



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

***DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA EN
MELANOMA CUTANEO MALIGNO***

***EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS DEL SERVICIO DE
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO***

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. JOSE ALEJANDRO QUINTANA OCAMPO



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.

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN

**Profesor titular del curso Universitario
De Especialización en Oncología
Hospital General de México**

DR. GREGORIO QUINTERO BEULO

**Jefe de Enseñanza
Servicio de Oncología
Hospital General de México**

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

**Asesor de Tesis
Servicio de Oncología
Unidad de Tumores Mixtos
Hospital General de México**

DR. JOSÉ ALEJANDRO QUINTANA OCAMPO

Autor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien siempre ha estado a mi lado y me ha acogido en su seno, gracias padre eterno por permitirme lograr este sueño.

A mi Mamá a quien le debo todo lo que soy, toda mi vida y a quien le agradezco su eterno amor de madre, gracias por ser como eres mamá!!

A mi Papá quien siempre ha sido un ejemplo de vida, un guía excelente y un padre afectuoso, y que siempre me ha apoyado en todos mis proyectos que también son suyos.

A Norma, mi amada esposa, a quien le agradezco su paciencia, su apoyo incondicional y su amor durante todos estos años que hemos estado juntos y a la vez separados, tu más que nadie conoces el gran sacrificio que esto ha implicado pero que ha valido la pena, te amo...

A mis maestros, de quienes aprendí no solo de oncología, sino de la vida misma y que gracias a sus enseñanzas contribuyeron en mi formación como especialista, gracias al Dr. Rogelio Martínez Macias, al Dr. Arturo Hernández Cuellar, al Dr. Luís Díaz Rodríguez y al Dr. Mario de La Garza, a quienes les agradezco su sincera amistad.

Muy especialmente al Dr. Dimas Hernández Aten, quien siempre me apoyó, creyó en mi y me brindó su amistad y sus conocimientos, gracias por todo Maestro...

A la Dra. Rosalva Barra Martínez, por aceptar gustosamente ser mi asesora en este trabajo, además de ser una excelente persona, una amiga verdadera y una gran oncocirujano.

Claro que no puedo omitir a todos los cirujanos que compartieron sus valiosos conocimientos y su experiencia conmigo, entre ellos al Dr. Juan Carlos Oliva Posada, al Dr. Carlos Alberto Lara Gutiérrez, al Dr. Miguel Ángel Morales Palomares, al Dr. Alfonso Torres Lobatón, al Dr. Roberto Tenorio Arguelles, al Dr. Roberto Mociños Montes y al Dr. Gerardo Mota.

A la familia Romero, a Luís, Guille, Paco, Wicho, y a mis tías Chela y Bertha, estaré eternamente agradecido por su apoyo y amistad aquí en la ciudad de México, sin ustedes no hubiera podido...

A mis pacientes, a quienes me les debo en vida y por ellos dedicare todo mi esfuerzo y conocimiento.

Finalmente, agradezco la amistad que encontré en la Gigi, en el Marx y especialmente en mi compadre el Fher... les deseo el todo el éxito del mundo, porque se lo merecen.

INDICE

INTRODUCCION.....	6
1) DEFINICIONES.....	6
MELANOMA CUTANEO MALIGNO.....	6
GANGLIO CENTINELA.....	7
2) ANTECEDENTES HISTORICOS.....	7
3) EPIDEMIOLOGIA.....	12
PANORAMA EPIDEMIOLOGICO EN MEXICO.....	13
LOCALIZACION ANATOMICA.....	13
4) FACTORES DE RIESGO.....	14
DIAGNOSTICO.....	18
ANATOMIA PATOLOGICA.....	20
ESTADIFICACION.....	24
FACTORES PRONOSTICOS.....	27
TRATAMIENTO.....	32
TECNICA DE LA DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA.....	38
OBJETIVOS.....	43
1) OBJETIVO GENERAL.....	43
2) OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	43
JUSTIFICACION E HIPOTESIS.....	44
MATERIAL Y METODOS.....	45
RESULTADOS.....	46
DISCUSION.....	51
CONCLUSIONES.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	57
ANEXO: HOJA DE CAPTACION DE DATOS.....	63

INTRODUCCION

1) DEFINICIONES:

MELANOMA CUTANEO MALIGNO:

Tumor maligno de la piel que se origina a partir de los melanocitos que se encuentran en la epidermis. Los melanocitos son las células que producen el pigmento melanina y se derivan de la cresta neural, produciendo una neoformación pigmentada plana o exofítica que es curable en la etapa inicial y con tratamiento adecuado, pero en etapas tardías provoca metástasis y es de mortalidad alta. Este es el tipo de cáncer de piel menos común y el más grave. (1,6)

En la piel humana, la epidermis y la dermis se encuentran separadas por una membrana basal, encontrándose posicionados los melanocitos entre la unión dermoepidérmica e interpuestos cada 5 a 10 queratinocitos basales. (1)

A pesar de que la mayoría de los melanomas se originan en la piel, también podrían crecer en las superficies mucosas o en otros lugares en los cuales las células de la cresta neural han emigrado. El melanoma se presenta predominantemente en adultos y más de 50% de los casos surgen en áreas de la piel que son aparentemente normales. (6)

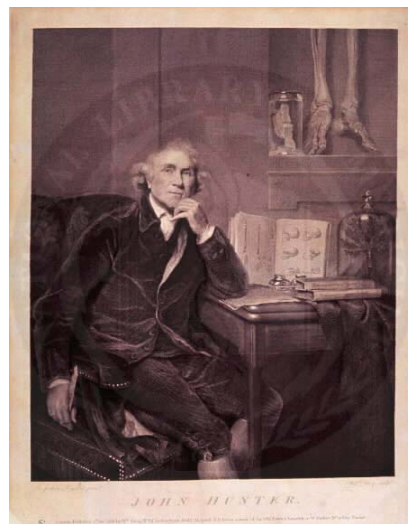
Entre los primeros signos en el nevo que indican cambios malignos están una decoloración más oscura o variable, prurito, un aumento de tamaño o el desarrollo de formas satélites. La ulceración o hemorragia son signos que aparecen posteriormente. (6)

GANGLIO CENTINELA:

El ganglio centinela es comúnmente definido como el linfonodo o ganglio linfático inicial al cual el tumor primario drena. La reintroducción de este concepto en 1990, asociado a la capacidad para detectar “*ganglios centinelas*”, cambio radicalmente los métodos para estadificar el melanoma maligno y el cáncer de mama. El concepto de detección de ganglio centinela (GC) asume una progresión ordenada de la enfermedad metastásica originada del tumor primario al sistema linfático. Esto postula que los tumores drenan directamente a un número limitado de ganglios linfáticos en un sistema de drenaje linfático específico. (13)

2) ANTECEDENTES HISTORICOS:

El primer caso publicado de un paciente con melanoma fue reportado por *John Hunter (1728-1793)* en 1778, aunque nunca describió la enfermedad como tal. El espécimen original de Hunter, Num. 19, se encuentra preservado en el *Hunterian Museum of the Royal College of Surgeons of England*, que perteneció a un hombre de 35 años de edad con una masa recurrente detrás del ángulo de la mandíbula. La lesión fue escindida, recurriendo 3 años más tarde. (2)



Dr. John Hunter (1728-1793)

Después de remover la lesión, Hunter describió la lesión como “*parte blanca y esponjosa y parte suave y negra*”, describiéndola como “*una excrescencia fungosa cancerosa*”. En 1968 *Bodenham* reportó la confirmación microscópica del espécimen preservado como Melanoma, presumiblemente como una metástasis de un primario no conocido. (2)

La historia registra otro melanoma en el siglo XIX en la familia real española de Carlos IV, donde en el famoso cuadro de Goya se puede ver a la Infanta Maria Josefina padeciendo de una importante lesión pigmentada de la región lateral derecha de la cara. (3)



Infanta Maria Josefa, Goya, 1800

En una memoria no publicada presentada a la *Faculté de Médecine de Paris* en 1806, *René Laennec (1781-1826)* fue el primero en describir el melanoma como una entidad, aunque *Breschet* y *Pemberton* dieron el crédito a *Dupuytren*. Seis años antes fue famoso por inventar el estetoscopio, Laennec acuñó el término de *melanosis* y en 1812 se publicó en los boletines de la Facultad de Medicina de Paris. *Melanosis* fue derivado del griego que significa “*negro*”. (2)

Describió melanomas que involucraban hígado, los pulmones, globos oculares, glándula pituitaria, pared del estómago y superficies peritoneales. (2)



Dr. René Laennec (1781-1826)

En 1820, *William Norris (1792-1877)*, describió el primer caso de melanoma registrado en la literatura inglesa. El se refirió como "*un caso de enfermedad fungoide*" pero el realmente describió a un paciente quien falleció por un melanoma diseminado. Posteriormente, declaró que este paciente "*fue el primer caso genuino de melanoma*". (2,4) Un número de principios que involucraban el manejo clínico y la epidemiología del melanoma fueron precisados por Norris, algunos de estos son los siguientes:

Primero, las características epidemiológicas incluyeron 1) la relación entre los lunares y el melanoma, 2) esta enfermedad era más común en las áreas industriales que en las rurales, 3) estos pacientes eran de cabello claro y complexión delgada, 4) fue vista la enfermedad en historias familiares sugiriendo una probable disposición hereditaria a la enfermedad, 5) finalmente un trauma podía acelerar el crecimiento del tumor. (2,4)

Segundo, algunas características patológicas incluían 1) aunque el melanoma frecuentemente son de color negro, el grado de pigmentación podía

variar, 2) las lesiones eran más frecuentemente nodulares, 3) tumores satélite pueden desarrollarse alrededor de la lesión primaria, 4) pueden desarrollarse depósitos subcutáneos (en transito), la diseminación a distancia podía involucrar pulmones, hígado, hueso, corazón y dura madre. (2,4)

Tercero, las características clínicas de los pacientes incluían: 1) que era más frecuente en hombres fumadores, 2) que usualmente permanecían con buen estado de salud hasta estadios avanzados de la enfermedad, y 3) la fiebre no era una característica, en contraste a la tuberculosis. (2,4)

Finalmente, con respecto al tratamiento, 1) reportó la recurrencia local después de una excisión mínima, 2) fue el primero en reportar la excisión amplia del tumor y de los tejidos vecinos, reportando una sobrevivida de 8 años con este tratamiento, y 3) notó que ningún tratamiento médico ni quirúrgico era efectivo cuando la enfermedad se encontraba diseminada. (2,4)

En 1853, *Sir James Paget (1814-1899)* escribió en uno de sus mejores libros, *Lectures on Surgical Pathology*, sobre “*melanosis spuria*” descrita previamente por autores sobre “*ennegrecimientos de varias estructuras donde solamente la característica común era que no son tumores*”. El enfatizó que “*los cánceres melanóticos eran cánceres medulares modificados por la formación de pigmento negro en sus estructuras elementales*”.



