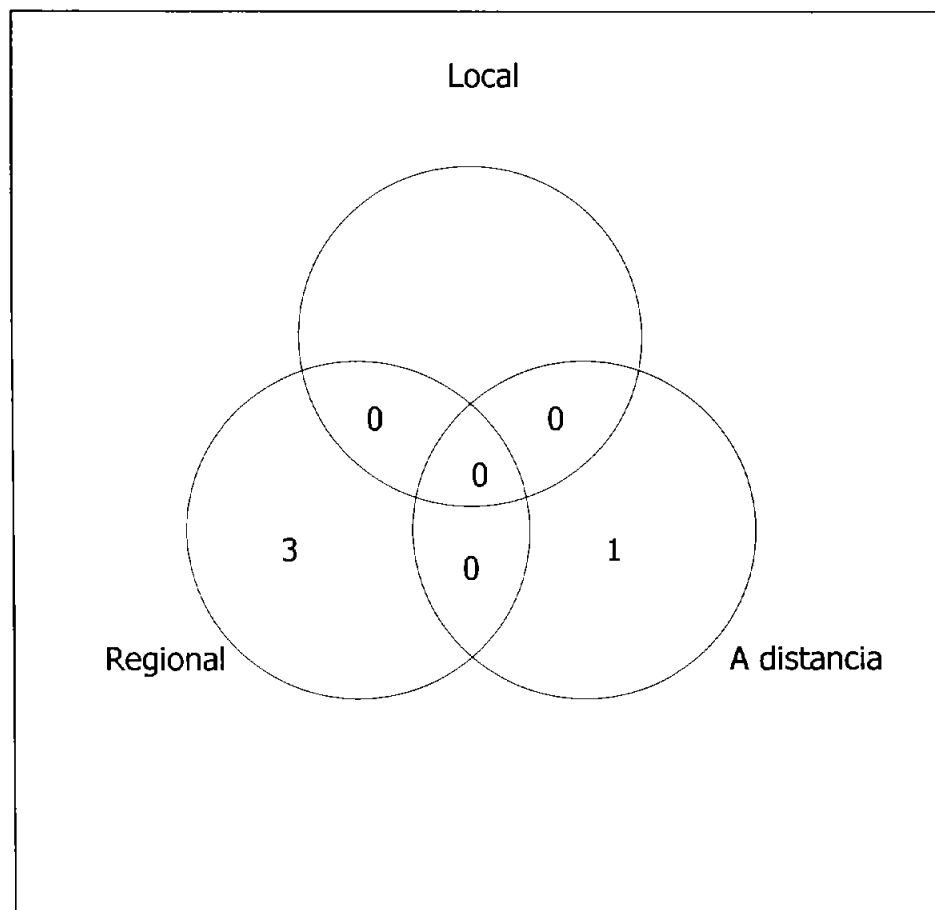
El patrón de recurrencia en pacientes con ganglio centinela negativo a metástasis se presentan en la Gráfica 7. Hubo solo 4 casos, se presentaron de manera aislada 3 regionales y solo un caso a distancia.

El patrón de recurrencia en pacientes con ganglio centinela positivo a metástasis de melanoma se presenta en la Gráfica 8. Hubo en total 8 casos de recurrencia regional, 5 de ellos fueron lesiones en tránsito, las lesiones a distancia se presentaron de manera aislada solo en 2 casos, uno de los 3 casos simultaneo a recurrencia regional tenia lesiones en tránsito.

