

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

**“MANEJO DEL MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO Y APLICACIÓN DE LA BIOPSIA DEL
GANGLIO LINFÁTICO CENTINELA, EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. CRISTINO COYAC AGUILAR

TUTORES DE TESIS

DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS

DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ

MEXICO D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PRESENTA

DR. CRISTINO COYAC AGUILAR

MEDICO RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLOGICA

TUTORES DE TESIS

DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS

JEFE DE SERVICIO DE TUMORES MIXTOS

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE TUMORES MIXTOS

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS

TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

DRA ROSALVA BARRA MARTINEZ

JEFE DE ENSEÑANZA

	Índice	Página
I.	Resumen	1
II.	Antecedentes	3
III.	Introducción	3
	Marco conceptual y referencial	4
	Planteamiento problema	18
	Justificación	19
	Hipótesis	20
	Objetivos	20
IV.	Material y métodos	20
V.	Resultados	27
VI.	Discusión	38
VII.	Conclusiones	42
VIII.	Bibliografía	43
IX.	Anexos	49

Resumen

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue el evaluar la utilidad de realizar biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC) en pacientes con melanoma cutáneo como indicador de metástasis ganglionares regionales, en pacientes sin metástasis detectables clínica o radiológicamente.

Pacientes y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de 36 pacientes con melanoma cutáneo primario a los que se les había realizado mapeo linfático y biopsia del ganglio linfático centinela en el período comprendido Enero del 2006 y Mayo del 2010, donde se determinaron las características del tumor primario en base a espesor del tumor, ulceración, nivel de Clark, localización, sexo, y estado patológico del ganglio linfático centinela.

Resultados: En los 36 pacientes en quienes el mapeo linfático, la biopsia del ganglio linfático centinela fue exitosamente realizada, y fue positiva para metástasis por análisis convencional en 5 pacientes (14%) y 3 pacientes adicionales fueron positivos por análisis de inmunohistoquímica (8%) pero negativos en 28 pacientes (78%). Las características más significativas encontradas como factores de riesgo para metástasis ganglionares fue el nivel de Breslow del tumor primario, predominando las lesiones con valores entre 1 a 4mm, siendo el 87.5% en lesiones de 2 a 4mm, así como el estado de ulceración de la lesión, también se relacionó con el nivel de invasión de acuerdo a la escala de Clark, con mayor frecuencia en niveles III, IV y V. Otros factores encontrados fueron la localización axial de la lesión y el predominio de los tipos histológicos

acral lentiginoso y nodular en nuestra población, lo que difiere de lo reportado en la literatura.

Conclusión: El mapeo linfático y BGLC tiene una alta precisión en la estadificación de las regiones ganglionares en riesgo para metástasis regional en pacientes con melanoma primario e identifica a aquellos que pueden beneficiarse de linfadenectomía temprana. Además el estado patológico de la BGLC en estos pacientes con ganglios clínicamente negativos es el más importante factor pronóstico para recurrencia y sobrevida, además que en los pacientes con ganglios negativos se evita la realización de una linfadenectomía y con ello, la morbilidad que este procedimiento conlleva. La información de la BGLC es particularmente de ayuda en establecer la estratificación de criterios para terapia adyuvante y el futuro de ensayos clínicos.

Antecedentes

La incidencia de melanoma maligno cutáneo, la más importante neoplasia de la piel, está incrementando más rápidamente que cualquier otro cáncer que pudiera prevenirse, la cirugía es el principal tratamiento para el melanoma de cualquier sitio, el diagnóstico temprano combinado con apropiado manejo quirúrgico es actualmente el único tratamiento curativo, idealmente la cirugía debería proveer ambos; control local de la enfermedad y sobrevida a largo plazo sin deterioro funcional significativo o estético.(1)

La biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC) seguido por completa linfadenectomía en caso de ganglios positivos ha llegado a ser el procedimiento estándar de tratamiento y estadificación del melanoma maligno cutáneo. Diversas publicaciones han identificado el estado del ganglio linfático centinela como un fuerte factor pronóstico para sobrevida y recurrencia y la AJCC la incluye en el último sistema de estadificación para melanoma cutáneo.(2)

Nosotros hemos usado el mapeo linfático y la BGLC como una manera de identificar metástasis ganglionares regionales y determinar cuáles paciente requiere linfadenectomía y a su vez identificar cuáles pacientes son candidatos a tratamiento adyuvante con objeto de mejorar su sobrevida.

Introducción

El melanoma maligno cutáneo representa la neoplasia de piel más importante, siendo la sexta neoplasia más común en EUA entre adultos jóvenes. Con un importante incremento en su incidencia asociada a su vez con una alta mortalidad relacionada a la patología. (3)

La escisión quirúrgica es el método de tratamiento más importante para el melanoma. Aunque la resección usualmente controla la lesión primaria, el melanoma frecuentemente da metástasis a través de canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales. La estadificación precisa en el diagnóstico es importante para evaluar el pronóstico y determinar cuando el paciente es elegible para ensayos clínicos de terapia adyuvante. (4)

El examen clínico de los ganglios linfáticos regionales es frecuentemente impreciso, ya que desde un 20% de ganglios clínicamente negativos tienen metástasis; y 20% de los que son clínicamente positivos son patológicamente negativos. Información definitiva sobre el estado de los ganglios linfáticos regionales puede ser obtenida ya sea mediante una disección electiva de ganglios linfáticos regionales, o la realización de una biopsia de ganglio linfático centinela. (5)

Marco conceptual y referencial.

Para el 2010, las estimaciones actuales indican que uno de cada 50 personas en los EUA será diagnosticado con melanoma durante su vida, la incidencia de melanoma se ha más que triplicado en la población blanca de EUA, y se estima que aproximadamente 68,720 nuevos casos de melanoma invasivo serán diagnosticados en el 2009. (6)

En el mundo, la incidencia de melanoma está incrementando de 3 a 7% por año en personas de Europa. En Australia y Nueva Zelanda, las tasas de incidencia son las más altas en el mundo, casi duplicándose cada 10 años. En México en el 2001 se reportaron 1031 casos de melanoma, ocupando en hombres el 7mo lugar en frecuencia y en mujeres el lugar 14, con una mortalidad de 33.5% y una tasa de 0.4 por 100,000 habitantes, en contraste con la literatura mundial en México las mujeres son más propensas a presentar esta lesión con una relación de 1.6 a 1, con una media de edad de 54 años. (6)

A pesar del escrutinio y programas de detección temprana, las tasas de mortalidad de melanoma se han mantenido estables o continúan en aumento, en el mundo las tasas de supervivencia son más altas en países desarrollados que en países en vías de desarrollo. (7)(9)

Los factores de riesgo para melanoma incluyen; una historia familiar positiva para melanoma, melanoma previo, múltiples nevos atípicos, o nevos displásicos e inherentes mutaciones genéticas. En adiciones a los factores genéticos la exposición al sol también puede contribuir al desarrollo de melanoma, individuos con piel incapaz de broncearse y quemaduras de piel fácil al exponerse al sol, están en un mayor riesgo de desarrollar melanoma. (8)

Como con casi todas las neoplasias, los resultados del melanoma inicialmente depende del estadio de su presentación, y es conocido que aproximadamente el 80% de los pacientes pueden presentarse con enfermedad localizada, y el 10 al 15% con enfermedad regional, y hasta un 5% con enfermedad a distancia, en general el pronóstico es excelente para aquellos que se presentan con enfermedad localizada y tumores primarios menores de 1mm de espesor, logrando tasas de sobrevida de hasta 90% a 5 años, para pacientes con tumor primario de más de 1mm de espesor las tasas de sobrevida varían entre 50 y 90%. (10)

La probabilidad de involucro ganglionar regional incrementa con el aumento del espesor de la lesión, y aquellos pacientes que presentan involucro ganglionar su tasa de sobrevida pueden ir desde un 20 a 70%, dependiendo del tumor primario y de la carga tumoral ganglionar. La sobrevida a largo plazo de pacientes con enfermedad sistémica es menor al 10%, sin embargo algunos tienen un más indolente curso clínico que es distinto al resto de pacientes con enfermedad avanzada. (11)

La presentación clínica de los pacientes es con una lesión pigmentada sospechosa, el cual la clásica apariencia de un melanoma primario cutáneo es resumido por la nemotecnia de ABCD para asimetría, bordes irregulares, variación

del color y diámetro mayor de 6mm, por que los melanomas surgen de melanocitos, los melanomas clásicamente son distinguidos por su pigmentación, pueden tener tonos de marrón, negro, azul, rojo y blanco, sin embargo hay un amplio rango en su apariencia.