James Paget (1814-1899)

Paget fue el primero en reportar una serie grande de 25 pacientes con “*cáncer melanoide*”. También describió el comportamiento del melanoma el que ahora conocemos como de diseminación superficial. (2)

En 1907, *William Sampson Handley (1872-1962)* dió dos lecturas Hunterianas en “*The Pathology of Melanotic Growths in Relation to their Operative Treatment*”. El demostró ambas vías anatómicas de diseminación del melanoma y la permeación linfática centrífuga. El basó su estudio en una sola examinación de autopsia de un paciente con un melanoma muy avanzado. El abogó por la incisión local amplia de la lesión primaria, la disección ganglionar y la amputación en casos seleccionados. Esto fue un documento histórico importante, porque las recomendaciones de Handley formaron las bases para el tratamiento durante los 50 años siguientes, hasta que las resecciones extensas del sitio primario y la efectividad de la linfadenectomía comenzaran a ser cuestionadas. (2)

Cochran en 1968 planteo como indicador pronóstico la valoración de la ubicación del tumor por encima de las glándulas sudoríparas o por debajo de ellas. Sin embargo fue *Clark* quien de un modo cualitativo aportó un avance en la evaluación pronóstica de los melanomas con su clasificación. (1,8,9,10) En 1970, *Breslow* refinó estos criterios, utilizando un método de evaluación cuantitativo consistente en la medición en milímetros del espesor del tumor. Esta medición debe incluir en décimas de milímetro la medida existente entre la capa granulosa de la epidermis suprayacente hasta la parte más profunda de la neoplasia. (8,11,12)

El uso de trazadores permitió la identificación del drenaje linfático para poder realizar su excision y análisis posteriormente. Aunque el término de *Ganglio Centinela (GC)* fue introducido como una estructura anatómica décadas atrás, la identificación funcional de estos ganglios fue prácticamente hecha por *Morton et al* en 1992. (13,14) Utilizó el Azul de Isosulfán (azul patente) para

mapear intraoperativamente las vías de drenaje de un melanoma primario a uno o más ganglios centinelas en un sistema linfático específico. La biopsia y el análisis de GC reflejarán exactamente el estado del tumor en el drenaje linfático. (13)

Después del informe inicial esta técnica fue refinada, y sus indicaciones se expandieron. *Giuliano et al* (15), popularizó el uso de detección o mapeo del ganglio centinela en cáncer de mama en 1994. Desde entonces el concepto de ganglio centinela ha sido probado en una gran variedad de tumores entre los cuales se encuentran además del melanoma y del cáncer mamario, el cáncer de colon, el cáncer gástrico, el cáncer esofágico, tumores de cabeza y cuello, de tiroides y el cáncer pulmonar. (13)

3) EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia del Melanoma Maligno Cutáneo esta sufriendo un incremento enorme en personas de piel clara en todo el mundo, tan solo en el año 2007 en EUA, se estimó que habrá 59,940 nuevos casos diagnosticados y alrededor de 8,110 muertes por esta enfermedad. (7,8) sin embargo, estas proyecciones para los nuevos casos puede representar una “subestimación” sustancial ya que muchos melanomas superficiales e *In-Situ* tratados en pacientes ambulatoriamente no se reportan. (7,16,17)

La incidencia del melanoma esta aumentando en el sexo masculino más rápidamente que cualquier otra neoplasia maligna, y en el sexo femenino, también a excepción por el cáncer de pulmón. Aunque el melanoma es el quinto y sexto lugar de neoplasias más comunes en el sexo masculino y femenino respectivamente, el melanoma empata en segundo lugar a la leucemia del adulto en términos de pérdida de años de vida potencial, por muerte. La edad media del diagnóstico es de 45 a 55 años. (7,16,17)

PANORAMA EPIDEMIOLOGICO EN MEXICO:

El cáncer de piel ocupa el segundo lugar de frecuencia en México, según informes del Registro Histopatológico de las Neoplasias del 2001. (18,19) Para las mujeres representa el segundo sitio de frecuencia, mientras que para los varones el primero. De los diferentes tipos histológicos existentes merece especial atención el melanoma debido a su alta mortalidad, la afección de grupos en edad productiva y la poca información que existe al respecto; todo ello la convierte en una neoplasia difícil de estudio y manejo. (19)

En los tres últimos decenios el melanoma ha aumentado su frecuencia en varios lugares del mundo hasta en un 400%. (1,19) En nuestro país carecemos de estadísticas confiables al respecto, pero si tomamos en cuenta los aumentos de frecuencia según las estadísticas iniciales y más recientes del registro de neoplasias en México, (18) la situación es preocupante.

LOCALIZACION ANATOMICA:

Varios estudios han demostrado que los melanomas localizados en la cabeza, cuello, tronco y dorso tienen un peor pronóstico que aquellos que aparecen en las extremidades. Sigue siendo confuso si esto es debido al diagnóstico retrasado de estos melanomas o a un pronóstico intrínsecamente más pobre en los melanomas de estos sitios. (1,20) En las extremidades, el melanoma subungueal y el acral lentiginoso, conlleva un pronóstico más adverso, con una notable alta tasa de recurrencia local. (1,20) En un pequeño porcentaje de pacientes (<10%), el melanoma puede originarse en localizaciones no cutáneas, incluyendo las células pigmentadas de la retina y las mucosas de la orofaringe, vulva y el canal anal. (1,20)

Aproximadamente un 10-25% de los melanomas se originan en cabeza y cuello. (1,8,11) El melanoma en mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades, y en los hombres en el tronco o en cabeza y cuello, pero puede surgir en cualquier sitio de la superficie cutánea. (1,8,10,11)

4) FACTORES DE RIESGO:

EXPOSICION SOLAR (RADIACION ULTRAVIOLETA, RUV): El cáncer de piel y en especial el melanoma maligno, tienen este factor de riesgo en común, *Lancaster*, en 1956 reportó la relación entre la exposición solar ambiental y la incidencia de melanoma. (21) Numerosos estudios de casos y controles han sido desarrollados desde que se demostró la relación entre la intensa exposición solar en edades tempranas de la vida y el incremento para presentar melanomas en dichas personas. (1,22) *Armstrong* y *Kricker* estimaron que aproximadamente dos tercios de todos los casos de melanoma del mundo pueden estar relacionados a la exposición solar. (1,23) actualmente, la exposición solar es un factor ambiental modificable, por lo tanto parece razonable continuar apoyando evitar la exposición traumática solar en individuos jóvenes especialmente como una estrategia preventiva. (1)

El nivel de la radiación UV hoy es más alto que hace 50 o 100 años. Esto es debido a una reducción del ozono en la atmósfera (el agujero de ozono). El ozono sirve como filtro que refleja y reduce la cantidad de radiación UV a la que estamos expuestos. Con menos ozono atmosférico, un nivel más alto de la radiación UV alcanza la superficie de la tierra. Otros factores se incluyen la elevación, la latitud, y la nubosidad. La atmósfera es más fina en altitudes más elevadas por lo que no puede filtrar la radiación UV con eficacia como puede ser a nivel del mar. En la Antártida, en Chile y en Nueva Zelanda, el nivel de radiación UV es mucho más alto que lo normal, especialmente en la primavera debido al agujero de ozono en el hemisferio Sur. (1,2)

MULTIPLES NEVOS: El número de nevos (o lunares) también ha sido identificado como factor importante relacionado al riesgo de presentar melanoma. (1,2) Se ha documentado el riesgo en individuos con cinco o más nevos, de más de 6 mm, tres veces más alto para presentar melanoma. (1,2,24) Un riesgo similar se ha demostrado en pacientes con más de 50 nevos de 3mm o

más de diámetro. (1,2) El número de nevos que existen son genéticamente determinados pero puede modificarse este número por la exposición solar temprana. Los nevos atípicos o nevos displásicos se describen principalmente como lesiones maculares de 5mm o más de diámetro, que pueden tener un centro elevado, habitualmente la lesión es irregular, con bordes irregulares., la coloración puede variar desde el café hasta algunas lesiones rojizas. Un nevo atípico puede variar de otro nevo en coloración, tamaño y color. (1,2) La aparición de un Nevo atípico puede ser un factor de riesgo para la aparición de melanoma y en algunas ocasiones el melanoma puede originarse de estas lesiones. (1,2) el incremento en el número de nevos atípicos esta asociado con un incremento en el riesgo para melanoma, se ha visto desde 2 a 3 veces y en algunas series hasta 10 veces. (1,2,25)



Nevo Benigno



Nevo displásico



Melanoma maligno

NEVOS CONGENITOS: Los nevos congénitos son lesiones pigmentadas que se presentan al nacimiento, en contraposición a los nevos que se desarrollan meses o años después. Los nevos congénitos gigantes, (>20 cm de diámetro) son lesiones muy raras, que se han documentadas como precursoras de melanomas. La mayoría de los melanomas que ocurren en niños menores de 10 años de edad se originan en estas lesiones. Cuando los resultados cosmiéticos lo permitan, estas lesiones deberán ser escindidas en la infancia temprana. Si la excisión completa es imposible, el seguimiento cercano esta indicado. (1,2,20)



Nevo congénito gigante

HISTORIA PREVIA DE MELANOMA: Un paciente con una historia de melanoma previo también está asociado con riesgo incrementado de desarrollar un segundo melanoma o un primario adicional. A consecuencia de la ocurrencia concomitante del melanoma, una exploración corporal completa de la piel de los pacientes en quienes se diagnosticó melanoma está recomendada. La media de intervalo entre el diagnóstico primario es de 3 años con un rango de extensión de 30 años. Se ha estimado que aproximadamente el 5% al 10% de los pacientes con melanoma desarrollarán un segundo melanoma primario durante su vida. Además, dentro del grupo de melanoma familiar, la frecuencia de segundos primarios es considerablemente alta. En el 8% de los pacientes con melanomas primarios múltiples se encontró que tenían mutaciones en una línea germinal del *CDKN2A*. (1,26)

HISTORIA FAMILIAR: Aproximadamente 10% de los melanomas en pacientes están relacionados a antecedentes familiares con melanoma cutáneo. En 1978 *Clark et al* y *Lynch*, independientemente reportaron agregaciones de melanoma en familias, en relación a melanoma maligno, los miembros familiares afectados también mostraban clínicamente la presencia de múltiples nevos atípicos. (1,27,28) Estudios recientes sugirieron una relación al cromosoma *9p21*. (1) Estudios posteriores resultaron en el aislamiento de un gen denominado *CDKN2A*, el cual es un gen supresor de tumor. (1,29) Esta

anormalidad genética aparece para representar la base molecular para la susceptibilidad en un subconjunto de caso de melanoma familiar. (1,29) Esta anormalidad se ha observado que puede ocurrir aproximadamente en un cuarto de las familias observadas portadoras de melanoma hereditario. Por este motivo se recomienda examinar a los familiares en primer grado de los pacientes con melanoma por la posibilidad de la presentación de estas lesiones. (1)




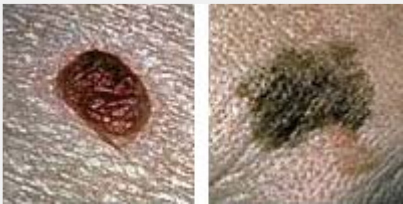
INMUNOSUPRESION Y TRANSPLANTES: El riesgo de presentar melanoma esta modestamente incrementado en pacientes con un órgano transplantado, aproximadamente tres veces. (1)

XERODERMA PIGMENTOSO Y OTROS FACTORES DE RIESGO: El Xeroderma Pigmentoso se trata de un raro desorden congénito en el cual los pacientes pierden la capacidad para reparar el daño al ADN inducido por la radiación UV, y esta asociado con la aparición de innumerables melanomas y cáncer de piel no melanoma en edades tempranas. (1,2,20)

El melanoma se incrementa con la edad, así como la complexión delgada, la facilidad para las quemaduras solares, el bronceado inadecuado, las personas rubias o pelirrojas, se han asociado con in modesto incremento relacionado al riesgo de padecer melanoma en dos a tres veces. (1,2)

DIAGNOSTICO

La principal característica clínica cardinal del melanoma cutáneo es una lesión en la piel, pigmentada que presenta cambios visibles durante un periodo de meses a años. (1,2,20) Algunas ocasiones los cambios con graduales que el paciente no se da cuenta. Las lesiones que presentan cambios en el curso de días se tratan típicamente de lesiones inflamatorias. Cambios en el color, forma, contorno y tamaño son destacados en el *ABCB* del melanoma, para diferenciar lesiones benignas de las malignas, mencionados a continuación:

Nevo Benigno / Melanoma	Señal	Característica
	A Asimetría	Una mitad de la lesión no coincide con la otra.
	B Borde	El borde (contorno) de la lesión es desigual o irregular.
	C Color	El color de la lesión no es uniforme.
	D Diámetro	El diámetro de la lesión es mayor de 6 mm.