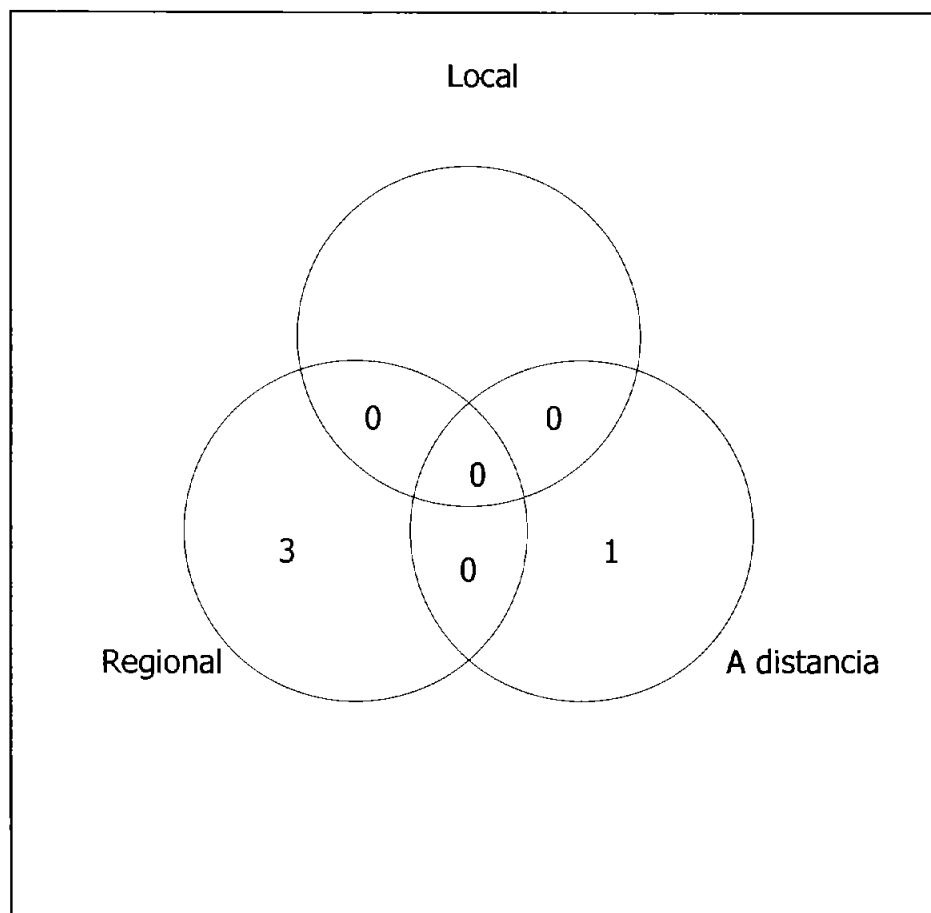
Tabla 5. Distribución de las recurrencias por espesor del tumor primario.

Breslow	Local	p	Regional	p	A distancia	p
< 1mm (n=7)	0		0		0	
1-4 mm (n=26)	1 (3.8%)		5 (19.2%)		1 (3.8%)	
> 4mm (n=21)	1 (4.7%)	NS	5 (23.8%)	NS	6 (28.5%)	<0.001
NV (n=3)	0		1 (33.3%)	NS	0	
Total (n=34)	2 (5.8%)		11 (32.3%)		7 (20.5%)	

Gráfica 7. Patrón de recurrencia en pacientes con melanoma de extremidades y ganglio centinela negativo a metástasis



Gráfica 8. Patrón de recurrencias en pacientes con melanoma de extremidades con ganglio centinela positivo a metástasis.