Algunos no tienen pigmento visible y aparecen como color piel y otros tienen solo un color rojo, cuando los melanomas tienen todas las características clásicas son fáciles para diagnosticar, sin embargo estos que pierden algunas características pueden ser difíciles de ser diagnosticados. (9)

Óptimamente debería realizarse una biopsia de la lesión sospechosa y la orientación de la biopsia siempre debería ser planeada con el tratamiento definitivo en mente. Una biopsia escisional con un margen de tejido normal de 1 a 2mm de piel es una técnica óptima para lesiones sospechosas de ser melanoma, una biopsia escisional debería ser realizada con la posibilidad de cirugía definitiva, como tal la incisión debería ser orientada a lo largo de las líneas de Langer de estrés sobre el tronco y longitudinalmente sobre las extremidades, tal incisión facilita el subsecuente cierre de una escisión local amplia y minimiza la necesidad de injertos de piel.

Para lesiones mayores, una biopsia incisional permite realizar el diagnóstico de melanoma, sin embargo una biopsia incisional puede no ser precisa para evaluar el espesor del tumor, si la porción más profunda del tumor no es muestreada, las biopsias por rasurado nunca son apropiadas. (12)

Después de que el diagnóstico de melanoma ha sido confirmado, una historia clínica y revisión dermatológica completa debe ser realizada, así como una especial atención al área locoregional y la región de drenaje de los ganglios linfáticos del melanoma establecido, así como los sitios posibles de enfermedad sistémica.

Subtipos de melanoma.

Clásicamente, cuatro patrones de crecimiento histológico son descritos para melanomas, todos tienen una fase de crecimiento radial previo a la fase de crecimiento vertical, excepto para melanomas de tipo nodular el cual tiene solo una fase de crecimiento vertical.

Melanoma de extensión superficial: el tipo más común en el mundo es el de extensión superficial, el cual representa alrededor del 70% de los melanomas cutáneos primarios, y es localizado típicamente en el tronco y extremidades, excepto sobre sitios acrales, es asociado con melanocitos atípicos en la epidermis, y es comúnmente asociado con exposición al sol.

Melanoma Nodular; el melanoma nodular carece de una fase de crecimiento radial, puede ser no pigmentado y comúnmente es diagnosticado cuando es relativamente de mayor espesor, estos llevan el peor pronóstico de los diferentes subtipos y representa alrededor del 20% de los melanomas cutáneos.

Melanoma acral lentiginoso: representa menos del 5% de los melanomas, son típicamente encontrados en sitios acrales y sobre superficies de mucosas, su etiología es independiente de la exposición solar, se asocian a una prolongada fase de crecimiento radial, sin embargo por su localización hace su diagnóstico difícil.

Melanoma lentigo maligno: este tipo de melanoma ocurre típicamente en personas ancianas, en piel crónicamente expuesta al sol, pueden desarrollar áreas de regresión de parte de la lesión, representan alrededor del 10 al 20% de los melanomas, tienen una extensa fase de crecimiento radial hasta antes de desarrollar invasión, son comúnmente diagnosticadas como lesiones delgadas, sin embargo puede ocurrir fase de crecimiento vertical. (13)

Estadificación clínica:

La estadificación clínica de los pacientes puede ser realizada después de micro-estadificación patológica e historia clínica y examen físico, incluyen examen del área loco-regional y de drenaje de los ganglios linfáticos y un examen completo de la piel, en concordancia con el sistema de estadificación de la AJCC. (14)

Tabla. Sistema de estadificación para melanoma cutáneo TNM (2010)

Clasificación T	Profundidad mm	Ulceración y mitosis
T1	<1mm	a; sin ulceración, mitosis <1/mm ² b; con ulceración o mitosis >1/mm ²
T2	1.01 a 2mm	a; con ulceración b; sin ulceración
T3	2.01 a 4mm	a; con ulceración b; sin ulceración
T4	>4mm	a; con ulceración b; sin ulceración
Clasificación N	# ganglios positivos	Estado ganglionar
N1	1	a; microscópico o b; macroscópico
N2	2 a 3	a; microscópico o b; macroscópico o c; mets satélites o en tránsito s/ GL +
N3	> 4 o mets satélites o en tránsito	C/ GL positivos
Clasificación M	Sitio	DHL sérica
M1a	Piel distante, TCS o ganglionar	Normal
M1b	Pulmonar	Normal
M1c	Otras vísceras Cualquier mets	Normal Elevada

Factores pronósticos

Tumor primario (T); los factores histopatológicos incorporados al sistema de estadificación TNM 2010 son espesor del tumor primario, la presencia de ulceración y el índice mitótico.

Profundidad del tumor; de acuerdo al sistema de estadificación del TNM el incremento en el espesor del tumor primario se correlaciona con un significativo peor pronóstico, con una disminución de la sobrevida a 10 años progresivamente de 96% con lesiones menores de 5mm a 50% con lesiones de más de 4mm de espesor. (15)

Ulceración; la ulceración es definida como la ausencia de un epitelio intacto sobre el melanoma. La ulceración es un importante factor pronóstico del tumor primario en la clasificación de la AJCC, observándose en pacientes con tumores ulcerados un peor pronóstico en comparación con aquellas lesiones de la misma profundidad pero sin ulceración.

Índice mitótico; el índice mitótico fue incorporado en el sistema de TNM de la AJCC de 2010, basándose en que fue el segundo más importante factor pronóstico en pacientes con melanoma localizado, que fue altamente significativo entre incremento del índice mitótico y disminución de la tasa de sobrevida, para aquellos con índice mitótico mayor de 1 mitosis/mm², por lo que el índice mitótico debe ser evaluado en todos los melanomas. (14)

El estado ganglionar de la zona linfoportadora a donde drena el tumor resulta el más importante predictor de sobrevida y recurrencia en pacientes con melanoma. Los predictores de metástasis ganglionares incluyen: la edad del paciente, y el grosor del tumor, ulceración, índice mitótico, patrón de drenaje ganglionar, y nivel de Clark. Sin embargo estos predictores de estado ganglionar no han remplazado a la resección quirúrgica y examen histopatológico de los ganglios regionales. Modalidades de imagen como ultrasonograma, imagen por resonancia magnética, y tomografía por emisión de positrones han facilitado la detección de metástasis a

distancia y pueden identificar ganglios regionales sospechosos, pero ellos no pueden identificar con precisión pequeñas metástasis en estos ganglios. Por lo tanto, la remoción y la realización de examen histológico de los ganglios linfáticos es considerado el más preciso método para evaluar la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos regionales. (16)

Manejo quirúrgico inicial de la lesión primaria.

El definitivo tratamiento quirúrgico para melanoma cutáneo primario es una escisión local amplia hasta la fascia profunda, el ancho recomendado de tejido normal alrededor de la lesión ha progresivamente disminuido como resultado de múltiples ensayos clínicos que han examinado el impacto de el margen quirúrgico sobre las tasas de recurrencia local, la profundidad de la lesión es un factor que determina el estadio y recomienda el margen de tejido normal para ser resecado. (17)

Para lesiones delgadas con menos de 2mm de profundidad el margen recomendado de tejido sano es de 1cm, y para aquellos melanomas con profundidad intermedia entre 2 y 4mm, los ensayos clínicos no han demostrado beneficio con márgenes de escisión mayores de 2cm, y para aquellas lesiones profundas, mayores de 4mm se recomienda una escisión con márgenes de 2cm de tejido sanos, resecciones de más de 2cm de margen libre no han demostrado disminución de la incidencia de recurrencia local y los resultados dependen de la presencia de enfermedad regional o a distancia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el ensayo no. 10 aleatorizó 612 pacientes con melanomas de 2mm o menos de profundidad para escisión con márgenes de 1cm vs 3 a 5cm, se dividieron en 2 subgrupos: Breslow menor de 1 vs 1-2mm, no hubo diferencias en tasas de sobrevida o recurrencias a distancia con un margen de 1cm vs 3 a 5cm, con un seguimiento de más de 15 años. No hubo recurrencias locales para los pacientes con márgenes de 1cm, por lo que la

escisión con márgenes de 1cm es considerada como un estándar para melanomas delgados. (18)

El ensayo quirúrgico del Intergroup Melanoma fue dirigido al cuestionamiento de los márgenes quirúrgicos en 740 pacientes con melanomas de profundidad intermedia de 1 a 4mm de espesor, se aleatorizaron a márgenes de 2 o 4cm, los pacientes se dividieron en grupos de por tumores de 1 a 2mm, 2 a 3mm y 3 a 4mm de profundidad, sitio anatómico y ulceración de la lesión, este estudio considera un margen de 2cm como adecuado para melanomas de 1 a 4mm de profundidad, y esto fue asociado con tasas de recurrencia local de menos del 1%. Análisis multivariado de los datos de este estudio soporta la pérdida de beneficio de márgenes más amplios de escisión para control local y solo identifica a la ulceración de el tumor y la localización en cabeza y cuello como significativo factor pronóstico negativo. (10)

Manejo de los ganglios regionales.