Otra sintomatología observada en el melanoma, puede ser el aumento de la sensibilidad, picazón, prurito, sangrado y ulceración de la lesión. (1,8,20)

Deberá realizarse un examen corporal total de la piel del paciente, siendo este un paso fundamental, para evaluar si existen otras lesiones primarias o secundarias, nevos displásicos o lesiones satélites o en tránsito. Esta revisión deberá ser en un área privada, con buena iluminación donde se examinará al paciente completamente sin su ropa y relajado. (20)

Dentro de la exploración, siempre se realizará el examen de las regiones linfoportadoras. En estos sitios se podrá realizar Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF), de las adenopatías sospechosas. (1,2,20)

En todos los casos, el diagnóstico deberá confirmarse con el estudio histopatológico mediante la realización de biopsias, que pueden ser de tipo incisional o excisional. (1,2,8,20)

Una vez establecido el diagnóstico de melanoma, se deberá valorar la extensión de la enfermedad. Dentro de los estudios iniciales que solicitamos, incluimos exámenes de laboratorio preoperatorios, Pruebas de Funcionamiento Hepático, Deshidrogenasa Láctica (DHL) principalmente para lesiones con un Breslow menor de 1 mm hasta de 4 mm; en lesiones con un Breslow mayor de 4, debemos solicitar una Ultrasonografía hepática, o Tomografía Axial Computarizada (TAC) para evaluar las regiones linfoportadoras poco accesibles, como abdomen pelvis o mediastino, o incluso en búsqueda de metástasis en sitios distantes como en sistema nervioso central. Otros estudios de gabinete que pueden ser útiles se encuentran la gammagrafía ósea para evaluar metástasis a este nivel, e incluso la Tomografía por Emisión de Positrones (PET o PET-TC) cuando se pueda disponer de este recurso. (1,2,7,20,34) Recomiendo consultar la Guías de Diagnóstico y manejo del *National Comprehensive Cancer Network*, 2007. www.nccn.org

ANATOMIA PATOLOGICA

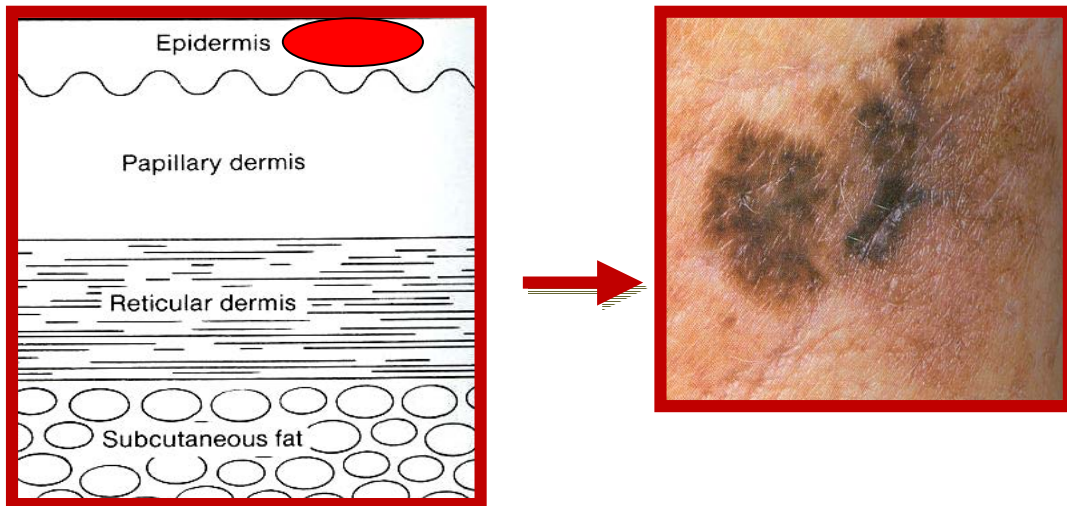
El melanoma cutáneo maligno primario puede desarrollarse cerca o en una lesión precursora, previamente mencionadas como nevos displásicos o nevos congénitos gigantes, o en la piel normal. Independientemente de su precursor, el desarrollo del melanoma maligno toma uno de dos patrones de crecimiento, los cuales se han denominado bifásico y monofásico. (1,2,8)

El patrón bifásico del melanoma maligno esta caracterizado por un componente intraepidérmico, que durante un periodo corto de tiempo (quizás pocos meses), o a veces por un periodo prolongado (hasta años), contiene melanocitos proliferando predominantemente en la epidermis; esta crecimiento Intraepidérmico, eventualmente se convierte en un tumor invasivo al adquirir la capacidad para formar un nódulo expandible o con infiltración profunda a la dermis reticular y eventualmente al tejido celular subcutáneo. (1,2,8) la fase intraepidérmica del patrón de crecimiento bifásico ha sido designado como *fase de crecimiento radial*. El crecimiento subsecuente del tumor dentro de la dermis por medio de un nódulo expandible se trata de la *fase de crecimiento vertical*. (1,2)

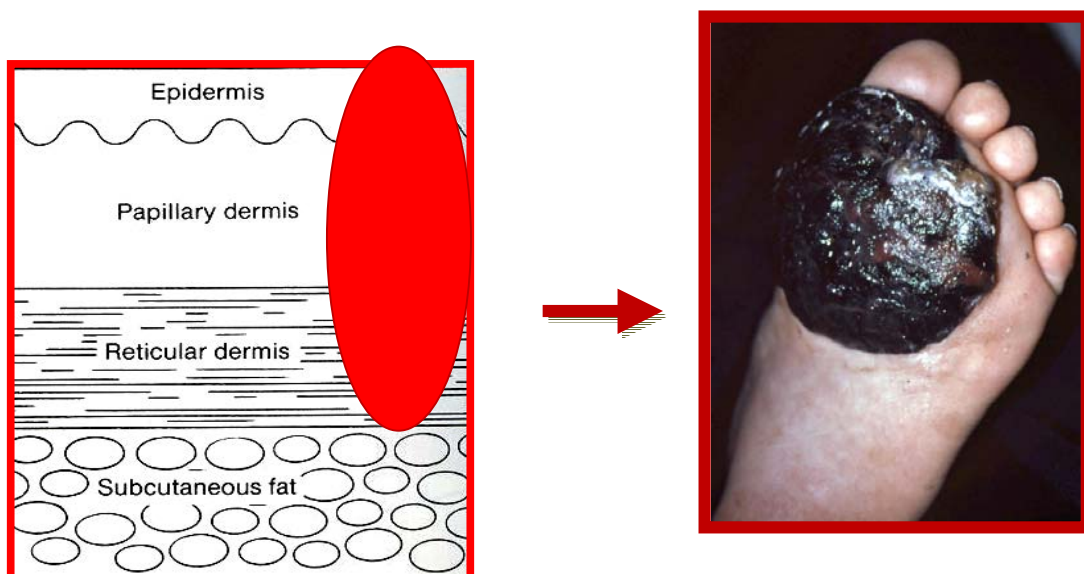
El patrón monofásico, o unicamente fase de crecimiento vertical, en el melanoma maligno se desarrolla sin una fase de crecimiento radial. Ola enfermedad es bien conocida como melanoma nodular, generalmente debido a que al momento del diagnóstico, se ha desarrollado un nódulo en la dermis papilar. (1,2)

Así como en la fase de crecimiento vertical, la fase de crecimiento radial no esta estrictamente limitada a la diseminación intraepidérmica del tumor, sino que también puede incluir infiltración a la dermis papilar por células solas, o pequeños gruidos de células, sin la formación de nódulos. Los tumores con fase de crecimiento radial son tradicionalmente designados como melanomas malignos de diseminación superficial, melanomas malignos de tipo acral

lentiginoso, y el de tipo lentigo maligno, así como ciertos tipos de melanomas de mucosas. Mientras que dentro de la fase de crecimiento vertical, se encuentra el melanoma de tipo nodular. (1,2,6,20)

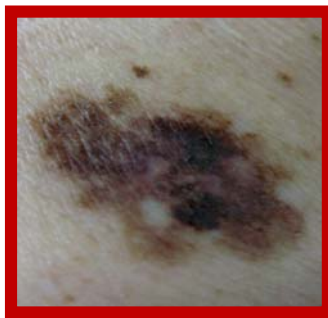


Fase de crecimiento Radial

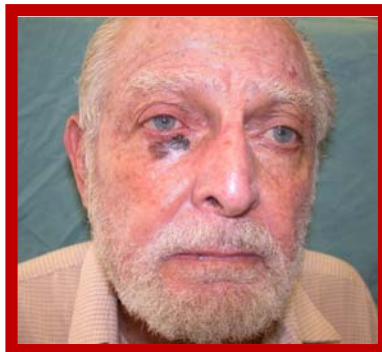


Fase de crecimiento Vertical

MELANOMA MALIGNO DE DISEMINACION SUPERFICIAL: Es el subtipo más común reportado en la literatura mundial de los melanomas malignos, histológicamente presenta un proliferación intraepidérmica prominente, de melanocitos dentro y a través de la epidermis. Es el tipo más común en raza blanca, generalmente se desarrolla sobre lesiones preexistentes, como el nevo melanocítico o el nevo displásico, generalmente se presenta entre la 4ta y 5ta décadas de vida y su localización más frecuente es en el tronco y las extremidades inferiores. (1,2,6,20)



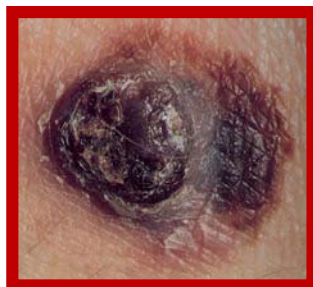
MELANOMA LENTIGO MALIGNO: Es el tipo menos común de melanoma maligno y generalmente se presenta en la población caucásica. Este aparece cuando se superpone una fase de crecimiento vertical en una lesión premaligna como es el *lentigo maligno*. Generalmente corresponde a un 5-10% de todos los tipos de presentación del melanoma, y aparece predominantemente en personas de la tercera edad, en las zonas fotoexpuestas (como en la cara), y generalmente se desarrollan de lesiones preexistentes, por lo que evolucionan de forma crónica. (1,2,6,20)



MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO: Se aplica predominantemente al patrón de melanoma maligno que afecta las regiones palmares de la mano, las regiones plantares de los pies y las superficies mucosas, así como las regiones subungueales. Se presenta alrededor del 10% de los tipos de presentación en la literatura mundial, pero es el tipo más frecuente en latinos, asiáticos y en la raza negra. (1,2) Salazar reportó que el Melanoma Acral Lentiginoso, fue el tipo más común de presentación en la unidad de Tumores Mixtos del servicio de Oncología del Hospital General de México. (8) En estas lesiones predomina el componente radial, y a causa de la localización de estas lesiones, tienden a ser diagnosticadas más tarde que otras formas de melanoma. (1,2,20)



MELANOMA NODULAR: Aproximadamente es el 15% del tipo de presentación y el segundo más frecuente, siendo concordante con lo descrito en nuestro servicio de Tumores Mixtos. (1,2,8) Este tipo de presentación puede ocurrir en cualquier superficie del cuerpo, y por definición, se origina sin una aparente fase de crecimiento radial precursora, además puede aparecer en la piel normal o en un nevo preexistente. Frecuentemente es simétrica relativamente y puede ser uniforme en su color. El grado de pigmentación puede variar desde un café oscuro hasta un gris azulado e incluso amelanico. (1,2)