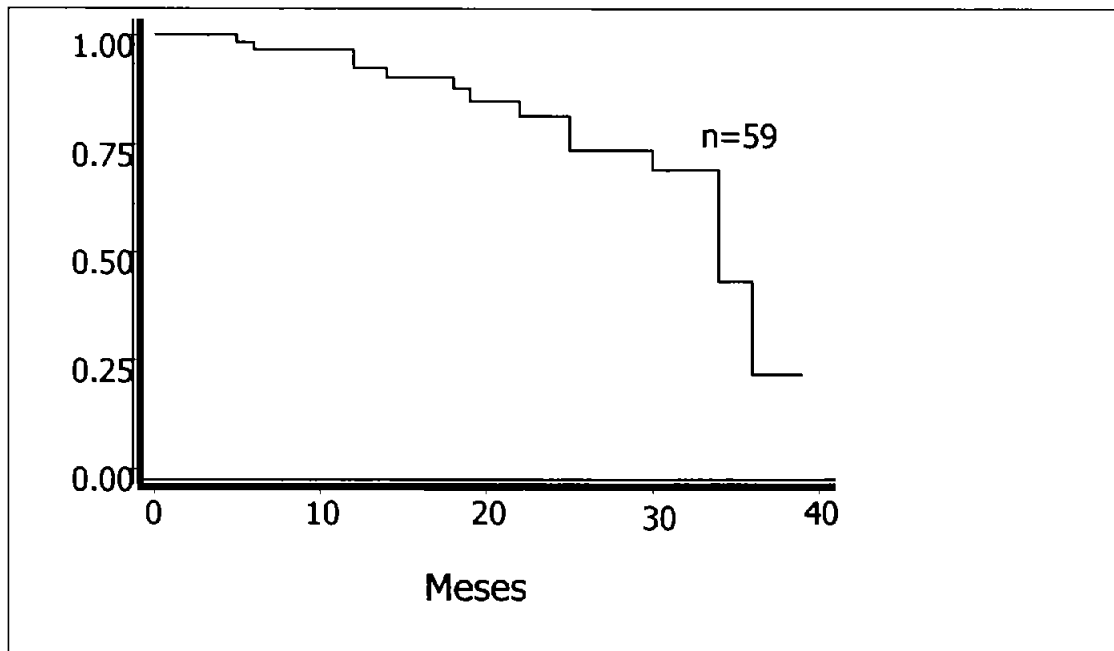
Periodo libre de enfermedad

En la Gráfica 9 se muestra la curva del periodo libre de enfermedad, la media de seguimiento fue de 19 meses, un paciente no acudió al seguimiento posterior a determinación del ganglio centinela, el cual había sido positivo para metástasis. El promedio del período libre de enfermedad fue de 18.6 meses. El porcentaje de supervivencia a 12 meses fue del 92.3%, a 24 meses del 80.7% y a los 36 meses cae al 20.5%.

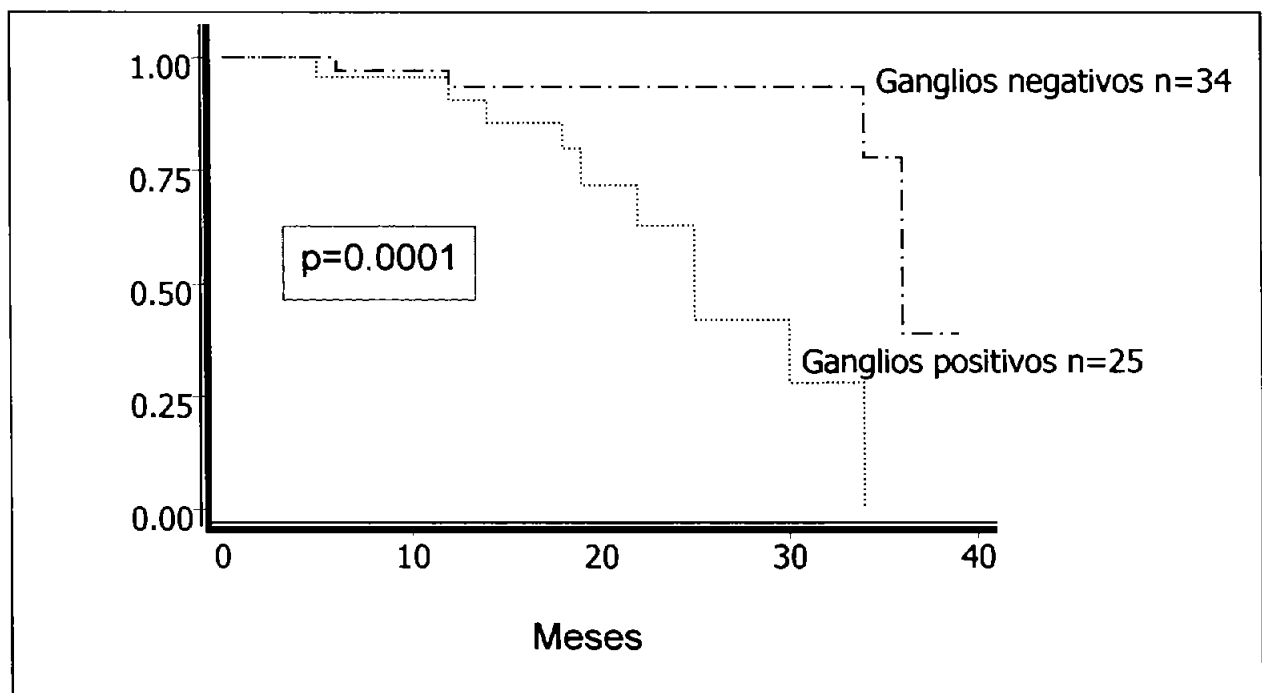
La presencia de ganglio centinela positivo para metástasis se relacionó con periodo libre de enfermedad menor, siendo de 78.3%, 61.6% y 26.6% a los 18, 24 y 30 meses respectivamente; con ganglios negativos ésta se mantuvo de 93.3% hasta los 30 meses ($p=0.0001$). (Gráfica 10)