Melanomas delgados y en fase de crecimiento radial son comúnmente curados por escisión sola, sin embargo melanomas gruesos o con fase de crecimiento vertical pueden desarrollar potencial metastásico, por lo que el manejo inicial para tales lesiones incluye una evaluación para metástasis y consideración de opciones de tratamiento que pueden proveer control regional y control sistémico. El melanoma como muchos cánceres puede dar metástasis por vía linfática y hematológica. Usualmente la diseminación linfática se presenta de manera más temprana que la hematológica, y los hallazgos de metástasis linfáticas es asociada con más alto riesgo de enfermedad sistémica. (19)

Solo el 1% de los pacientes con lesiones menores de .75mm de espesor y 15% de estos con lesiones entre 1 y 2mm y 30% de estos con lesiones mayores de 2mm y menores de 4mm tendrán metástasis ganglionares. Como resultado la

linfadenectomía electiva ha expuesto a muchos pacientes a riesgos innecesarios y diversos ensayos randomizados no han mostrado que mejore la sobrevida.

La recomendación estándar fue realizar linfadenectomías electivas para melanomas de grosor intermedio (1 a 4mm); esto fue basado sobre hallazgos en melanomas delgados de menos de 1mm en los que fue muy poco probable las metástasis ganglionares, y por el contrario, los melanomas con espesor mayor de 4mm tuvieron mayor probabilidad de enfermedad ganglionar. Esto se basó en series clínicas retrospectivas en pacientes sometidos a linfadenectomías electivas en el tiempo de la escisión local amplia, quienes tuvieron mejor promedio de sobrevida que aquellos con sólo escisión local de la lesión. Sin embargo durante los 1980s, se incrementó la apreciación de que sólo alrededor del 15% de los pacientes a los que se les realizaba linfadenectomía electiva tenían ganglios positivos y un creciente número de pacientes con la morbilidad de la linfadenectomía sin clara evidencia de beneficio. (20)

La decisión de cuándo o no estadificar los ganglios regionales es basado sobre el riesgo de recurrencia. Para pacientes en quienes los ganglios regionales son clínicamente negativos y melanoma de bajo riesgo de recurrencia (EC IA sin regresión y sin índice mitótico mayor de 1/mm²), se recomienda omitir el mapeo linfático con biopsia del ganglio linfático centinela. (21,34)

Para pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos y un melanoma primario intermedio o con alto riesgo para metástasis a ganglios linfáticos, el mapeo con biopsia del ganglio linfático centinela es recomendado. Este grupo incluye a melanomas con más de 1mm de profundidad y aquéllos con características de alto riesgo (menor de 1mm de profundidad con ulceración, regresión, Clark IV o V, u obvias mitosis). (22)

La biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC) fue introducido como una alternativa menos invasiva que permite la evaluación del ganglio linfático centinela, es decir el primer ganglio o ganglios de drenaje del melanoma primario,

a lo largo de su vía linfática. La BGLC tiene mínimas complicaciones de riesgo comparado con la linfadenectomía estándar. Morton et al. Demostraron una fase de aprendizaje de 30 casos para la realización del procedimiento, cuando la BGLC es realizada adecuadamente y este no se encuentra involucrado con tumor, la probabilidad que una linfadenectomía estándar pudiera demostrar enfermedad metastásica es menor del 5%, en muchos estudios en centros con gran volumen de pacientes. Esta técnica ha sido verificada y ahora es ampliamente aceptada como una herramienta de estadificación no solo para melanoma, también para cáncer de mama. (23)

Biopsia del ganglio linfático centinela.

El conocimiento del estado de los ganglios linfáticos regionales es importante para el pronóstico; para determinar la indicación precisa de la terapia adyuvante y para seleccionar candidatos para ensayos clínicos.

El mapeo linfático se basa en el concepto de que los sitios de melanoma cutáneo tienen patrones específicos de extensión linfática y que uno o más ganglios son los primeros para ser involucrados con enfermedad metastásica. Si el ganglio centinela no está involucrado, la región entera debería estar libre de tumor, así el mapeo linfático con BGLC permite la identificación de pacientes con ganglios positivos y evita la linfadenectomía en éstos sin involucro ganglionar. La disección ganglionar se realiza en pacientes con involucro tumoral del ganglio centinela, y la disección puede ser restringida para aquellos que tienen más probabilidad de beneficiarse. (24)

El mapeo linfático es particularmente usado para identificar los ganglios linfáticos apropiados de drenaje de los sitios primarios cerca de la línea media; de múltiples regiones cuando solo uno tiene sospecha; y localizaciones atípicas o en tránsito tales como ganglios poplíteos con lesiones en la extremidad inferior. Aunque la

BGLC técnicamente puede identificar micrometástasis muy tempranas, incluyendo células tumorales aisladas la cual es controversial con respecto al pronóstico. (25)

El primer ensayo multicéntrico de linfadenectomía selectiva (MSLT-1) randomizó 1347 pacientes con melanomas de espesor intermedio (1.2 a 3.5mm) para el grupo primario. Se realizó escisión local amplia más observación y linfadenectomía si fue clínicamente detectable la recurrencia ganglionar; o escisión de la lesión más BGLC, con linfadenectomía si hubo metástasis. En un seguimiento de 60 meses, los hallazgos en el grupo de estudio primario confirmaron el rol de BGLC como una herramienta pronóstica, aunque no se ha demostrado un beneficio en supervivencia para la población global de estudio. (26)

La BGLC usando linfocentellografía permite la identificación de ganglios afectados que podrían no ser rutinariamente evaluados durante una disección electiva tal como una metástasis en tránsito. La linfocentellografía es esencial especialmente para BGLC para melanomas de cabeza y cuello que son técnicamente más complejos y menos predecibles el drenaje linfático en esta región, resultando en menores tasas de falsos negativos.

La tasa de precisión en la identificación y evaluación patológica de GLC tiene un rango de 75 a 100% en pacientes con enfermedad clínicamente negativa. El uso de colorante azul solo identificó un 85% de los pacientes, sin embargo, la subsecuente adición preoperatoria de linfocentellografía con Tecnecio-99, así como el uso de una gamma sonda para mapeo linfático intraoperatorio, han incrementado la precisión de la identificación del GLC hasta más del 96%. (27)

La BGLC ha reemplazado a la disección ganglionar selectiva en pacientes con ganglios clínicamente negativos. Esta técnica provee la misma información y evita la morbilidad asociada con una linfadenectomía innecesaria.

Proceso del GLC para análisis histopatológico.

El análisis histopatológico estándar del GLC, incluye tinción con H y E, y estudios de inmunohistoquímica con anticuerpos S-100, HMB-45, o MART-1. El éxito del análisis histopatológico depende en parte del correcto procesamiento del espécimen. (28)

Selección del paciente.

La BGLC ha llegado a ser la técnica estándar para el manejo de pacientes con melanoma cutáneo en quienes hay un substancial riesgo de metástasis a ganglios linfáticos regionales. (29,37)

Las indicaciones para BGLC han variado, pero muchos autores sugieren los siguientes:

1. BGLC está indicado para tumores de menos de 1mm de espesor, con ciertos factores de riesgo (ulceración, Clark IV o V, datos de regresión, tasa mitótica mayor de 1 por 10 campos de alto poder)
2. Tumores de más de 1mm de espesor.
3. Tumores de más de 4mm de espesor, con ganglios clínicamente negativos, la BGLC puede proveer de importante información pronostica. (30,36)

Manejo de BGLC positivo.

La terapia para pacientes con un BGLC positivo es la disección completa de toda la región ganglionar involucrada, por el riesgo de involucro de los ganglios restantes en la región linfoportadora. (31,33)

La biopsia del ganglio linfático centinela es una técnica precisa y un procedimiento de estadificación mínimamente invasivo, que provee importantes datos pronósticos para ambos el paciente y el médico. En este momento, el promedio de

sobrevida parece ser equivalente, sin embargo la tasa de sobrevida libre de enfermedad es significativamente mayor en los pacientes con BGLC positiva que sufrieron linfadenectomía inmediata. La BGLC ofrece un futuro promisorio en la estadificación de los ganglios linfáticos y podría mejorar el manejo de los pacientes con melanoma. (35) Aunque la BGLC ha sido ampliamente aceptada como una técnica mínimamente invasiva de estadificación de los ganglios regionales, su uso en pacientes con melanoma cutáneo continúa en juicio. El futuro de la BGLC es promisorio si los ensayos prospectivos multicéntricos confirman un beneficio para la BGLC en comparación con la observación. (31,32)

Tratamiento adyuvante

En los pasados 30 años, numerosas técnicas han sido evaluadas en un esfuerzo para reducir las tasas de recurrencias en pacientes de alto riesgo, incluyendo quimioterapia adyuvante con agentes tales como dacarbazina; vacunas de bacillus de Calmette-Guerin (BCG), corynebacterium parvum, o levamisol y agentes hormonales como acetato de megestrol. A pesar de resultados promisorios iniciales, ninguno de estos agentes usados solos o en combinación proveen beneficio cuando se comparan a solo observación, placebo u otro ensayo clínico. Los más alentadores resultados han sido reportados con interferón alfa (IFNa) el cual ha llegado a ser el estándar de tratamiento para pacientes con melanoma cutáneo con ganglios positivos resecados (EC III), y debería ser considerado para pacientes con ganglios negativos en quienes el riesgo de recurrencia estimado sea de un 30 a 40% o más (EC IIB y II). (38,39)

Estudios clínicos con IFNa han mostrado modesta actividad antitumoral en pacientes con melanoma metastásico. Esto lleva a series de ensayos clínicos que examinan el rol adyuvante del IFNa en pacientes con melanoma resecado de alto riesgo. Estos ensayos clínicos usan diferentes dosis y esquemas, sin embargo el esquema óptimo no ha sido establecido.