ESTADIFICACION

TNM ESTADIFICACION PARA MELANOMA

TUMOR PRIMARIO (T)

- TX** El tumor primario no puede ser valorado.
- T0** No evidencia de tumor primario.
- Tis** Melanoma *in situ*.
- T1** Tumor \leq a 1mm de profundidad con o sin ulceración
- T1a** Tumor \leq a 1mm de profundidad y/o nivel II ó III de Clark, sin ulceración.
- T1b** Tumor \leq a 1mm de profundidad y/o nivel IV ó V de Clark, con ulceración
- T2** Melanoma de 1.01 a 2.0 mm de profundidad con o sin ulceración.
- T2a** Melanoma de 1.01 a 2.0 mm de profundidad sin ulceración.
- T2b** Melanoma de 1.01 a 2.0 mm de profundidad con ulceración.
- T3** Melanoma de 2.01 a 4.0 mm de profundidad con o sin ulceración.
- T3a** Melanoma de 2.01 a 4.0 mm de profundidad sin ulceración.
- T3b** Melanoma de 2.01 a 4.0 mm de profundidad con ulceración.
- T4** Melanoma $>$ 4.0 mm de profundidad con o sin ulceración.
- T4a** Melanoma $>$ 4.0 mm de profundidad sin ulceración.
- T4b** Melanoma $>$ 4.0 mm de profundidad con ulceración. (5,6,7)

GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES (N)

- NX** ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorables.
- N0** No evidencia de ganglios linfáticos regionales.
- N1** Metástasis en 1 ganglio linfático.
- N1a** Clínicamente metástasis ocultas (microscópicamente).
- N1b** clínicamente metástasis aparente (microscópicamente).

- N2** metástasis en 2 ó 3 ganglios linfáticos regionales ó metástasis regionales intralinfáticas sin metástasis ganglionares.
- N2a** Metástasis clínicamente ocultas (microscópicamente).
- N2b** metástasis clínicamente aparentes (microscópicamente).
- N2c** Lesiones satélite o en tránsito sin metástasis ganglionares.
- N3** metástasis en 4 o más ganglios linfáticos, o lesiones en tránsito o satélite con metástasis ganglionares. (5,6,7)

METASTASIS A DISTANCIA (M)

- MX** No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.
- M0** No evidencia de metástasis a distancia.
- M1** Metástasis a distancia.
- M1a** Metástasis a la piel, tejido celular subcutáneo o a otros ganglios.
- M1b** Metástasis a pulmones.
- M1c** Metástasis a otros sitios viscerales o metástasis distantes en cualquier sitio con elevación de la Deshidrogenasa Láctica Sérica (5,6,7)

ESTADIFICACION CLINICA

EC 0	T_{is}	N0	M0
EC IA	T1a	N0	M0
EC IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
EC IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
EC IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
EC IIC	T4b	N0	M0
EC III	CUALQUIER T	N1, N2, N3	M0
EC IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

(5,6,7)

ESTADIFICACION PATOLOGICA

EC 0	Tis	N0	M0
EC IA	T1a	N0	M0
EC IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
EC IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
EC IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
EC IIC	T4b	N0	M0
EC IIIA	T1-T4a	N1a	M0
	T1-T4a	N2a	M0
EC IIIB	T1-T4b	N1a	M0
	T1-T4b	N2a	M0
	T1-T4a	N1b	M0
	T1-T4a	N2b	M0
	T1-T4a/b	N2c	M0
EC IIIC	T1-T4b	N1b	M0
	T1-T4b	N2b	M0
	CUALQUIER T	N3	M0
EC IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

(5,6,7)

FACTORES PRONOSTICOS

ESTADIOS I Y II:

PROFUNDIDAD DE INVASIÓN (*BRESLOW*): La clasificación de la AJCC de las lesiones primarias esta basada en la profundidad de invasión microscópica establecida por Breslow. (1,5,32) El microestadiage de Breslow determina la profundidad de la lesión en milímetros utilizando un micrómetro ocular. Breslow fue el primero en establecer en 1970 a correlación entre profundidad y supervivencia. Numerosos estudios, incluyendo el análisis del AJCC, han confirmado que la profundidad del tumor es más precisas, cuantitativa y reproducible que el nivel de invasión (*Clark*) y representa el factor pronóstico para la supervivencia en estadios I y II. Además se ha relacionado también con el riesgo de recurrencia local, metástasis en tránsito y satelitosis, por lo que los márgenes de excisión juegan un rol importante. (1,32) Cuanto mayor sea la profundidad del melanoma, mayor será la probabilidad de muerte, de manera que la supervivencia a los 5 años cuando la profundidad sea inferior a 0.76 mm es del 98%, desciende al 85% cuando se encuentra entre 0.76 y 1.5 mm, al 64% de 1.51 a 4 mm, y del 41% cuando el espesor supera los 4 mm. (33) En la actualidad se toman los valores de 1,2 y 4mm para establecer los niveles con pronóstico diferenciado. (33)

TUMOR ULCERADO: Definido como la ausencia de una cubierta epidérmica intacta, en una porción mayoritaria visualizada por microscopio. Se debe a la invasión de la epidermis por parte del melanoma. Supone una agresividad mayor del melanoma y se asocia a un aumento en el riesgo de metástasis y a un peor pronóstico, incluso en melanomas con un Breslow menor de 1 mm. La supervivencia a los 10 años de los melanomas ulcerados es de alrededor del 50 frente al 85% en los no ulcerados. (1,2,20,33)

NIVEL DE INVASIÓN (CLARK): Solamente en el melanoma T1 con 1 mm o menos de espesor, tiene alguna importancia. Fue el primer factor pronóstico identificado en el Melanoma Maligno Cutáneo, y corresponden a los niveles de *Clark*. En el estadio T1a sin ulceración y con un nivel de Clark II/III, la supervivencia a 5 años se estima en el 95%, mientras que en los T1b, ulcerados y con Clark IV/V, la supervivencia a los 5 años se estima en el 91%. Los niveles de Clark también se relacionan con la probabilidad de afectación de los ganglios regionales que es del 5% en los niveles II y III, del 25% en el nivel IV y del 75% en el nivel V. (1,2,20,33)

EDAD Y SEXO DEL PACIENTE: La edad avanzada es un factor pronóstico adverso independiente, teniendo en cuenta que la profundidad esta en relación directa con la edad. También con la edad se incrementa el porcentaje de los tipos nodular y acral lentiginoso. El pronóstico empeora especialmente por encima de los 60 años de edad. Con respecto al sexo, las mujeres tienen en general una tasa más elevada de mayor supervivencia que los varones. (1,33)

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA LESIÓN: Es un factor controversial, se refiere que los melanomas de cabeza, cuello y de tronco se asocian a un pronóstico peor que los melanomas de las extremidades, sin embargo este factor es estadísticamente de menor valor que otros factores previamente mencionados. (1,2,20,33)

PATRÓN DE CRECIMIENTO: Algunos autores han considerado este como un factor de riesgo. En el estadio I, la fase radial supone una supervivencia a los 8 años del 100% pero cae al 71% cuando el melanoma se encuentra en fase vertical. En esta última fase la profundidad y el índice mitótico tienen significación pronóstica. (1,2,20,33)

ESTADIO III:

METÁSTASIS GANGLIONARES (NÚMERO): el número de ganglios metastásicos tiene un gran valor pronóstico y este se mantiene en los análisis multivariados. Existe una relación inversa entre la supervivencia y el número de adenopatías. Los pacientes con un solo ganglio afectado tienen un mejor pronóstico que los que presentan cualquier combinación de dos o más adenopatías. Con más de tres ganglios metastásicos, el pronóstico se ensombrece todavía más. (1,2,20,33)

METÁSTASIS GANGLIONARES CLÍNICAMENTE OCULTAS: En el estadio III, la carga tumoral de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico de supervivencia independiente. Existen dos grupos bien diferenciados, por una parte, aquellos cuyas metástasis ganglionares estén ocultas y son descubiertas por la exéresis del Ganglio Centinela, o por linfadenectomía. El otro grupo se refiere a los ganglios con ganglios clínicamente evidentes o palpables, confirmados mediante linfadenectomía terapéutica. Así por ejemplo, en los pacientes con un ganglio afectado, la supervivencia a los 5 años es del 69% si se trata de enfermedad ganglionar microscópicamente, y del 59% cuando esta es macroscópica. (1,2,20,33)

METÁSTASIS SATÉLITES VS EN TRÁNSITO: Las metástasis satélites clínicamente evidentes o microscópicas, situadas alrededor de un melanoma primario, y las metástasis en tránsito hacia los ganglios linfáticos constituyen las metástasis intralinfáticas y suponen un pronóstico adverso. La combinación de estas lesiones satélites, en tránsito y la presencia de metástasis ganglionares implica un pronóstico peor que el de cada una de estas situaciones por separado. Estos pacientes se incluyen en la categoría N3 dentro de la clasificación de la AJCC, con independencia del número de ganglios afectados. (1,2,20,33)

TUMOR PRIMARIO ULCERADO: Nuevamente la presencia de ulceración en el melanoma primario supone un pronóstico más adverso y un cambio en la subestadificación dentro del estadio III. La supervivencia a los 3 años es del 29% en presencia de ulceración, y del 61% cuando no está presente este factor. (1,2,20,33)

ESTADIO IV:

SITIO DE LA METÁSTASIS DISTANTE: Los pacientes con metástasis en piel, tejido celular o ganglios linfáticos no regionales, tiene relativamente mejor pronóstico que los pacientes con enfermedad a distancia en cualquier localización, con respecto a las metástasis viscerales, las metástasis pulmonares tienen una supervivencia alrededor de los 11 meses, mientras que los pacientes con metástasis en el resto de los órganos de la economía, especialmente las metástasis a sistema nervioso central tienen un pronóstico mucho más ominoso. Los pacientes con enfermedad visceral resecable tienen un discreto mejor pronóstico con respecto a los que tienen lesiones no resecables, cuando estas lesiones son extirpadas. (1,2,20,33)

NÚMERO DE METÁSTASIS DISTANTE: en algunas series, la presencia de una sola localización implica una mediana de supervivencia de 7 meses, mientras que se reduce 4 meses en el caso dos órganos afectados y a dos meses cuando existen tres o más localizaciones. (2,33)

NIVELES SÉRICOS DE DESHIDROGENASA LACTICA SERICA (DHL): Es un factor predictivo potente de supervivencia independiente de los anteriores. De hecho, la elevación de esta enzima en el momento del diagnóstico implica la asignación a la categoría M1c con independencia de la localización de las metástasis. (1,2,20,33)

ESTADO FUNCIONAL: Un estado funcional bajo o pobre ha sido identificado como otro factor pronóstico negativo en pacientes con melanoma en estadio IV. Generalmente utilizamos la escala funcional del *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) de Estados Unidos validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), o también utilizamos la escala funcional de Karnofsky. (1,2,20)

TRATAMIENTO

Los melanomas que no se han diseminado más allá del sitio en el cual se desarrollaron son altamente curables. La mayoría de éstos consisten en lesiones delgadas que no han infiltrado más allá de la dermis papilar (grado de Clark I-II; grosor de Breslow ≤ 1 mm. (6,30,31)

El tratamiento para el melanoma localizado consiste en escisión quirúrgica con márgenes proporcionales al microestadio de la lesión primaria; para la mayoría de lesiones de 2 mm o menos de grosor esto significa 1 cm de márgenes radiales de rescisión. (6,30,31)

Los melanomas con un grosor de Breslow de 2 mm o más, son todavía curables en una proporción significativa de los pacientes, pero el riesgo de presentar metástasis sistémicas o de ganglios linfáticos aumenta conforme aumenta el grosor de la lesión primaria. El tratamiento local para estos melanomas consiste en escisión quirúrgica con márgenes basados en el grosor de Breslow y su ubicación anatómica. En la mayoría de los melanomas de más de 2 mm a 4 mm de grosor, esto significa 2 cm a 3 cm de márgenes de escisión radial. Estos pacientes también deberían tomarse en cuenta para realizarles una biopsia de ganglios linfáticos seguida de una resección completa ganglionar, si los ganglios centinela son microscópica o macroscópicamente positivos. (1,6,7)

Los pacientes con melanoma con un grosor de Breslow de más de 4 mm deberán tomarse en cuenta para participar en una terapia adyuvante con interferón de dosis altas. (1,6,7) Algunos melanomas que se han diseminado a los ganglios linfáticos regionales pueden ser curables por medio de una escisión local amplia del tumor primario y remoción de los ganglios linfáticos regionales afectados. (1,6,7)

El melanoma que se ha diseminado a sitios distantes pocas veces se puede curar con terapia estándar, a pesar de que al tratarse con dosis altas de interleucina-2 (IL-2) se ha informado que produce una tasa de respuesta durable en un número pequeño de pacientes. (6,35) Los pacientes en todos los estados del melanoma se consideran idóneos para ensayos clínicos en curso.