Respecto al espesor de la lesión primaria y el periodo libre de enfermedad, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con lesiones de espesor parcial y los pacientes con espesor mayor de 4 mm ($p=0.03$). (Gráfica 11)

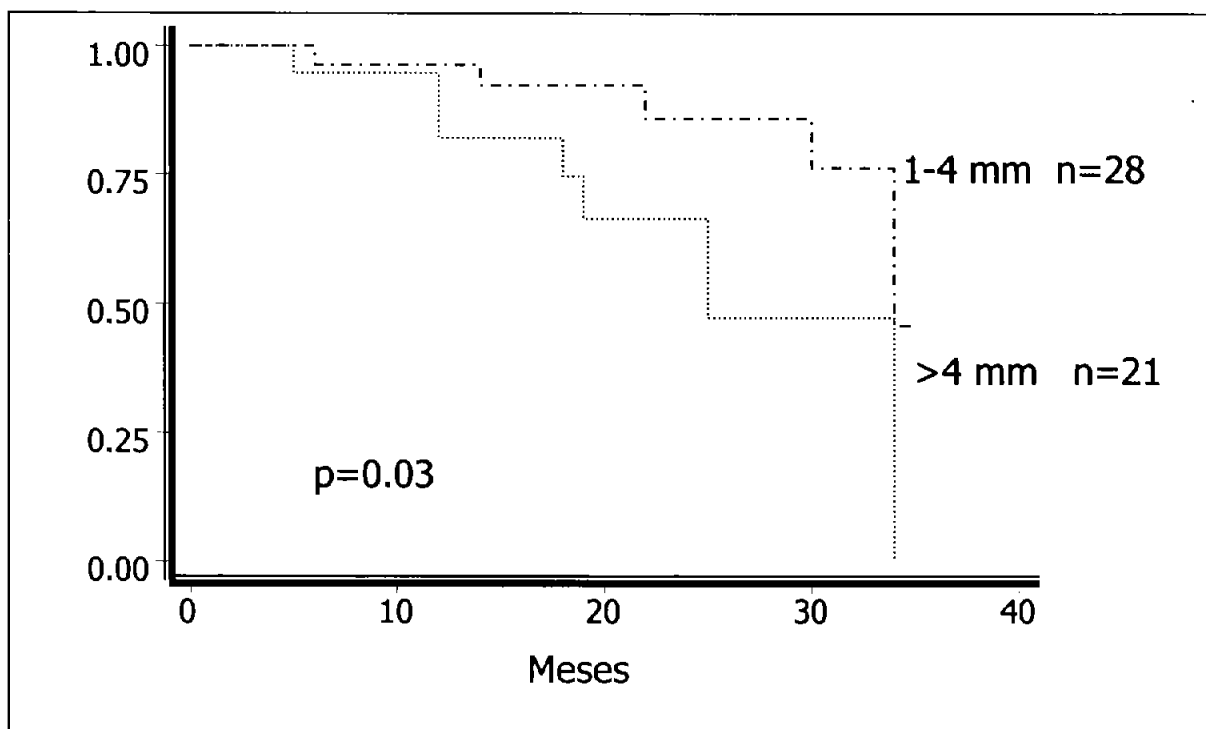
Gráfica 9. Periodo libre de enfermedad de los pacientes con melanoma de extremidades. Método de Kaplan-Meier.