Baja e intermedia dosis de interferón.

En el primer ensayo mayor randomizado conducido por la WHO, no hubo mejoría significativa en el promedio de sobrevida (35% para el grupo de interferón y 37% para el grupo de observación). En el ensayo del grupo francés después de una media de seguimiento de 5 años, interferón como tratamiento adyuvante mostró un significativo beneficio en sobrevida libre de recaída y también una tendencia en incremento en el promedio de sobrevida. En otros ensayos prospectivos, el interferón adyuvante prolongó la sobrevida libre de enfermedad para todos los pacientes en una media de seguimiento de 41 meses. (39)

Otros 2 ensayos clínicos randomizados (EORTC 18952 y AIM HIGH) compararon interferón adyuvante con observación sola en pacientes con melanoma EC IIB y III, observándose que baja dosis de interferón no mejora el promedio de sobrevida o la sobrevida libre de enfermedad, y no presenta mejoría significativa en sobrevida libre de progresión fue reportado en dosis intermedia de interferón en el estudio EORTC. (40)

Altas dosis de interferón.

Altas dosis de interferón ha sido analizado en 3 ensayos clínicos randomizados, comparando altas dosis de interferón vs observación en pacientes con melanoma EC IIB y III. En una media de seguimiento de 6.9 años, una significativa mejoría estadística en sobrevida fue demostrado en el grupo de interferón. Sin embargo a 12 años de seguimiento, no hubo mejoría significativa entre los 2 grupos, aún cuando hay significativo beneficio en sobrevida libre de recaída. Los resultados de un gran ensayo ECOG 1690 también mostraron una ventaja en sobrevida libre de recaída, pero sin ventajas en promedio de sobrevida para altas dosis de interferón.

El protocolo EORTC 18991 aleatorizó 1256 pacientes con estadio III de melanoma que ha sido completamente resecaado para observación o tratamiento con interferón pegilado alfa a 5 años; 4 años de sobrevida libre de recaída fue

significativamente mejor en el grupo de interferón comparado con el grupo de observación (45%vs 38%). No hubo efecto significativo de de interferón pegilado en promedio de sobrevida. (41)

Enfermedad metastásica a distancia.

El tratamiento para melanoma metastásico EC IV depende de que la enfermedad esté limitada (resecable) o diseminada (no resecable). Los ensayos clínicos son la opción de tratamiento preferida para pacientes con enfermedad metastásica a distancia.

Si la resección es factible, es la indicación para enfermedad a distancia limitada, y el paciente puede ser candidato a tratamiento adyuvante en algún ensayo clínico. El tratamiento recomendado es interferón alfa. Alternativamente la enfermedad metastásica limitada puede ser tratada con terapia sistémica en el contexto de un ensayo clínico o como un estándar. (43)

La enfermedad diseminada puede ser tratada en base a la existencia o no de metástasis cerebrales y las opciones pueden incluir: ensayos clínicos, dacarbacina, temozolamida o altas dosis de interleucina 2. Combinaciones de quimioterapia o bioquimioterapia; quimioterapia con base en paclitaxel. (42)

En adición a terapia sistémica, la cirugía o radioterapia pueden ser consideradas para paliación y manejo de los síntomas, tal como sangrado gastrointestinal u obstrucción, ulceración de metástasis a tejidos blandos o adenopatía macroscópica.

Planteamiento del Problema.

Uno de 5 pacientes con melanoma de espesor intermedio tiene metástasis en los ganglios linfáticos regionales, estos pequeños focos de tumor son raramente detectables por examen clínico o radiológico. Previo a la biopsia del ganglio linfático centinela, hubo 2 alternativas de manejo, ninguno de los cuales fue

satisfactorio. La disección electiva inmediata de ganglios linfáticos regionales, la cual expone a todos los pacientes a morbilidad pero podría solo beneficiar el 20% de pacientes con metástasis regionales y observación después de escisión de la lesión primaria, que comúnmente demoraba el tratamiento regional hasta que las metástasis eran clínicamente detectables, como el uso de biopsia de ganglio linfático centinela predice el estado ganglionar regional y solo los pacientes con metástasis detectable necesitan inmediata disección de ganglios linfáticos regionales y aquellos con ganglio centinela negativo no requieren cirugía adicional. Con lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿La biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanoma maligno cutáneo de grosor intermedio es útil para la detección de metástasis regionales, en pacientes con ganglios clínicamente o radiológicamente negativos?

Justificación

A pesar del subregistro que existe en nuestro país, la incidencia de melanoma maligno cutáneo se ha visto incrementada al igual que lo reportado mundialmente en relación con las tasas de incidencia previamente mostradas, y el Servicio de Oncología del Hospital General de México, siendo una unidad de referencia nacional, cuenta con un amplio grupo de pacientes que acuden para diagnóstico y tratamiento.

Al conocer que el estado ganglionar es el principal factor pronóstico adverso en este tipo de pacientes, y conociendo que sólo un 20% de los pacientes con melanoma de grosor intermedio tendrán metástasis ganglionares, se ha buscado la opción de disminuir la morbilidad y el sobretratamiento del 80% restante de los pacientes, y aquéllos en los que se demuestre afección ganglionar serán los candidatos idóneos para tratamiento electivo ganglionar y posterior adyuvancia con la intención de mejorar su pronóstico y sobrevida libre de enfermedad.

Hipótesis.

La realización de biopsia de ganglio linfático Centinela, en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo sin datos clínicos de metástasis ganglionares que se presentan en la Unidad de Oncología del HGM, resulta ser eficaz para conocer el estado histopatológico de la enfermedad y determinar la necesidad de linfadenectomía terapéutica.

Objetivos del estudio:

Objetivo general:

Evaluar la utilidad de la realización de biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo de grosor intermedio como indicador de metástasis a ganglios linfáticos regionales, en pacientes sin ganglios detectables clínica o radiológicamente, y determinar así la necesidad de linfadenectomía terapéutica.

Objetivos específicos y/o particulares:

1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de la biopsia del ganglio centinela como indicador de metástasis ganglionares en pacientes con melanoma maligno cutáneo.
2. Conocer los falsos negativos posibles de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con melanoma maligno cutáneo.

Material y métodos

Tipo y diseño del estudio.

El estudio es de tipo retrospectivo, transversal, y descriptivo.

Población y tamaño de la muestra

El estudio se realizó en el Hospital General de México, en el Servicio de Oncología, se incluyeron a los pacientes adultos que se presentaron con una lesión en piel, con diagnóstico histopatológico concluyente de melanoma cutáneo de tronco y extremidades, sin evidencia de metástasis ganglionares regionales, para estadificación ganglionar por medio de biopsia de ganglio centinela, de enero de 2006 a mayo de 2010.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 16 años

Diagnóstico histopatológico de melanoma maligno de tronco y extremidades

Sin evidencia de clínica de metástasis sistémicas

Sin evidencia clínica de metástasis ganglionares

Tumor primario con más de 1mm de espesor

Tumor primario con menos de 1mm de espesor pero con:

Nivel de Clark IV-V o tumor primario con datos de regresión o ulceración

Pacientes con expediente completo

Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 16 años.

Pacientes embarazadas

Sin diagnóstico histopatológico de melanoma maligno

Pacientes con Melanoma de Cabeza y Cuello

Pacientes con Melanoma de mucosas

Con evidencia de metástasis sistémicas o regionales

Tumor menor 1mm de espesor y sin datos de ulceración, regresión o nivel de Clark menor de IV.

Criterios de eliminación

Pacientes que fueron tratados en otra unidad hospitalaria

Pacientes que fallecieron por otra causa diferente al diagnóstico

Pacientes que rehusaron el procedimiento

Estado general no apto para cirugía

Especificación de variables.

VARIABLE	CATEGORIZACION
BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA	DEPENDIENTE
BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA	DEPENDIENTE
MELANOMA CUTANEO	INDEPENDIENTE

Escala de medición de variables.