TRATAMIENTO POR ESTADIOS CLINICOS

MELANOMA EN ESTADIO CLINICO 0 (*Tis, N0, M0*):

Los pacientes en estadio 0 (*In situ*) podrán ser tratados mediante escisión, con márgenes mínimos pero microscópicamente sin enfermedad. (1,6,7)

MELANOMA EN ESTADIO CLINICO I (*T1a,T1b,T2b, N0, M0*):

Las pruebas actuales indican que las lesiones de 2 mm o menos de grosor pueden ser tratadas de forma conservadora con márgenes de escisión radial de 1 cm. No se ha mostrado ningún beneficio con la disección electiva de los ganglios linfáticos regionales en los melanomas en estadio 1. Sin embargo, la cartografía linfática y biopsia ganglionar centinela en pacientes que presentan tumores de grosor intermedio o ulcerados, podrían permitir la identificación de aquellos individuos con enfermedad ganglionar oculta que podrían beneficiarse de una linfadenectomía regional y terapia adyuvante. (6) El ensayo Internacional multicéntrico de linfadenectomía selectiva mostró que la cartografía linfática y la biopsia de un ganglio linfático centinela se pueden llevar a cabo sin complicaciones (10,1% de la tasa de complicaciones leve) y con una tasa falso-negativa baja (5,2%).(37) Sin embargo, esta tasa solo se obtuvo después de tener resultados de 25 casos de cirugía (por ejemplo, 30 casos al iniciar el ensayo y 25 casos durante el ensayo). La publicación completa de los datos sobre supervivencia de este estudio todavía está pendiente. (1,6,7,36,37)

MELANOMA EN ESTADIO CLINICO II (T2b,T3a,T3b,T4a,T4b, N0, M0):

Las pruebas actuales indican que en los melanomas con grosor de 2 mm a 4 mm, los márgenes quirúrgicos necesitan ser 2 cm o menos. Existen pocos datos que sirvan de guía en el tratamiento de pacientes con melanomas de más de 4 mm de grosor, sin embargo, la mayoría de las pautas recomiendan márgenes de 3 cm siempre que sea anatómicamente posible. (1,6,7) La biopsia de ganglios linfáticos centinela y la cartografía linfática se han utilizado para evaluar la presencia de metástasis oculta de los ganglios regionales de pacientes con enfermedad en estadio II, potencialmente identificando aquellos individuos que podrían obviar la morbilidad de la disección regional de ganglios linfáticos y los individuos que podrían beneficiarse de la terapia adyuvante. La precisión diagnóstica de la biopsia de ganglio linfático centinela ha sido demostrada en varios estudios con una tasa de falso negativo de 0% a 2%. (6,14,36,37,38)

Mediante la utilización de un colorante azul de isosulfán (Azul patente) y un medicamento radiocoloide (Tc99) el cual se inyecta en el lugar del tumor primario, se puede detectar el primer ganglio linfático en la cuna linfática que drena la lesión, extirparse, y examinarse microscópicamente. Si se detecta un melanoma metastásico se puede llevar a cabo una linfadenectomía regional completa a manera de segundo procedimiento. Para asegurar la identificación precisa del ganglio linfático centinela, se debe llevar a cabo una cartografía linfática y extirpación del ganglio linfático centinela antes de la escisión amplia del melanoma primario. (14,36,37)

Se han llevado a cabo varios estudios aleatorios en un entorno adyuvante los cuales utilizan dosis bajas de interferón. Al presente, no existen pruebas coherentes que muestren que las dosis intermedias o bajas de interferón mejoran la supervivencia sin recaída o la SG. Un ensayo en curso en fase III está evaluando los efectos del interferón- α -2b en dosis alta, adyuvante, por un mes, versus la observación en la supervivencia sin recaídas y la SG en pacientes con

melanomas más de 1,5 mm de grosor y con un ganglio linfático microscópicamente positivo o sin este. (6,39)

MELANOMA EN ESTADIO CLINICO III (Cualquier T, N1,N2,N3, M0):

Escisión local amplia del tumor primario con márgenes de hasta 3 cm dependiendo del grosor y ubicación del tumor, con injerto cutáneo según sea necesario para cerrar el defecto resultante, y debe realizarse simultáneamente la linfadenectomía regional. (6,7)

Un estudio controlado aleatorio y multicéntrico ha comparado los regímenes de dosis altas de interferón- α -2b (20 mU/m² de superficie corporal por día, administrada de forma intravenosa por cinco días a la semana, cada semana, durante cuatro semanas, después, 10 mU/m² de superficie corporal por día administrado subcutáneamente tres veces a la semana, cada semana, durante 48 semanas) para observación. Después de un seguimiento medio de siete años, este ensayo mostró una significativa prolongación de la supervivencia sin complicaciones ($P = 0,0023$) y la SG ($P = 0,0237$) en aquellos pacientes que reciben dosis altas de interferón. (6,40) Se han llevado a cabo varios estudios aleatorios en un entorno adyuvante los cuales utilizan dosis bajas de interferón. Al presente, no existen pruebas coherentes que muestren que las dosis intermedias o bajas de interferón mejoran la supervivencia sin recaída o la SG. (6,7) Deberá administrarse Radioterapia a las zonas linfoportadoras en caso de múltiples metástasis a ganglios linfáticos o presencia de extensión extracapsular. (1,6,7)

Para los pacientes con lesiones satélites o en tránsito, (estadio IIIC) en las extremidades, la perfusión hipertérmica aislada de un miembro (ILP, por sus siglas en inglés) con melfalán (L-PAM) con factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) o sin este, ha resultado en una alta tasa de respuesta tumoral e importantes beneficios paliativos. Los resultados de un estudio multicéntrico aleatorio en estadio II no mostraron beneficio alguno al añadirse interferón- γ

a un régimen de L-PAM más TNF- α . (6,41) Otras opciones de tratamiento sobre lesiones en transito o satelitosis incluyen, la excision local completa con márgenes cuando es factible, la ablación con láser COP2, la inyección intralesional de BCG, y la radioterapia radical sobre el miembro afectado. Los pacientes en todos los estados del melanoma se consideran idóneos para ensayos clínicos en curso. (1,2,6,7)

MELANOMA EN ESTADIO CLINICO IV (*Cualquier T, Cualquier N, M1*):

El melanoma metastásico a sitios distantes con presencia de ganglios linfáticos, puede ser paliado por medio de una linfadenectomía regional. Las metástasis aisladas en el pulmón, tracto gastrointestinal, región ósea u ocasionalmente en el cerebro, pueden ser paliadas mediante resección con una supervivencia a largo plazo ocasional. La radioterapia puede proporcionar alivio sintomático en el caso de metástasis cerebrales, óseas y viscerales. (1,2,6,7,20)

El melanoma avanzado es resistente a la mayoría de las terapias sistémicas estándar, y todos los pacientes recién diagnosticados deberán ser considerados aptos para ensayos clínicos. A pesar de que el melanoma avanzado es relativamente resistente a la terapia, se ha informado que varios modificadores de la respuesta biológica y fármacos citotóxicos producen respuestas objetivas.. La tasa de respuesta objetiva a la dacarbazina (DTIC) y las nitrosoúreas, carmustina (BCNU) y lomustina, es de aproximadamente un 10% a 20%. Las respuestas por lo general son de de corta duración, oscilan entre tres y seis meses, aunque pueden presentarse remisiones a largo plazo en un número limitado de pacientes que obtienen una respuesta completa. Otros fármacos con actividad modesta como fármacos únicos, son los alcaloides vinca, compuestos de platino y taxanos. (1,6,7,42)

Estos pacientes deberán ser considerados aptos para ensayos clínicos en los que se esté evaluando nuevas formas de quimioterapia o terapia biológica

con (anticuerpos monoclonales específicos, interleucina, e interferones) o vacunas, radioterapia paliativa para huesos, medula espinal o metástasis cerebral o incluso extirpación quirúrgica completa de toda la enfermedad de manera paliativa cuando sea factible. (1,2,6,7,20)

MELANOMA RECURRENTE:

El melanoma recurrente es resistente a la mayoría de las terapias sistémicas estándar, y todos los pacientes recién diagnosticados deberán ser considerados aptos para ensayos clínicos. La decisión en cuanto a tratamiento ulterior depende de varios factores, como por ejemplo, el tratamiento empleado anteriormente y el sitio de recurrencia, al igual que consideraciones de tipo individual de cada paciente. La cirugía es la terapia más eficaz para la recurrencia aislada en los sitios en los que se puede realizar (entre los cuales se incluyen los ganglios linfáticos, la piel, el cerebro, pulmón, hígado y los sitios gastrointestinales). A pesar de que el melanoma avanzado es relativamente resistente a la terapia, se ha informado que varios modificadores de respuesta biológica y fármacos citotóxicos producen respuestas objetivas. (6,7)

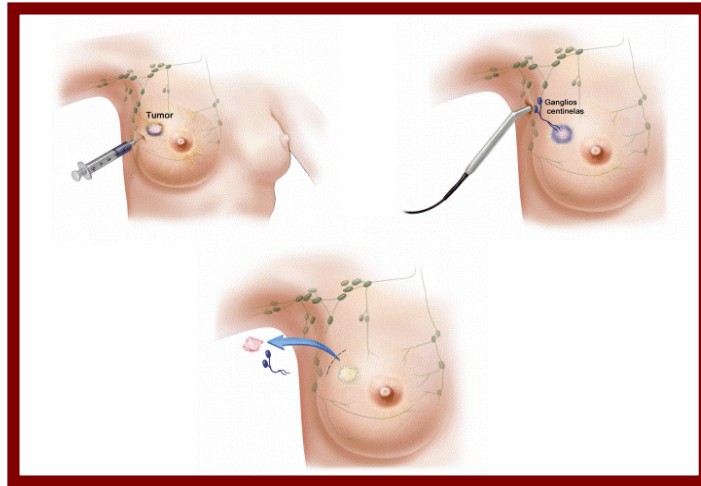
La resección de metástasis aisladas de la piel, individuales o localizadas, visceral o cerebral está relacionada en determinados pacientes a una supervivencia prolongada. La perfusión hipertérmica de miembro aislado en las recurrencias en tránsito o satélites de las extremidades. (6,41) Se está estudiando la infusión aislada del miembro como una técnica quimioterapéutica regional mínimamente invasiva para las recurrencias en las extremidades. (41) Radioterapia paliativa para los huesos, columna vertebral o metástasis cerebral. Terapia biológica paliativa o quimioterapia en ensayos clínicos en estadio I y estadio II. El tratamiento paliativo con interleucina-2 o interferón puede, en ocasiones, dar como resultado una supervivencia prolongada. (6,7)