Gráfica 10. Periodo libre de enfermedad y metástasis en ganglio centinela



Gráfica 11. Periodo libre de enfermedad y espesor del tumor primario



Discusión

La edad y la proporción de pacientes por sexo no son comparables con otros estudios, ya que el grupo de pacientes presentados no representa el total de los pacientes admitidos en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Aunque cabe destacar la mayor proporción de pacientes de sexo femenino en comparado al los del sexo masculino, según estadísticas mundiales, la relación hombre mujer es del 2:1 (2), no hay estudios que separen la edad y sexo solos en los casos de melanoma de extremidades, mucho menos con determinación de ganglio centinela, llama la atención la cantidad de pacientes de más de 70 años, en total 17 (28.3%), sin embargo no es parte de este estudio analizar este grupo en especial, ya que la heterogeneidad del espesor de las lesiones primarias no fue posible hacer una confrontación real con pacientes de los demás grupos de edad. Comparado al reporte del Dr. Alfeiran en 1998 (4) el promedio de edad de todos los pacientes con melanoma cutáneo es de 54 años, en nuestro estudio la edad promedio de 58.7 años, lo que indica la representatividad del grupo estudiado.

Wrightson WR, et al. (14) de un total de 2120 pacientes, 96 (4.6%) desarrollaron complicaciones asociadas al procedimiento de biopsia de ganglio centinela, mientras 103 (23.2%) de 444 pacientes experimentaron complicaciones

asociadas con la disección ganglionar complementaria. En nuestro trabajo la morbilidad es aceptable ya que fue del 4.9%, sin embargo habrá que mejorar la atención para disminuir las complicaciones del sitio operatorio asociadas a la disección ganglionar complementaria, ya que estas fueron del 50% (11 casos de 22 disecciones realizadas). La mortalidad igual que en el estudio de Wrightson fue nula.

Respecto a las variedades clínico patológicas, predominó el tipo acral lentiginoso en el 38.3%, luego la variedad nodular en 28.3%, esto coincide con lo reportado por Alfeiran et al. en 1998, en que la variedad acral represento casi 35% y el tipo nodular cerca del 30%, aunque en ese trabajo se incluyo melanoma cutáneo de todas las localizaciones. (4)

Cacaro et al, en 2002 (15) en Italia, en 240 biopsias de ganglio centinela en melanoma cutáneo demostró la importancia del espesor de la lesión primaria, la certeza diagnóstica fue del 96%, considerando falso negativo las recurrencias tempranas en pacientes con ganglio centinela negativo a metástasis aún después de realizar estudios de inmunohistoquímica, estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores: Krag et al (1995) 98% (11), Pijpers et al (1995) 100% (15), Albertini et al (1996) 96% (16), Thompson et al (1997) 100% (17), Leong et al (1997) 98% (18), Essner et al (2001) 98% (12), Jensen et al (1998) 99% (19). Aunque solo los trabajos de Krag y Albertini prescindieron de linfocentellografía preoperatoria, tal como se efectúa en el Instituto Nacional de Cancerología, con falsos negativos a 6 meses del 5.8% (2 casos con recurrencia regional antes de los 6 meses de seguimiento), aunque en ninguno de los dos casos se pudo realizar estudios de inmunohistoquímica para corroborar su negatividad a micrometástasis.