VARIABLE	MEDICION
BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA	POSITIVO
BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA	NEGATIVO
MELANOMA MALIGNO	PRESENTE

Conceptualización de las variables.

Variable independiente:

Paciente con diagnóstico de melanoma cutáneo sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Variable dependiente:

Biopsia de ganglio centinela positivo.

Presencia de células malignas en el estudio histopatológico del ganglio centinela con técnica de hematoxilina y eosina, o evidencia por estudios de marcadores de inmunohistoquímica, como S-100, HMB-45, MART-1, o Melan –A.

Biopsia de ganglio centinela negativo.

Sin evidencia de células malignas en el estudio histopatológico del ganglio centinela con técnica de hematoxilina y eosina, y negativo para estudios de marcadores de inmunohistoquímica, como S-100, HMB-45, MART-1, o Melan – A.

Determinaciones clínicas.

Edad: años cumplidos

Sexo: Se registro masculino o femenino.

Espesor de la lesión: de acuerdo a valores de Breslow

Nivel de invasión: de acuerdo al nivel de Clark

Estado de ulceración: se registro si / no

Localización del tumor: de acuerdo a sitio anatómico corporal

Tipo histológico: clasificación de la OMS

Sitio del ganglio centinela: de acuerdo a región ganglionar

Cantidad de ganglios centinelas resecados: expresado en número

Cantidad de ganglios centinelas positivos: expresado en número

Procedimiento:

La linfocentellografía es realizada con Tecnecio 99, un sulfuro coloide sin filtrar que tiene un corto tiempo de tránsito y es óptimo para ser administrado un día previo; en contraste el radio coloide filtrado migra más rápidamente y es usado para procedimientos en el mismo día. El procedimiento se realiza con administración intradérmica de hasta 0.5mci del radiofármaco en cuatro cuadrantes del tumor primario; una cámara de centellografía es usada para documentar los patrones de drenaje de la lesión primaria, a través de los linfáticos dérmicos hacia los ganglios linfáticos regionales. Los ganglios centinelas pueden ser identificados 1 a 30min después de la infiltración, después de 4 horas no pueden ser diferenciados de los ganglios no centinelas.

La localización intraoperatoria del ganglio centinela es por infiltración intradérmica de 1-2ml de azul de isosulfán, inyectado en el sitio de la lesión primaria. Si la lesión ha sido resecada, el azul es inyectado en ambos lados del sitio de la cicatriz quirúrgica, el azul entra a los linfáticos subdérmicos y pasa a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales que drenan las áreas particulares de la piel. El ganglio centinela es identificado por identificación visual del color azul y por una gama sonda que mide el alto nivel de radioactividad.

Se identificará el ganglio centinela en todos los pacientes que cumplan criterios de este estudio y se analizará de acuerdo a estudios de histopatología e inmunohistoquímica, para determinar el estado ganglionar regional como positivo

o negativo y determinar la necesidad de una linfadenectomía regional terapéutica como el beneficio de recibir tratamiento adyuvante.

Se revisaron retrospectivamente todos los expedientes médicos de pacientes en quienes se realizó biopsia del ganglio centinela durante el período de tiempo establecido en el estudio. Así mismo, se analizó la evolución del mismo y los tratamientos que fueron prescritos, además de analizar aquellas características clínicas que pueden ser determinantes para ser considerados como factores pronósticos favorables o desfavorables. Todos estos datos se capturaron en una hoja de recolección de información.

Cronograma de actividades.

PUNTO	Marzo 2010	Abril mayo 2010	Junio – julio 2010
Revisión Bibliográfica	X		
Protocolo de Investigación.		X	
Captación de pacientes.			X
Captación de la información.			X
Vaciado de la información en sabana.			X
Procesado de la información.			X

Análisis de los resultados.			X
Conclusiones.			X
Entrega de Tesis.			X

Análisis estadístico.

Los datos se organizaron a través de medidas de tendencia central (moda, media y mediana)

Metodología estadística que se empleo en el proyecto.

Se realizó el análisis estadístico de acuerdo al programa SPSS17 y medidas de tendencia central, en la que se determinaron tasas, porcentajes, tendencias; de las cuales se presentan los resultados en gráficos a través del paquete Excel.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Se encuentra dentro de las normas de la declaración de Helsinki modificada en Tokio en 1974; La Ley general de Salud, y los capítulos de investigación de la UNAM.

Resultados

Durante el período comprendido de 01 de enero de 2006 a mayo de 2010, 36 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo, se les realizó mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el Servicio de Oncología del Hospital General de México. Estos procedimientos son parte de las guías de tratamiento actuales en esta Unidad hospitalaria. A todos los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo se les realiza este procedimiento si cumplen con los criterios de inclusión y principalmente si el paciente se presenta sin evidencia clínica de metástasis de melanoma en los ganglios regionales y en sitios a distancia, determinados mediante el estudio clínico o de extensión del paciente.

Diversos factores pronósticos conocidos para el paciente y los relacionados al tumor primario, (edad, sexo, profundidad del tumor, nivel de Clark, localización y presencia de ulceración) tanto como el estado patológico del ganglio centinela se documentaron para cada paciente.

Características de los pacientes

A un total de 36 pacientes se les realizó exitosamente mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela. Análisis adicional con respecto a factores pronósticos y sobrevida se les realizó al 100% de la muestra, en quienes el valor del espesor de la lesión primaria era conocido.

De acuerdo al género, se encontró una diferencia significativa entre ellos, con una mayor predisposición en el género femenino (en contraparte con lo reportado en la literatura mundial) que correspondió al 72% de los pacientes (26pac.), el resto de los pacientes correspondió a masculinos en un 28% (10pac.).

La edad de los pacientes oscilo entre los 17 y 82 años, con un promedio de edad de 54 años y una mediana de 49 años, no hubo diferencia significativa en los grupos de edad entre géneros cuando estos se compararon por décadas en la vida, pero se vio una mayor predisposición en el género femenino de presentación en una edad más temprana de la vida.

Tabla 1. Características de los pacientes de acuerdo a edad y sexo

Características	No. De pacientes	Porcentaje
Genero		
Masculino	10	28%
Femenino	26	72%
Edad		
Media	54 años	
Rango	17-82 años	
Menor 30	5	14%
31-50	7	19%
51-70	18	50%
Mayor de 70	6	17%

Se realizo una evaluación correspondiente a la región anatómica de presentación de la lesión primaria, observándose una mayor predisposición de presentación en las extremidades inferiores con una frecuencia de 21 pacientes correspondientes al 58%, y en orden decreciente fue seguido por las regiones de extremidades superiores, tórax y en último lugar la región abdominal con porcentajes de 19%, 17% y 6%, respectivamente.

El tipo histológico del tumor primario también fue evaluado y en relación a la literatura mundial existe discrepancia con una mayor predisposición en el estudio

realizado del melanoma de tipo acral lentiginoso el cual represento el 44% de la muestra (16pac.), y en segundo lugar sin diferencia significativa se encuentra el tipo nodular el cual representa el 42% de la muestra (15pac.), y con una diferencia proporcional se encuentran los tipos histológicos de extensión superficial y lentigo maligno con solo un 11% y 3% de las lesiones primarias.

Tabla 2. Características de los pacientes de acuerdo a sitio del tumor primario y tipo histológico.

Característica	No. pacientes	Porcentaje
Sitio del tumor primario		
Abdomen	2	6%
Extremidad Sup.	7	19%
Extremidad Inf.	21	58%
Tórax	6	17%
Tipo histológico		
Nodular	15	42%
Extensión Sup.	4	11%
Lentigo maligno	1	3%
Acral lentiginoso	16	44%

Con respecto a la lesión primaria se realizo la evaluación de las lesiones que se presentaban ulceradas y aquellas que mantenían su integridad, encontrándose que un 58% de los pacientes (21) no presentaron ulceración y el resto 42% de los mismos (15) se encontraban con datos de ulceración de la lesión primaria.

Tabla 3. Características de los pacientes de acuerdo al estado de ulceración de la lesión primaria.

Ulceración	No. pacientes	Porcentaje
Si	15	42%
No	21	58%
Total	36	100%

Se analizo el nivel de infiltración de la neoplasia de acuerdo a la clasificación de Clark, encontrándose los siguientes datos; los pacientes se presentaron en un mayor porcentaje en niveles IV (14pac.) y III (10Pac.), representados con un 39% y 28%, el resto de los mismos fue en relación a Clark I (5%), II (17%) y V correspondió a (11%).

Tabla 4. Características de los pacientes e acuerdo al nivel de Clark y grosor de la lesión primaria.