TECNICA DE LA DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA

En el Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma, que se llevo a cabo los días 30 y 31 de Julio y el 1º de Agosto del 2004, en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, se definió el ganglio centinela como *“el primer ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor primario”*, y operativamente se precisó como *“aquel ganglio o grupo de ganglios que se tiñen de azul y son calientes, luego de removerlos, dejando una radiación residual menor del 10% en el área disecada con respecto del ganglio más radioactivo”*. Estas definiciones fueron basadas en la técnica descrita por los grupos europeos, americanos y australianos, la cual concuerda con el desarrollo de la técnica en los diversos centros convocados por este consenso. (43)

Los pacientes candidatos a ganglio centinela se resumen en el siguiente cuadro:

Indicaciones de ganglio centinela
Pacientes con ganglios clínicamente negativos y
Pacientes con nivel Breslow mayor de 1 mm o
Pacientes con nivel Breslow menor a 1 mm y
a) Ulceración
b) Clark IV y V
c) Datos de regresión
d) Biopsia por rasurado
e) Incongruencia clínica con el Breslow informado



Para la administración del radiocoloide, generalmente se realiza mediante una inyección intradérmica de un coloide marcado con Tc^{99} en varios puntos en las márgenes de la lesión melánica en un volumen de 0.2 a 0.4 ml. Con una actividad que varía (100 μ Ci por si es el mismo día) o si es en 24 horas (300 a 500 μ Ci). Se toma una linfogammagrafía donde se indica el sitio de drenaje primario de la lesión, y se aplica una marca cutánea en el o los ganglios detectados. Una vez en sala de cirugía, se realiza un nuevo rastreo con la gammasonda (gammaprobe), para corroborar los sitios de drenaje linfático. (14)



Gamma Sonda Neoprobe 2000



Detección del ganglio centinela en axila izq. con gammaprobe



Melanoma Maligno Nodular interescapular derecho

Durante la cirugía se inyecta colorante vital (Azul patente) perilesional, aumentando la precisión diagnóstica, para detectar el ganglio centinela con el mismo principio aplicado con el radiocoloide. (14)



Inyección de azul de Isosulfán perilesional

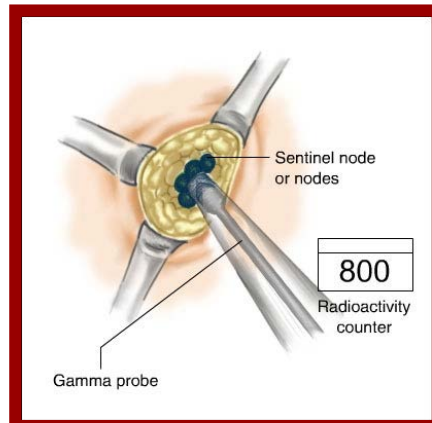


Inyección de azul de Isosulfán perilesional en forma circular

Finalmente se realiza la disección del ganglio centinela dependiendo del área que haya sido estudiado, ayudándose en la disección mediante la coloración del o los ganglios centinelas, y apoyándose con la detección de la gammasonda transoperatoriamente, posterior a la excisión del ganglio se envía a examen transoperatorio, para determinar su estado y dependerá de esto para normar la siguiente conducta, la cual en nuestro servicio se continua con la linfadectomía regional. El ganglio centinela y el resto del tejido diseccionado se envía a su estudio histopatológico definitivo con hematoxilina y eosina, donde además se realizará inmunohistoquímica con S-100, HMB-45, MART-1 o Melan-A. (14,36,37)



Disección del primer Ganglio Centinela (en azul)



Conteo Radioactivo del Ganglio Centinela diseccionado con la Gammasonda

Debe destacarse también que en todas las regiones, pero especialmente en la región del tronco, pueden aparecer drenajes hacia GC en tránsito, fuera de las regiones habituales de drenaje. Globalmente, pueden representar un 5-10% de los casos, pero deben ser considerados como GC verdaderos y, por tanto, es imperativo que sean biopsiados. (44)

En resumen, la localización anatómica del Melanoma cutáneo primario debe considerarse un factor de especial importancia en el momento de realizar la detección del GC, ya que en función de dicha localización podemos considerar la posibilidad de un drenaje múltiple, aberrante o de elevada dificultad técnica que implicará un comportamiento terapéutico diferente según el caso; como conclusión también podemos mencionar que la linfogammagrafía prequirúrgica, que se utiliza para determinar el GC, no solo localiza dicho GC, sino que también permite trazar un mapa de carreteras de las vías linfáticas eferentes del melanoma primario y por lo tanto, puede ser de gran utilidad en el planteamiento terapéutico, tanto quirúrgico como oncológico, de estos pacientes. (44)

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer y analizar la experiencia que se tiene en la Unidad de Tumores Mixtos con respecto a la detección del ganglio centinela en el manejo del Melanoma Maligno cutáneo en extremidades y en tronco con fines de validación en este rubro.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1) Conocer la correlación clínico-patológica entre los ganglios explorados, disecados y revisados histológicamente.
- 2) Conocer la correlación histológica con la inmunohistoquímica en los ganglios disecados.
- 3) Conocer la morbilidad del manejo descrito en estos pacientes.
- 4) Conocer la evolución de los pacientes tratados, conocer también su periodo libre de enfermedad y la supervivencia.
- 5) Comparar los métodos de detección de ganglio centinela (azul de Isosulfán, tecnecio 99 o ambas) y conocer cual de ellos es más sensible y específico para su localización y su correlación patológica.
- 6) De acuerdo a la experiencia obtenida con estos pacientes, normar conductas a seguir en el manejo de estos pacientes en el Servicio de Tumores Mixtos, del servicio de oncología del hospital General de México.
- 7) Comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura.

JUSTIFICACION

Conocer la experiencia que se tiene en la Unidad de Tumores Mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General de México, con respecto a la detección del ganglio centinela en el manejo del Melanoma Maligno cutáneo en extremidades y en tronco, con fines de validación en este rubro, para que al completar 30 casos operados, se puedan tomar decisiones y acciones para omitir la disección radical de la zona linfoprotectora y ser manejados únicamente con la extirpación y análisis del primer relevo ganglionar.

Con la realización de este trabajo también se pretende dejar una base de datos que sirva de apoyo para el seguimiento de estos procedimientos y de futuras investigaciones.

HIPOTESIS

No hay hipótesis en este estudio por ser de tipo descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de Oncología del Hospital General de México, con el diagnóstico de Melanoma Maligno Cutáneo en tronco y extremidades manejadas en la Unidad de Tumores Mixtos, en el periodo comprendido de Enero de 1997 a Mayo del 2007.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Pacientes con Dx de Melanoma Maligno Cutáneo en tronco y/o extremidades corroborado por patología.
- 2) Con zona linfoportadora clínicamente negativa.
- 3) Pacientes que fueran sometidos a algún tipo de detección del primer relevo ganglionar (Ganglio Centinela), en la que se haya realizado por medio de Azul de Isosulfán, Tecnecio 99 o ambas técnicas.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Se excluyeron los expedientes incompletos y depurados.
- 2) Se excluyeron pacientes con melanoma maligno con otra localización diferente a tronco y extremidades, se excluyeron también los melanomas de mucosas.
- 3) Falta de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos registrados en el Servicio de Oncología del Hospital General de México en el periodo comprendido de Enero de 1997 a Mayo del 2007, de los cuales se recabaron 15 casos de melanoma maligno cutáneo en extremidades y tronco que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales fueron tratados por el servicio de Tumores Mixtos, excluyendo a todos aquellos que tuvieran el diagnóstico de Melanoma Cutáneo con localización diferente al de Tronco y Extremidades, así como de Mucosas y localizados en Cabeza y Cuello, y Melanoma Intraocular.

De estos pacientes, 12 fueron del sexo femenino (80%) y 3 del sexo masculino (20%), con un rango de edad de 43 a 82 años y con una media para la edad de 61.53 años, siendo los grupos de edad más afectados de los 51 a 60 años y de los 61 a 70 años. Se tuvo un rango de seguimiento en consulta externa de 2 a 75 meses y con una media de 20.73 meses.

GRUPOS DE EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
< 40	0	0%
41-50	3	20%
51-60	4	26.6%
61-70	4	26.6%
71-80	3	20%
>80	1	6.6%
TOTAL:	15	100%

De acuerdo a la localización corporal, 8 casos (53.3%) correspondió a las extremidades inferiores, en 4 casos (26.6%) a las extremidades superiores, y en 3 casos (20%) al tronco.

Con respecto a las variantes histológicas, encontramos al Melanoma Acral Lentiginoso como el más frecuente con 9 casos (60%), seguido por el Melanoma Nodular con 5 casos (33.3%), y finalmente por el Melanoma de diseminación superficial con 1 caso (6.6%), no presentándose ningún caso de Melanoma Lentigo Maligno. Histológicamente de acuerdo al grado de profundidad con la determinación del Nivel de Clark, obtuvimos los siguientes resultados: 5 casos correspondieron al nivel IV (33.3%), 4 casos al nivel V (26.6%), 3 casos para el nivel III (20%), 2 casos para el nivel II (13.2%), y solamente 1 para el Nivel I (6.6%). Con respecto al Nivel de profundidad Breslow, solo en 7 casos se determinó, puesto que desde hace 1 año y medio se cuenta con micrómetro en el servicio de patología, siendo 3 casos para un Breslow 4 (20%), 1 caso para Breslow 3 (6.6%) y 3 casos para Breslow 2 (20%), siendo no determinado el Breslow en los 8 casos restantes.

Por etapa clínica patológica encontramos 5 casos en EC IB (33.3%), 3 casos en EC IIB (20%), 2 casos en EC IIIA (13.2%) y un caso (6.6%) para cada uno de los siguientes estadios respectivamente: EC 0, IA, IIC, IIIC, y un caso que no se pudo clasificar.

ETAPA CLINICA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
0	1	6.6%
IA	1	6.6%
IB	5	33.3%
IIA	0	0%
IIB	3	20%
IIC	1	6.6%
IIIA	2	13.2%
IIIB	0	0%
IIIC	1	6.6%
IV	0	0%
N.C.	1	6.6%

Con respecto al tipo de procedimiento quirúrgico de acuerdo a la localización del primario y el tipo de detección del ganglio centinela, se presentan en la siguiente tabla por cada caso analizado.