Respecto a la disección complementaria posterior a resultado positivo de metástasis en ganglio centinela se ha demostrado por Reeves et al, en 659 casos, que solo 2% de los pacientes sometidos a ganglio centinela en el grupo de pacientes con lesiones de espesor intermedio. En nuestro trabajo encontramos uno de 28 casos (3.5%) de los pacientes con lesiones de espesor intermedio, que presento metástasis en otro ganglio diferente al centinela, de 10 disecciones complementarias realizadas en este grupo de riesgo. En pacientes con lesiones de más de 4 mm estas cifras se duplicaron, hubo 2 de 22 casos (9.0%) de 11 disecciones complementarias en que había metástasis en otros ganglios diferentes al centinela, comparado con la recurrencia de lesiones en tránsito que fueron 5 de 22 casos (22.7%) en los primeros 24 meses, ponen en duda el beneficio de las disecciones complementarias, además de que las lesiones a distancia permanecen altas con ganglio centinela positivo y negativo en lesiones de más de 4 mm (33.3% vs. 14.2%).

Chao C, et al en el 2002 (20), analizó las recurrencia tempranas posterior a disección de ganglio centinela, en 233 de 1,183 pacientes (20%) el ganglio centinela fue positivo a metástasis. La recurrencia fue más alta entre los pacientes con metástasis histológicamente positivo en ganglio centinela que en aquellos con ganglios negativos (15.5% versus 6.0%, respectivamente, $p < 0.05$). Wagner, et al

(21) en 408 pacientes con melanoma y disección de ganglio centinela, en el seguimiento a 31 meses, encontró recurrencias similares (36.5% vs. 12.1% respectivamente). En nuestro trabajo se pudo corroborar esta diferencia, siendo más notorio al seguimiento de 24 meses (38.8% versus 6.6%, respectivamente, con $p=0.0001$).

Respecto a lesiones en tránsito o ganglios de intervalo, en nuestro trabajo no encontramos ningún reporte, y no hubo casos de metástasis aisladas en estos sitios considerando los únicos dos falsos negativos fueron en área ganglionar regional. McMasters, K.M. y Chao (22), C. en 2270 disecciones de ganglio centinela, ubicaron 62 ganglios de intervalo, sin embargo solo en 11 (0.48%) este representó el único sitio de metástasis, el resto fueron negativos, excepto 2 de ellos que presentaron metástasis ganglionar regional, a pesar del empleo de linfocentellografía preoperatoria. Sin embargo dichos autores sí recomiendan el empleo de linfocentellografía preoperatoria, aún sin demostrar beneficio en disminución de recurrencia regional ni a distancia.

Conclusiones

La determinación de ganglio centinela mediante rastreo intraoperatorio con gamma-sonda y colorante de azul patente es un procedimiento seguro y eficaz, la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México en realizar este procedimiento es excelente y por lo tanto es confiable para la estadificación de los pacientes con melanoma cutáneo de extremidades.

El espesor de la lesión primaria es el principal predictor de metástasis ganglionar en melanoma cutáneo de extremidades.

El espesor del tumor primario y la presencia de metástasis ganglionar son los principales factores de riesgo en la presentación de recurrencias regionales y a distancia.

Referencias

1. Balch, C. M. et al. Cutaneous melanoma. EE. UU. 2002. Edit Quality Medical Publishing, 3a edición, 199 pp.
2. De Vita, V. T. et al. Cancer. Principles and Practice of Oncology. EE.UU. 2001. Edit Lippincott Williams and Wilkinns, 6a edición, 3235 pp.
3. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas. México 2000 (no editado).
4. Alfeiran, R. A. et al. Epidemiología del melanoma en México. Revista del Instituto Nacional de Cancerología, año 1998, Vol. 44, núm. 4, Pág. 164-174.

5. 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, año 2001, Vol. 19, num 16, Pág. 3622-3624.

6. Greene. American Joint Cancer Committee. Cancer Staging. EE.UU. 2002 Edit. Springer 6a edición, 419 pp.

7. Cascinelli, N. et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial The Lancet, año 1998, Vol. 351, num 9105, Pág. 793-796.

8. Balch, C. M. et al. Long-Term Results of a Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Prognostic Factors and Surgical Results for Intermediate Thickness Melanomas (1.0 to 4.0 mm) Annals of Surgical Oncology, año 2000, Vol. 7, num 2, Pág. 87-97.