Característica	No. pacientes	Porcentaje
Nivel de Clark		
I	2	5%
II	6	17%
III	10	28%
IV	14	39%
V	4	11%
Nivel de Breslow		
<1mm	4	12%
I a 2mm	14	44%
2 a 4mm	10	31%
>4mm	4	13%

Se valoro el espesor de la lesión primaria en relación a la escala de Breslow de los cuales solo se realizo en 32 (89% de la muestra) pacientes, con la siguiente distribución; se encontró un promedio de presentación de las lesiones de 2.20mm de grosor y de acuerdo a la distribución por grupos en relación al TNM fue de la siguiente manera; para aquellos con grosor de la lesión menor de 1mm fueron 4 pacientes (12%), con grosor de 1 a 2mm 16 pacientes (44%), grosor de 2 a 4mm 10 pacientes con un 31%, y por ultimo aquellos con un grosor mayor de 4mm que correspondió a 4 pacientes con un 13%, predominando el grupo de espesor intermedio entre 1 y 4mm de grosor de la lesión en un 75% del total de la muestra. no fue posible la valoración del Breslow en 4 pacientes (11%) del total de la muestra por haber sido operados de la lesión primaria fuera de la unidad y no siendo valorable el nivel de grosor de la lesión primaria.

Distribución de las regiones ganglionares mapeadas.

36 bases de regiones ganglionares fueron estudiadas en los 36 pacientes, no se encontró en ningún paciente un segundo o tercer sitio de drenaje regional ganglionar secundarios, por lo que no hubo ningún paciente al que se le realizara evaluación sincrónica del sitio de drenaje, y la distribución de los mismos correspondió de la siguiente manera; 23 regiones ganglionares inguinales que corresponde al 64%, y 13 regiones ganglionares axilares correspondiendo al 36% de la muestra, no se encontraron regiones ganglionares de drenaje en el sitio cervical lo que corresponde a un 0%, así como no hubo diferencias respecto al lado derecho o izquierdo de la región ganglionar evaluada.

Tabla 5. Distribución de las regiones ganglionares mapeadas por biopsia del GLC.

Región	No. Pacientes	Positivos	Negativos
Axilar	13(36%)	3(8%)	10(28%)
Inguinal	23(64%)	5(14%)	18(50%)
Total:	36 (100%)	8(22%)	28(78%)

Índice de identificación del ganglio linfático Centinela.

Al menos un ganglio Centinela fue identificado en 36 pacientes que corresponde al 100% de la muestra, de las regiones ganglionares muestreadas, el promedio de ganglios linfáticos centinelas cosechados en una región ganglionar es de 2.44. Estos datos fueron evaluados respecto a la concentración del radiofármaco encontrado en el ganglio centinela cosechado, como de la concentración del colorante de azul patente en el mismo.

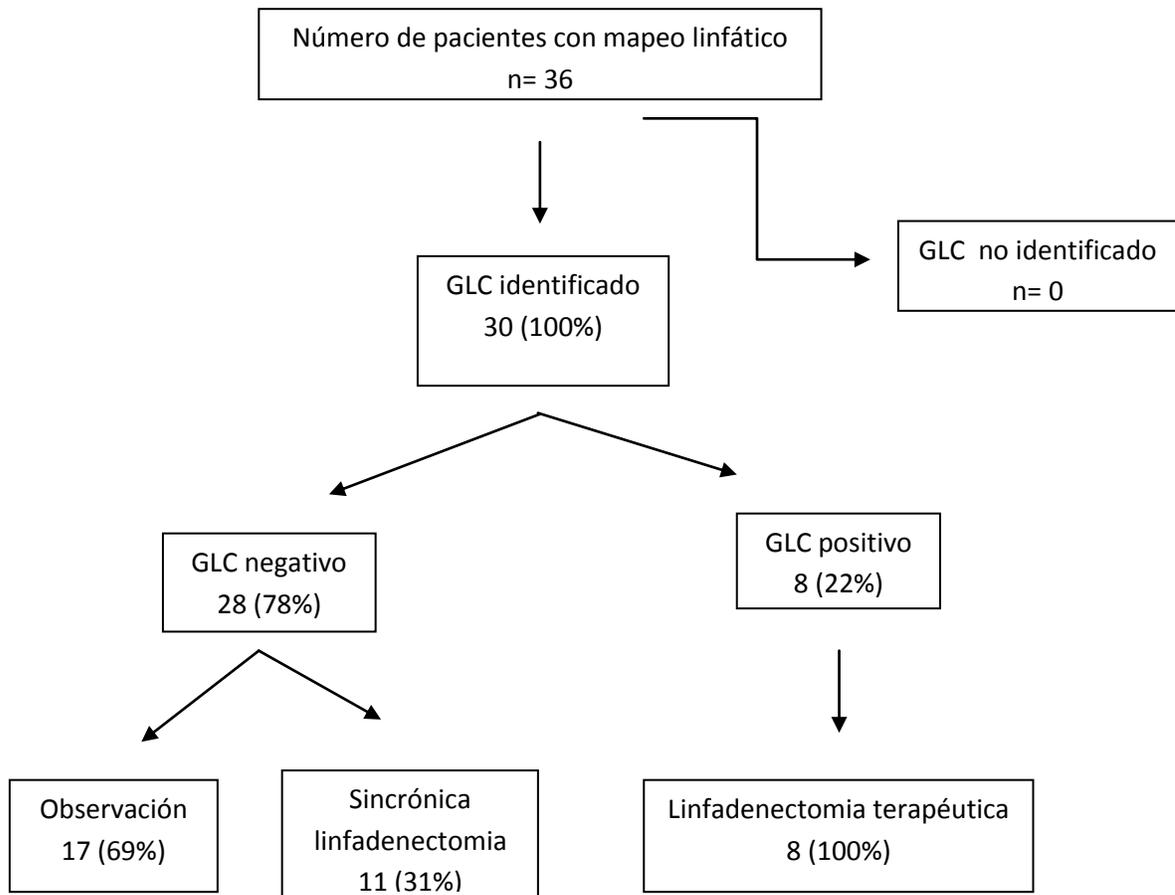
Tabla 6. Numero de ganglios centinelas cosechados en relación a la región ganglionar.

No. de ganglios centinelas cosechados.	No. De pacientes	Porcentaje
1	15	41%
2 a 3	6	17%
Más de 3	15	42%
Total:	36	100%

Estado histológico del ganglio linfático centinela.

Por análisis histológico habitual por H y E, los ganglios linfáticos centinelas fueron evaluados y se identificó a 5 pacientes que se consideraron positivos que corresponde a un 14% de la muestra de los 36 regiones ganglionares evaluadas, agregándose 3 pacientes a los cuales se les realizó estudio de inmunohistoquímica por presentar datos sospechosos en el estudio por hematoxilina y eosina que correspondió a un 8% de la muestra, de estos el 100% de los pacientes con ganglios centinela positivos se les realizó linfadenectomía terapéutica de la región ganglionar afectada.

Fig.1 manejo de los pacientes elegibles para mapeo linfático y biopsia del GLC, datos representados en número de pacientes en cada grupo.



28 pacientes (78%) que se les realizó exitoso mapeo y biopsia del ganglio linfático centinela tuvo un negativo GLC. Como parte de nuestra reciente experiencia con el mapeo linfático, 11 pacientes (31%) de la muestra total se les realizó linfadenectomía regional planeada sincrónica después de una biopsia de ganglio linfático centinela negativo, en ningún paciente se demostró evidencia de metástasis ganglionares en un ganglio no centinela, lo que corresponde a un 100% de valor predictivo negativo.

Tabla 7. Método de estudio histopatológico del ganglio linfático centinela y resultado del mismo.

Tipo de estudio histológico	No. De muestras	Positivos	Negativos
H y E	36	5	29
Inmunohistoquímica	12	3	9

Análisis histológico de los especímenes de linfadenectomias después de una biopsia positiva de ganglio linfático centinela

Un total de 8 linfadenectomias fueron realizadas en pacientes que tuvieron al menos un ganglio linfático centinela positivo, no futura evidencia de enfermedad ganglionar fue detectada en 6 de los 8 especímenes de los pacientes que se les realizó linfadenectomía (75%). En los 2 especímenes adicionales (25%) se encontró metástasis adicional positiva en 2 y 5 ganglios linfáticos no centinelas respectivamente.

Tabla 8. Linfadenectomias en pacientes con GLC positivo y estado histológico de los ganglios no centinelas

GL no centinela positivos	No. pacientes	Porcentaje
Si	2	25%
No	6	75%
Total:	8	100%

Características de los pacientes con ganglio linfático centinela positivo.

Se realizó una evolución de las características clínicas y patológicas del tumor primario de los pacientes que se encontraron con ganglio linfático centinela positivo para enfermedad metastásica, observando lo siguiente:

En relación a los grupos de edad no hubo diferencia con respecto a aquellos que tenían ganglio linfático centinela negativo, presentándose con un promedio de edad de 57 años un rango de edad que iba desde los 31 a 80 años, en relación al género hubo una predominancia del sexo femenino de igual manera como se había visto en la muestra completa de pacientes que va del 75% para mujeres y 25% para el sexo masculino. En cuanto a la distribución anatómica de las lesiones, éstas se presentaron con mayor frecuencia en el tronco, las cuales correspondieron al 50% de los pacientes. En lo que respecta a las variantes de presentación, hubo una mayor predominancia de los tipos histológicos nodular y acral lentiginoso con un 50% de cada uno, sin evidencia de otro tipo histológico.