CASO	LOCALIZACION	CIRUGIA	DETECCION DE GANGLIO CENTINELA
1	3er. Dedo de mano izq.	Amputación + G.C. + DRAI	Azul patente
2	Talón izq.	ELA + TAI + G.C. + DRII	Azul patente
3	Dorso izq.	Resección de cicatriz + G.C. + DRII	Tecnecio 99
4	Talón izq. OFU	ELA + TAI + G.C. + DRII	Azul patente
5	1er. y 2do. Dedo pie izq.	Amputación + G.C. + DRII	Tecnecio 99
6	5to. Dedo mano izq.	Amputación parcial + G.C. + DRAI + D. epitroclear izq.	Tecnecio 99
7	Miembro pélvico derecho	ELA + RI + TAI + G.C. + DRID	Tecnecio 99
8	Dorso der.	ELA + RI + G.C. + DRAD	Azul patente y Tecnecio 99
9	1er dedo pie izq.	Amputación 1er dedo + G.C. + DRII	Azul patente y Tecnecio 99
10	Palma mano izq.	ELA + TAI + G.C. + DRAI	Azul patente y Tecnecio 99
11	Antebrazo der. OFU	Re-ELA + TAI + G.C. + DRAD	Azul patente y Tecnecio 99
12	Plantar izq.	ELA + G.C. + DRII	Azul patente y Tecnecio 99
13	Dorsal izq.	ELA + G.C. + DRAI	Azul patente y Tecnecio 99
14	1er dedo pie der.	Amputación 1er dedo + G.C. + DRID	Azul patente y Tecnecio 99
15	Plantar der.	ELA + TAI + G.C. + DRID	Azul patente y Tecnecio 99

ELA: Excisión local amplia. TAI: Toma y aplicación de injerto. GC: Ganglio centinela
DRAI: Disección radical de axila izquierda. DRAD: Disección radical de axila derecha.
DRII: Disección radical de ingle izquierda. DRID: Disección radical de ingle derecha

En Ganglio Centinela se detectó en los 15 casos (100%), siendo descubierto en 3 casos solamente con azul patente (20%), en 4 casos solamente con Tecnecio 99 (26.6%), y en los 8 casos restantes (53.3%) con la técnica combinada (azul y tecnecio).

Las principales causas de morbilidad postquirúrgica fueron las siguientes: para el sitio de la linfadenectomía tuvimos 2 casos con necrosis del colgajo, y 2 casos con seroma e infección del sitio quirúrgico, siendo un total de 4 pacientes (26.6%). En el sitio primario, solamente en 1 caso (6.6%) se presentó necrosis del injerto. Únicamente 1 paciente (6.6%) presentó edema del miembro pélvico como complicación tardía. Y el caso #7 presentó una recurrencia local a los 9 meses posterior a la cirugía, corroborado por biopsia y siendo sometido a reexcisión.

En la siguiente tabla se muestra por caso, el numero de ganglios centinela que fueron positivos por examen transoperatorio (ETO), sobre el numero de ganglios centinela encontrados, en otra columna la localización de estos ganglios y en la ultima columna la relación del número de ganglios que fueron positivos por histopatología e inmunohistoquímica, sobre el número total de ganglios disecados.

CASO	G.C. (+) por ETO/NUMERO G.C. DISECADOS	LOCALIZACION	REPORTE PATO-IHQ (+)/NUMERO GANGLIOS TOTALES
1	1/1	AXILAR DER.	0/17
2	1/1	INGUINAL SUP. IZQ.	1/15
3	0/2	AXILAR IZQ. INGUINAL IZQ.	0/13
4	0/1	INGUINAL SUP. IZQ.	1/4
5	0/1	INGUINAL SUP. IZQ.	0/10
6	0/2 0/6	EPITROClea Y AXILAR IZQ.	0/4 0/17
7	0/1	INGUINAL SUP. DER.	0/3
8	0/1	AXILAR DER.	0/12
9	0/1	INGUINAL SUP. IZQ.	0/8

CASO	G.C. (+) por ETO/NUMERO G.C. DISECADOS	LOCALIZACION	REPORTE PATO-IHQ (+)/NUMERO GANGLIOS TOTALES
10	0/4	AXILAR IZQ.	0/13
11	0/2	AXILAR IZQ.	0/9
12	0/1	INGUINAL SUP. IZQ.	0/9
13	4/4	AXILAR IZQ.	5/14
14	0/2	INGUINAL SUP. DER.	0/8
15	0/3	INGUINAL SUP. DER	2/8

Con respecto al número de ganglios centinela detectados, encontramos en 8 casos (53.3%) solamente la presencia de 1 ganglio centinela, en 3 casos (20%) la presencia de 2 G.C., y en 4 casos (26.6%) más de 2 G.C. Y en relación al número de ganglios disecados de las linfadenectomías realizadas encontramos un promedio de 14 ganglios para las lesiones ubicadas en extremidad torácica y tronco, y un promedio de 7.75 ganglios para la extremidad pélvica.

En la siguiente tabla de 2x2, establecemos la relación de los ganglios centinela positivos y negativos por examen transoperatorio (ETO) vs los ganglios positivos y negativos por medio de histopatología e inmunohistoquímica.

	GANGLIOS (+) POR PATOLOGIA Y IHQ	GANGLIOS (-) POR PATOLOGIA Y IHQ	TOTALES
GANGLIO CENTINELA (+) POR ETO	2 (13.3%)	1 (6.6%)	3 (20%)
GANGLIO CENTINELA (-) POR ETO	2 (13.3%)	10 (66.6%)	12 (80%)
TOTALES	4 (26.6%)	11 (73.3%)	15 (100%)

Con respecto a estos resultados calculamos que tenemos una Sensibilidad del 50.0%, y una Especificidad del 90.9%, para la detección del ganglio centinela en nuestra experiencia, con un valor predictivo (+) del 66% y un valor predictivo (-) del 83%. Tuvimos una tasa de falsos negativos del 13.3%.

DISCUSION

El melanoma maligno es el cáncer cutáneo que ha suscitado más estudios en las últimas décadas por diversos motivos. Su mortalidad sigue aumentando, así como su incidencia, la cual se ha visto triplicada en los últimos 40 años y tiende a duplicarse cada 10-15 años. (44) Por este motivo, el reto para los médicos es realizar la detección y la excisión del melanoma maligno en sus etapas más precoces, dado que el grosor tumoral sigue siendo el factor pronóstico más importante de este cáncer.

En las últimas décadas se ha observado, en los tratamientos quirúrgicos del cáncer, una progresiva tendencia hacia el conservadurismo y a evitar las “grandes intervenciones radicales” preconizadas en la primera mitad del siglo XX y que se extendieron hasta la década de los ochentas. Con el creciente conocimiento de la fisiología y la distribución de las células tumorales han aparecido estrategias terapéuticas menos radicales y con una eficacia teóricamente similar. (1,2)

La mayor polémica suscitada en el campo de la cirugía del melanoma maligno reside en la indicación de la linfadenectomía en los estadios I y II con enfermedad clínicamente localizada. Esta exéresis ganglionar regional, conocida como linfadenectomía regional electiva profiláctica, se basa en la posible presencia de micrometástasis ganglionares.

Hoy en día se acepta que la intención de la linfadenectomía es más diagnóstica y de estadificación que curativa. No obstante, en general, se acepta que la información proporcionada por el análisis de los ganglios regionales extirpados sigue siendo muy importante para establecer el pronóstico y para planificar el tratamiento adyuvante. La base principal de la linfadenectomía profiláctica se basa en la presunción del que el tumor metastatizará de forma

predecible a los ganglios regionales antes de diseminarse a otros órganos.
(1,2,44)

Los grupos que apoyan a la realización de la linfadenectomía profiláctica mantienen que, al realizar una exéresis de los ganglios linfáticos regionales a los que drena el melanoma, es posible erradicar las micrometástasis subclínicas de forma adecuada y potencialmente curativa.

Con respecto a la detección del ganglio centinela, este novedoso procedimiento puede obviar la necesidad de realizar una linfadenectomía electiva basándose en que el primer ganglio linfático de la zona de drenaje regional, denominado ganglio centinela, predice la presencia o ausencia de tumor en esa región, dado que el flujo linfático eferente de los tumores sigue un patrón ordenado de progresión. Por tanto, esta técnica desarrollada por *Morton et al* a partir de la idea original de *Cabañas*, permite seleccionar, de forma mínimamente invasiva a los pacientes en estadios precoces de tumores como melanoma, cáncer de mama, vulva o pene que presentan metástasis en el GC para recibir posteriormente una linfadenectomía regional. (14,44)

Morton et al, en el *International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT)*, en el reporte de Octubre de 1999, realiza la validación de la precisión del mapeo linfático intraoperatorio y de la disección del ganglio centinela, donde demuestra una tasa de detección del GC del 99.1% utilizando ambas técnicas de detección, con azul patente y con radiocoloide, bajando la tasa hasta un 95.2% cuando solamente se utilizaba el azul patente. Obviamente estos resultados eran obtenidos posteriormente de que cada centro hospitalario participante completaba sus 30 casos de la fase de aprendizaje. (36) En este reporte parcial, *Morton* concluye que el mapeo linfático y la disección del ganglio centinela, puede ser exitosamente aprendida y aplicada de una manera estandarizada con una alta precisión por los centros hospitalarios en todo el mundo, acercándose a una tasa del 97% de identificación del GC. (36) Un

equipo multidisciplinario (compuesto por cirugía oncológica, medicina nuclear y patología), y con una fase de aprendizaje completada de 30 o más casos consecutivos por centro hospitalario, son suficientes para tener la maestría en detección de ganglio centinela en melanoma cutáneo maligno. También concluye en dicho reporte que el mapeo linfático utilizando la doble técnica (azul + radiocoloide) es superior al mapeo linfático realizado únicamente con azul patente. (36) Existen múltiples reportes en los cuales se demuestra que el mapeo linfático para ganglio centinela en pacientes con melanoma maligno, es suficiente con azul patente, por lo que se puede disponer de este método de detección cuando no se cuenta en el centro hospitalario con un equipo de gammaprobe, o por algún motivo no se realizó al paciente una linfogammagrafía previa al acto quirúrgico. (45)

Con respecto a esto último, en nuestro reporte nosotros tuvimos una tasa de detección para ganglio centinela del 100%, ya que en los 15 casos se documentó su localización. Inicialmente, nosotros realizábamos el mapeo linfático con azul patente, ya que no contábamos con la gammasonda, posteriormente al contar con el gammaprobe, se empezó a utilizar el radiocoloide solo, actualmente, los últimos 8 casos tratados en el servicio se han realizado con la doble técnica.

Más recientemente, *Morton et al*, en su último reporte del *MSLT-1* en el 2005, nos muestra los resultados parciales de dicho estudio que se encuentra en Fase III, llevado a cabo en 18 centros hospitalarios en USA, Canadá, Europa y Australia, donde nuevamente nos reporta que el mapeo linfático y la disección del ganglio centinela es un procedimiento seguro, ya que presenta una tasa de identificación del GC superior al 95.3% global, presenta una tasa de falsos negativos de alrededor del 10.3% para los centros hospitalarios con menos de 25 casos tratados, y que disminuye esta tasa hasta el 5.2% posterior al completar 25 casos. (37) En nuestro estudio nosotros obtuvimos una tasa de falsos negativos del 13.6%, con 15 pacientes. En el *MSLT-1* se describe una morbilidad baja en el

sitio de la biopsia del ganglio centinela del 10.1%, incrementándose la tasa de complicaciones hasta un 37.2% en el sitio linfoportador al completarse la linfadenectomía radical. (37) Por nuestra parte, como centro hospitalario en fase de aprendizaje para validación en este procedimiento, a todos los pacientes después de realizarse la detección y biopsia del ganglio centinela, se completa la disección ganglionar del sitio linfoportador, teniendo una tasa de complicaciones en dicho sitio del 26.6%, muy en relación a lo reportado por *Morton*. Se menciona también, que después de los 30 casos de la fase de aprendizaje y otros 25 casos adicionales con mapeo linfático y disección del ganglio centinela, la precisión para la detección del GC continúa incrementándose de acuerdo a la experiencia del centro hospitalario; se recomienda también que este procedimiento, no deberá ser realizado por cirujanos que tratan pocos pacientes con melanoma cada año, ya que no cuentan con la experiencia requerida para dicho procedimiento. (37)

Los resultados finales en el uso terapéutico del Ganglio Centinela en el *MSLT-1* no estarán disponibles hasta el quinto y último análisis. Este dependerá de un largo seguimiento para más acontecimientos que determinen la supervivencia específica del melanoma en los brazos de tratamiento del estudio. (37)

Finalmente, en nuestro estudio, solo captamos 15 casos en 10 años, la mayoría de ellos correspondiendo a un Estadio Clínico IB; según *Salazar* en su reporte de la Experiencia de 8 años en el Manejo de la Enfermedad Locorreional del Melanoma en el Servicio de Tumores Mixtos, este Estadio Clínico corresponde al 10% de todos los casos vistos en el servicio, siendo el EC IIIC el más frecuente. Tal vez, esta sea una causa de porque pocos pacientes son candidatos al mapeo linfático y a la detección del ganglio centinela, ya que la mayor parte de los pacientes que son vistos en el servicio de Tumores Mixtos del Pabellón de Oncología del Hospital General de México, acuden con una enfermedad locorreionalmente avanzada. (8)

CONCLUSIONES

Aunque se trata de pocos casos, los consignados en nuestro estudio, la tendencia muestra una congruencia de los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura.