9. Cabañas, R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma. cancer, año 1977, Vol. 39, num 2, Pág. 656-466.

10. Morton, D. L. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Archives of Surgery, año 1992, Vol. 127, Pág. 392.

11. Krag, D. N. et al. Minimal-Access Surgery for Staging of Malignant Melanoma. Archives of Surgery, año 1995, Vol. 130, Núm. 6, Pág. 654-658.

12. Essner, R. et al. Does the Tumor Status of the Regional Lymph Nodes Really Matter in Melanoma? Annals of Surgical Oncology, año 2001, vol. 8 num. 10, Pág. 749-751.

13. Bostick, P. et al. Comparison of Blue Dye and Probe-Assisted Intraoperative Lymphatic Mapping in Melanoma to Identify Sentinel Nodes in 100 Lymphatic Basins. Archives of Surgery, año 1999, vol. 134 num. 1, Pág. 43-49.

14. Wrightson, W.R. et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. Annals of Surgical Oncology, año 2003, vol. 10 num 6, Pág. 676-680.

15. Pijpers, R. et al. The impact of dynamic Lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. European Journal of Nuclear Medicine, año 1995, vol. 22, num. 6, Pág. 1238-1241.

16. Albertini, J.J. et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. Annals of Surgery, año 1996, vol. 223, num. 2, Pág. 217-224.

17. Thompson, J.F. et al. Single-dose isotope injection for both preoperative Lymphoscintigraphy and intraoperative sentinel lymph node identification in melanoma patients. Melanoma Research, año 1997, vol. 7, Pág. 500-506.

18. Leong, S.P.L. et al. Optimal selective sentinel node dissection in primary malignant melanoma. Archives of Surgery, año 1997, vol. 132, Pág. 666-673

19. Jensen, L. et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. British Journal of Surgery, año 2000, vol. 87, Pág. 484-489.

20. Chao, C. et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. American Journal of Surgery, año 2002, vol.184, num. 6, Pág. 520-525.

21. Wagner, J.D. et al. Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. Plastic and Reconstructive Surgery, año 2003, vol. 112, num.2, Pág. 486-497.

22. McMasters, K.M. et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. Archives of Surgery, año 2002, vol. 137 num. 5, Pág. 543-549.

Anexo 1. Hoja de captura de datos

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

"GANGLIO CENTINELA RADIOGUIADO EN MELANOMA DE
EXTREMIDADES SIN LINFOCENTELLOGRAFIA PREOPERATORIA"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. No. de paciente:
2. Expediente: _____
3. Nombre: _____
4. Sexo: Masculino (); Femenino ().
5. Edad: ____ años
6. Fecha de primera consulta: __ / ___ / ____
7. Localización anatómica del tumor primario _____

8. Tipo de biopsia: incisional (); punch (); escisional ().
9. Lugar de toma de biopsia: externa (); consultorio ();
quirófano ().
10. Tipo histopatológico: _____.
11. Nivel de Breslow: ____mm
12. Nivel de Clark: I (); II (); III (); IV ().
13. Ulcerado: Si (); No ();
14. Fecha de escisión y ganglio centinela: __ / ___ / ____
15. Localización del ganglio centinela:
 - A. Extremidades inferiores: inguinal (); poplíteo ().
 - B. Extremidades superiores: axilar (); fosa epitroclear ().
16. Numero de ganglios obtenidos. 1 (); 2 (); 3 (); 4 ().
17. Metástasis: Ninguno (); 1º (); 2º (); 3º (); 4º ().
18. Micrometástasis: Ninguno (); 1º (); 2º (); 3º (); 4º ().
19. Fecha de disección complementaria: __ / ___ / ____
20. Numero de ganglios positivos:
21. Etapa: T __; N __; M __; EC _____.
22. Fecha de ultima consulta: __ / ___ / ____.
23. Recurrencia: No (); Si () sitio _____.
24. Periodo de presentación: ____ semanas.
25. complicaciones locales y regionales: No (); Si () _____.