Con respecto al nivel de Clark y Breslow, se encontró un predominio importante de pacientes con niveles de Clark IV y V con un porcentaje de 75% y 12% para cada uno de ellos, y en lo referente al nivel de Breslow se encontró de la siguiente manera: en vista de que solo en un 89% de los pacientes incluidos en esta muestra se les había realizado la medición del nivel de grosor de la lesión, los resultados en los pacientes con BGLC positivos se encontró relacionado en 100% de pacientes de este grupo con valores de grosor de la lesión entre 1mm y 4 mm de grosor, con un promedio de 2.56mm, representados de la siguiente manera ningún paciente tuvo un valor menor de 1mm, así como tampoco se encontró alguno con valor mayor de 4mm, predominaron las lesiones de espesor intermedio, el 12.5% (1pac) tuvo una lesión entre 1 y 2mm de grosor y el restante 87.5% (7) de los pacientes tuvo una lesión entre 2 y 4mm de grosor de la lesión primaria.

Por último se valoró la presentación de la lesión primaria en lo referente a ulceración, dividiéndose un 50% para lesiones ulceradas y no ulceradas, con un

mayor predominio a las lesiones ulceradas en comparación con el total de la muestra de pacientes estudiada.

Tabla 9. Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con ganglio centinela positivo.

Característica	No. Pacientes	Porcentaje
Edad		
Promedio	57 años	
Sexo		
Masculino	2	25%
Femenino	6	75%
Localización del Tumor primario		
Extremidades	4	50%
Tronco	4	50%
Histología		
Acral lentiginoso	4	50%
Nodular	4	50%
Breslow		
<1mm	0	0%
1-2mm	1	12.5%
2-4mm	7	87.5%
>4mm	0	0%
No se evaluó	6	75%
Nivel de Clark		
III	1	12.5%
IV	6	75%
V	1	12.5%
Ulceración		
Presente	4	50%
Ausente	4	50%

Terapia adyuvante

En los pacientes que tuvieron al menos 1 ganglio linfático positivo, se propuso que recibieran adyuvancia; sin embargo, durante el desarrollo del estudio y en relación

a la falta de insumos a nivel hospitalario, no es posible la aplicación de tratamiento adyuvante en todos los pacientes, encontrándose solamente un paciente al que se le administro terapia adyuvante con interferon alfa y otro paciente a quien se le indico radioterapia.

El resto de los pacientes se mantuvo solo en observación y con seguimiento continuo tanto clínico, como por estudios de laboratorio y de imagen en casos seleccionados.

Análisis de sobrevida.

La media de seguimiento fue de 18.1 meses con un intervalo de 48 a 1 meses, siendo parte de estos últimos los pacientes que se analizaron al cierre de este estudio, del total de la muestra estudiada 5 pacientes presentaron recurrencia en el transcurso de su seguimiento, estas recurrencias fueron 5 regionales y 3 recurrencias sistémicas. De los 5 pacientes que presentaron recurrencia 2 fueron parte del grupo con ganglio centinela positivo que se presentaron tanto con recurrencia regional como sistémica y en ambos la sistémica fue a nivel pulmonar, el resto correspondió a 3 pacientes que pertenecían al grupo de ganglio linfático centinela negativo, de los cuales 3 recurrencias fueron regionales y uno de ellos también presento recurrencia sistémica con metástasis a nivel pulmonar. Lo que correspondió a una tasa de falsos negativos del 27% y una sensibilidad del procedimiento del 72%.

Tabla 10. Distribución de las recurrencias observadas en relación al estado ganglionar.

Recurrencias	Regionales	Sistémicas
GLC positivo	2	2
GLC negativo	3	1
Total.	5	3
Número total de pacientes= 5		

Discusión.

El melanoma cutáneo es un problema de salud mayor, especialmente cuando tomamos en consideración la incrementada incidencia de lesiones que han sido reportadas en la última década en países desarrollados, y más notablemente en la población caucásica. El melanoma es la principal causa de muerte debido al cáncer de la piel.

La detección de el GLC en melanoma cutáneo fue primeramente desarrollado en los Estados Unidos de Norteamérica seguido del estudio de Morton et al., quien asoció la biopsia del GLC con disección electiva de ganglios linfáticos regionales. El autor demostró que la ausencia de metástasis en el nivel del primer relevo de ganglios linfáticos predecía el riesgo de metástasis en otros ganglios linfáticos de la región ganglionar. Desde estos resultados iniciales, el concepto de GLC se ha desarrollado, y la detección, muestreo y técnicas de análisis histológico han mejorado importantemente.

Esta técnica, actualmente aceptada como el estándar en el mundo, es un método mínimamente invasivo para identificar a aquellos pacientes con melanoma primario que pueden ser portadores de metástasis ganglionares clínicamente ocultas. Se basa en la bien soportada hipótesis de que las metástasis linfáticas de melanoma siguen un orden de progresión a través de canales linfáticos aferentes para el ganglio linfático centinela antes de extenderse hacia otra región ganglionar o ganglios no centinelas.

La biopsia del GLC es crítica para la estadificación de los pacientes con melanoma y además es un determinante mayor de terapia y pronóstico. La BGLC tiene valor terapéutico comparado con la observación seguida de disección terapéutica de ganglios linfáticos. En muchos centros, incluyendo el nuestro, se realiza BGLC a pacientes con melanomas localizados que tienen 1mm de grosor o mayor, o que tienen características adversas (Clark IV o V, ulceración o datos de regresión de la lesión primaria). El índice de BGLC positivos en estos grupos de pacientes oscila en rangos de 13% a 30%.

El actual estudio soporta esta hipótesis, pues ningún paciente (0%) de los 11 pacientes a los que se les realizó linfadenectomía completa después de una biopsia de ganglio centinela negativo tuvo evidencia de micro-metástasis en un ganglio no centinela. Los ganglios centinelas fueron los únicos positivos en un 75% de los pacientes con al menos un ganglio linfático centinela positivo. Y en 57% de los ganglios centinelas removidos de pacientes con al menos un ganglio centinela positivo se documentó enfermedad metastásica.

El promedio de identificación del GLC con un índice del 100% en este estudio, incluye pacientes mapeados por un período de 4 años con el uso marcaje y linfogamagrafía, así como el apoyo de una gamasonda, además que en más del 75% de los pacientes se asoció esta técnica de modalidad combinada con la aplicación de colorante de azul patente, revelando un índice de identificación del 100% del GLC.

Nuestro 100% de identificación del GLC fue favorablemente comparado con otras series reportadas, y el promedio de incidencia de un BGLC positivo en pacientes mapeados fue del 22%, encontrándose en rango intermedio de lo reportado en la literatura actual para este grupo de pacientes.

El índice de falsos negativos en este estudio fue de 27% y una sensibilidad del procedimiento del 72%, lo que puede estar en relación con el estudio histopatológico del ganglio centinela, y que en nuestra institución sólo se realiza el estudio del ganglio centinela con técnicas habituales, ya que debido a la infraestructura y disponibilidad de recursos no es posible realizar estudios con marcadores de inmunohistoquímica al total de las muestras, para con esto mejorar la sensibilidad del procedimiento y disminuir la tasa de falsos negativos que se presentan en este estudio.

De las características clínicas y factores que se encontraron asociados en los pacientes con presencia de BGLC positivo fue; primeramente el género, el cual predominó en un 75% el género femenino, con una relación de 3 a 1, en segundo término se encontró que la localización anatómica de la lesión primaria se vio con

una mayor predisposición tanto en la región del tórax como del abdomen y juntos representaron al 50% del grupo con GLC positivo. Otra característica que difiere en forma importante con lo reportado en la literatura mundial es el tipo histológico, predominando en 50% de los pacientes con BGLC positivo el tipo acral lentiginoso y en igual proporción el tipo nodular, siendo estos los 2 únicos tipos histológicos encontrados en este grupo de pacientes. En relación al estado de ulceración de la lesión primaria un 50% de los pacientes se encontraban con datos de ulceración, lo que se ve con un incremento importante.

En relación al espesor y profundidad de la lesión no hubo diferencias en lo reportado en la literatura encontrándose predominantemente los niveles IV y V de Clark, representadas principalmente por el nivel IV de Clark en un 75% de los pacientes (6), el resto fue Clark V y III con 12.5% respectivamente, en relación con el grosor de las lesiones primarias, se realizó y se encontró relacionada en un 100% de las muestras positivas con un valor de 1 a 4mm, con un promedio de 2.56mm, distribuyéndose con un mayor porcentaje en aquellas lesiones con valores de 2 a 4mm en un 87.5% de los pacientes con BGLC positivos.