Los pacientes tratados en el Servicio de Tumores Mixtos a quienes se les realizó el mapeo linfático y la disección del ganglio centinela, cumplieron con los criterios de selección normados en la literatura; y en los 15 casos tratados, en todos los pacientes se localizó el ganglio centinela, por cualquiera de los métodos antes descritos.

Como ya lo había mencionado previamente, la mayoría de los casos tratados correspondieron al EC IB, que corresponde al 10% de todos los melanomas de nuestro servicio, de acuerdo con la serie reportada por *Salazar* en el 2006, siendo estadios locorregionalmente avanzados, lo que más atendemos en la Unidad, y de estos, el *EC IIIC* es el más frecuente.

El presente estudio deberá ser una base para continuar con la evaluación de este procedimiento, por el momento debemos completar los 30 casos requeridos en la fase aprendizaje para poder contar con la validación, y poder optar en los siguientes casos, únicamente con la disección del ganglio centinela sin la linfadenectomía de rutina, la cual solo se deberá realizar en caso de metástasis o micrometástasis, ya sea de primera instancia o en un segundo tiempo quirúrgico. Posteriormente, deberemos comparar nuestros resultados en forma global, con lo que se está realizando actualmente en el *MSLT-1*.

Nosotros creemos firmemente, que el mapeo linfático y la detección del ganglio centinela, en pacientes con melanoma maligno en extremidades y tronco que cumplan con los criterios de selección, es un procedimiento seguro, poco mórbido, y que cuenta con una gran base científica e intelectual, pero que

debe ser realizada por cirujanos capacitados en este tipo de procedimientos y que cuenten con un equipo multidisciplinario de estudio y apoyo, como ya lo había mencionado previamente, con un adecuado servicio de medicina nuclear y de inmuno-histopatología.

Actualmente, en el Hospital General de México y en nuestro pabellón de Oncología, contamos con la infraestructura necesaria para realizar el mapeo linfático y la detección del ganglio centinela (Gammaprobe, micrómetro e Inmunohistoquímica), además de contar con la experiencia quirúrgica para continuar realizando este procedimiento.

Tal vez las únicas limitantes están por parte de los pacientes, ya que la linfogammagrafía se realiza en medio privado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) De Vita TD, Hellman S, Rosenberg SA *et al.* *Cancer principles and Practice of Oncology*. 7th Edition 2005, Lippincott Williams & Wilkins.
- 2) Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S. *Cutaneous Melanoma*. Second Edition 1992, J.B. Lippincott Company.
- 3) Priario JC. *Historia del Melanoma Maligno en Uruguay*. Rev Med Uruguay 2005; 21: 255-268.
- 4) Davis NC: *William Norris, M.D.: A pioneer in the study of melanoma*. Med J Aust 1:52, 1980.
- 5) Melanoma of the skin in American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th Edition 2002. New York, NY. Springer, 209-220.
- 6) NCI, *National Cancer Institute, guidelines on cancer 2007*. www.cancer.gov
- 7) NCCN, *National Comprehensive Cancer Network, guidelines on cancer, 2007*. www.nccn.org
- 8) Salazar JA; *Experiencia de 8 años en el manejo de la enfermedad locorregional del melanoma cutáneo en tronco y extremidades en la Unidad de Tumores Mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General de México*; Tesis de Postgrado para obtener el título de especialista en cirugía oncológica, México, D.F. 2006.

- 9) Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS: *Systemic treatments for advanced Cutaneous melanoma*. *Oncology (Huntingt)* 9(11): 1149-58; discussion 1163-4, 1167-8, 1995.
- 10) Balch CM, Soong S, Roos MI, *et al*: *Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm)*. *Intergroup Melanoma Surgical Trial*. *Ann Surg Oncol* 7(2): 87-97, 2000.
- 11) Stanley PL, Desmond RA, Essner R; *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Melanoma Maligno Parte 1*. Edit. McGraw-Hill, 2003.
- 12) Stanley PL, Desmond RA, Essner R; *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Melanoma Maligno Parte 2*. Edit. McGraw-Hill, 2003.
- 13) Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ. *Lymphatic Mapping and Sentinel Node Analysis: Current Concepts and Applications*. *A Cancer Journal for Clinicians*. January 6, 2007; Lippincott Williams & Wilkins. 292-309.
- 14) Morton DL, Wen DR, Wong JH, *et al*. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early melanoma*. *Arch Surg* 1992; 127: 392-299.
- 15) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. *Lymphatic Mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398.
- 16) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer Statistics, 2007*. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(1): 43-66.
- 17) Desmond RA, Soong SJ. *Epidemiology of malignant melanoma*. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 1-29.

- 18) Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas. Compendio de Cáncer. Secretaría de Salud 2001. México.
- 19) Martínez SH. *El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma*. GAMO Vol. 4, Suplemento 2, 2005. 11-13.
- 20) Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. *CANCER MANAGEMENT: A multidisciplinary Approach*. 9th. Edition, 2005. CMP Healthcare Media. 531-561.
- 21) Lancaster HO. *Some Geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans*. Med J Aust 1956; 43: 1082.
- 22) Green A. *Sun exposure and the risk of melanoma*. Australas J dermatol 1984; 25: 99.
- 23) Armstrong BK, Kricger A. *How much melanoma is caused by the sun exposure?* Melanoma Res 1993; 3: 395.
- 24) Mansfield PF, Lee JE, Balch CM. *Cutaneous melanoma: current practice and surgical controversies*. Curr Probl Surg 1994; 31: 253.
- 25) Halpern AC, et al. *A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi*. J invest Dermatol 1993; 100: 346.
- 26) Blackwood M, Holmes R, Svnnevdt M, et al. *Multiple Primary melanomas revisited*. Cancer 2002; 94: 2248.
- 27) Lynch HT et al. *Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome*. J Med Genet 1978; 15: 352.

- 28) Clark WH Jr. et al. *Origin of Familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions "The B-K mole syndrome"*. Arch Dermatol 1978; 114: 732.
- 29) Masback A, Olsson H, Westerdahl J, et al. *Clinical and histological features of malignant melanoma in germline CDKN2A mutation families*. Melanoma Res 2002; 15: 549.
- 30) Veronesi U, Cascinelli N: *Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma*. Arch Surg 126 (4): 438-41, 1991
- 31) Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al.: *Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm*. N Engl J Med 318 (18): 1159-62, 1988.
- 32) Breslow A. *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg 1970; 172:902.
- 33) González BM. *Factores Pronósticos en Oncología*. Segunda Edición 2005, McGraw Hill/Interamericana.
- 34) Barrera FJL, Mohar BA; *Manual de procedimientos médicos del Instituto Nacional de Cancerología*. 1era. Edición 2005, Masson Doyma México.
- 35) Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al: *High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update*. Cancer J Sci Am 6 (Suppl 1): S11-4, 2000
- 36) Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. *Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma, a Multicenter Trial*. Annals of surgery, 1999 Vol 230, No. 4, 453-465.

- 37) Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. *Sentinel Node Biopsy For Early-Stage Melanoma, Accuracy and Morbidity in MSLT-1, an International Multicenter Trial*. *Annals of surgery* Vol 242, 3, Sep. 2005, 302-313.
- 38) Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al: *Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients*. *J Clin Oncol* 17 (3): 976-83, 1999.
- 39) Agarwala SS. *Eastern Cooperative Oncology Group: Phase III Randomized Adjuvant Study of High-Dose Interferon alfa-2b Therapy in Patients With Stage II or III Melanoma, ECOG-1697, Clinical trial, Active*.
- 40) Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. *J Clin Oncol* 14 (1): 7-17, 1996.
- 41) Liénard D, Eggermont AM, Koops HS, et al: *Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study*. *Melanoma Res* 9 (5): 491-502, 1999.
- 42) Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS: *Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma*. *Oncology (Huntingt)* 9 (11): 1149-58; discusión. 1163-4, 1167-8, 1995.
- 43) Barra MR, Padilla LR, Alfeiran RA, et al. *Primer consenso Nacional de expertos en Melanoma: Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma*. *GAMO* Vol. 4, Suplemento 2, 2005. 11-13.

- 44) Vidal-Sicart S. *Detección del ganglio centinela en el melanoma maligno: importancia de la localización del tumor primario*. Editorial. Cir Esp. 2005; 78(2):65-67.
- 45) Oliveira FRS, Monteiro SA, Hochman B, et al.: *Vital Dye is enough for inguinal sentinel Lymph node biopsy in melanoma patients*. Acta Cirúrgica Brasileira Vol 21 (1) 2006; 12-15.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

CASO: _____

*** FICHA DE IDENTIFICACION:**

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EXPEDIENTE: _____ TELEFONO: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

KARFNOSKY: _____ ECOG: _____

*** PADECIMIENTO:**

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____

TIEMPO DE EVOLUCION: _____

DIAGNOSTICO:

* CLINICO: _____

* HISTOPATOLOGICO: _____

* NIVELES GANGLIONARES: _____

* SITIO DE METASTASIS: _____

*** TIPO DE MANEJO REALIZADO:**

1) CIRUGIA:

* FECHA DE LA CIRUGIA: _____

* TIPO DE CIRUGIA: _____

* CIRUJANO: _____

* COMPLICACIONES: _____

* ESTADIFICACION INICIAL: T_____N_____M_____EC(_____)

2) GANGLIO CENTINELA: _____

* TECNECIO 99: _____ AZUL PATENTE: _____

* LECTURA SITIO PRIMARIO: _____

* LECTURA REGION LINFOPORTADORA: _____

* LECTURA GANGLIO CENTINELA EXVIVO: _____

* LECTURA OTROS GANGLIOS CENTINELAS: _____

3) CORRELACION HISTOPATOLOGICA (ETO): _____

*** MORBILIDAD RELACIONADA AL MANEJO QX:**

*** PATOLOGIA:**

* REPORTE HISTOPATOLOGICO DEFINITIVO: _____

* ESTADO GANGLIONAR: _____

* INMUNOHISTOQUIMICA: _____

*** OTROS TRATAMIENTOS:**

1) RADIOTERAPIA: _____

* DOSIS: _____

* FRACCIONES _____

* FECHA ÚLTIMA SESION: _____

* COMPLICACIONES: _____

2) QUIMIOTERAPIA:

* CICLOS: _____

* QUIMIOFARMACOS: _____

* FECHA ÚLTIMO CICLO: _____

* COMPLICACIONES: _____

*** MORTALIDAD**

* SOBREVIDA EN MESES POSTERIOR AL DIAGNOSTICO: _____

* MUERTE SECUNDARIA AL PADECIMIENTO: _____

* MUERTE SECUNDARIA A OTRAS CAUSAS: _____

* FECHA DE LA DEFUNCION: _____