La realización de BGLC identifica a aquellos pacientes que requieren de completa disección de ganglios linfáticos regionales, minimizando la morbilidad de la cirugía para pacientes sin metástasis regionales y proporcionando información crítica y precisa sobre la estadificación. En teoría, el espécimen obtenido mediante BGLC permite una más completa evaluación de los ganglios linfáticos mediante técnicas especializadas de análisis inmunohistoquímico.

La evidencia de estudios prospectivos, randomizados y controlados, en relación a que la utilización de interferón alfa produce una mejoría en la sobrevida para los pacientes con melanomas de alto riesgo, provee una importancia adicional para la evaluación de las regiones ganglionares, como beneficio de esta terapia adyuvante para pacientes con ganglios positivos. El mapeo linfático y BGLC ofrece un método mínimamente invasivo para identificar a estos pacientes que pueden estar en EC III de su enfermedad, los cuales tienen mayor riesgo a recaídas y

metástasis a distancia, y quienes pueden además beneficiarse de esta forma de terapia adyuvante.

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones que podrían haber sesgado los hallazgos. El primero es la naturaleza retrospectiva de este estudio con disponibilidad de datos incompletos, además de la falta de estandarización del examen histopatológico del espécimen dentro de nuestra institución, que podrían haber sido determinantes en nuestros hallazgos; sin embargo creemos que estos resultados son representativos de nuestro grupo de pacientes.

Conclusiones

Se identificaron 3 factores que pueden considerarse de riesgo para metástasis al ganglio centinela en melanoma cutáneo: el grosor de la lesión por medio de la clasificación de Breslow es considerado como uno de los más importantes factores pronósticos en relación a esta patología, la cual fue posible ser valorado en el 89% de la muestra, debido a situaciones administrativas de nuestra institución y al tipo de pacientes que en ella se reciben no fue posible la valoración del 100%.

La histología tanto nodular como acral lentiginoso, y el estado de ulceración de lesión, así como el nivel de Clark continua teniendo suma importancia en este tipo de lesiones y considerados como de mayor riesgo las lesiones con Clark IV y V.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio nos ha permitido considerar tanto al nivel de Breslow mayor de 2mm, y en un menor porcentaje las mayores de 1mm pero menores de 2mm, así como lesiones Clark IV y V, como factores predictivos de metástasis al ganglio linfático centinela, considerándose también el tipo histológico y la localización axial de la lesión como factores asociados para riesgo de metástasis ganglionares, aunque esta conclusión debe ser interpretada con mucha cautela y requiere de futuras investigaciones y seguimiento de los pacientes.

El mapeo linfático y BGLC tiene una alta precisión en la estadificación de las regiones ganglionares en riesgo para enfermedad metastásica en pacientes con melanoma primario e identifica a aquellos que pueden beneficiarse de linfadenectomía temprana. Además el estado patológico de la BGLC en estos pacientes con ganglios clínicamente negativos es el más importante factor pronóstico para recurrencia y sobrevida, además que en los pacientes con ganglios negativos se evita la realización de una linfadenectomía y por ende, de la morbilidad que ésta conlleva. La información de la BGLC es particularmente de ayuda en establecer la estratificación de criterios para terapia adyuvante y el futuro de ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225-249. 2009.
2. Van Akkooi, AC, Nowecki, ZI, Voit, C, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008; 248:949.
3. US National Center for Health Statistics (NCHS) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER), available at <http://seer.cancer.gov/canques/>.
4. Cohn-Cedermark, G, Rutqvist, LE, Andersson, R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89:1495.
5. Paek, SC, Griffith, KA, Johnson, TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007; 109:100.
6. MacKie, RM, Hauschild, A, Eggermont, AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6:v11.
7. Whiteman, DC, Stickley, M, Watt, P, et al. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3172.
8. Abbasi, NR, Shaw, HM, Rigel, DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771.

9. Healsmith, MF, Bourke, JF, Osborne, JE, Graham-Brown, RA. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994; 130:48.
10. Balch, CM, Soong, S, Ross, 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* 2000; 7:87.
11. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, et al. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg.* 2002; 89(10): 1223-1227.
12. Thomas, JM, Newton-Bishop, J, A'Hern, R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350:757.
13. Langley, RG, Fitzpatrick, TB, Sober, AJ. Clinical characteristics. In: *Cutaneous melanoma*, Balch, CM, Houghton, AN, Sober, AJ, Soong, SJ (Eds), Quality Medical Publishing, Inc, St. Louis 1998. p.81.
14. Balch, CM, Jeffrey, EG, Seng-jaw, SJ, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-6206.
15. Melanoma of the Skin. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York, 2010, p.325.
16. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery.* 2001; 130(2):151-156.

17. 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 [published erratum appears in *N Engl J Med* 1991 Jul 25;325(4):292]. *N Engl J Med* 1988; 318:1159.
18. Khayat, D, Rixe, O, Martin, G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97:1941.
19. Morton, DL, Wen, DR, Wong, JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392.
20. 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* 1999; 17:976.
21. Zapas, JL, Coley, HC, Beam, SL, et al. The risk of regional lymph node metastases in patients with melanoma less than 1.0 mm thick: recommendations for sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* 2003; 197:403.
22. Warycha, MA, Zakrzewski, J, Ni, Q, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer* 2009; 115:869.
23. Morton, DL, Hoon, DS, Cochran, AJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003; 238:538.

24. Thompson, JF, Uren, RF, Shaw, HM, et al. Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: new insights into lymphatic anatomy [see comments]. *J Am Coll Surg* 1999; 189:195.
25. Kapteijn, BA, Nieweg, OE, Liem, I, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:156.
26. Vuylsteke, RJ, Van Leeuwen, PA, Muller, MG, et al. Clinical Outcome of Stage I/II Melanoma Patients After Selective Sentinel Lymph Node Dissection: Long-Term Follow-Up Results. *J Clin Oncol* 2003; 21:1057.
27. Cascinelli, N, Belli, F, Santinami, M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:469.
28. Gadd, MA, Cosimi, AB, Yu, J, et al. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 1999; 134:381.
29. Morton, DL, Thompson, JF, Cochran, AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:1307.
30. Nowecki, ZI, Rutkowski, P, Nasierowska-Guttmejer, A, Ruka, W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes— one institution's experience. *Melanoma Res* 2003; 13:35.
31. Leiter, U, Buettner, PG, Bohnenberger, K, et al. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:129.

32. Wong, SL, Brady, MS, Busam, KJ, Coit, DG. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:302.
33. Nowecki, ZI, Rutkowski, P, Nasierowska-Guttmejer, A, Ruka, W. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1655.
34. Kruper, LL, Spitz, FR, Czerniecki, BJ, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2006; 107:2436.
35. Wong, SL, Morton, DL, Thompson, JF, et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:809.
36. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007; 109:100-8.
37. Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:35-45.
38. Gershenwald, JE, Colome, MI, Lee, JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:2253.
39. Kirkwood JM, Moschos S, Wang W. Strategies for the development of more effective adjuvant therapy of melanoma: current and future explorations of antibodies,

- cytokines, vaccines, and combinations. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(7 Pt 2):2331s-2336s.
40. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(5):1670-1677.
41. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008; 372(9633):117-126.
42. Rao, RD, Holtan, SG, Ingle, JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006; 106:375.
43. Kaufmann, R, Spieth, K, Leiter, U, et al. Temozolomide in combination with interferon alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: A randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:9001.

Anexos.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS DE PACIENTES DE PROTOCOLO
ESTADIFICACION GANGLIONAR POR BIOPSIA DEL GANGLIO LINFATICO
CENTINELA EN PACIENTES CON MELANOMA EC TEMPRANA

Nombre.				
No. Exp. Onco		ECU:		
Edad	Años			
Sexo	Masc. ()	Fem. ()		
Sitio anatómico	Torax ()	Ext. Superior ()	Ext. Inferior()	Abdomen ()
Tipo histológico	Nodular ()	Acral Lent. ()	Disem. Sup. ()	Lentigo M ()
Ulceración	Si ()	NO ()		
Breslow	< 1mm ()	1 a 2mm ()	2 a 4mm ()	>4mm()
Clark I ()	II ()	III ()	IV ()	V ()
# GLC resecados	1 ()	2 ()	3 o más ()	
GLC Revisión por	H y E ()	Inmuno ()		
No. de positivos	()	()		
Linfadenectomía	Si ()	No ()		
Recibió adyuvante QT	Si ()	No ()		
Recibió adyuvante RT	Si ()	No ()		
Recurrencia	Regional ()	Sistémica ()		
Fecha tratamiento inicial				
Fecha de última consulta				
Meses seguimiento	de # ()			

Gráficos

Grafico 1. . Características de los pacientes de acuerdo al sexo

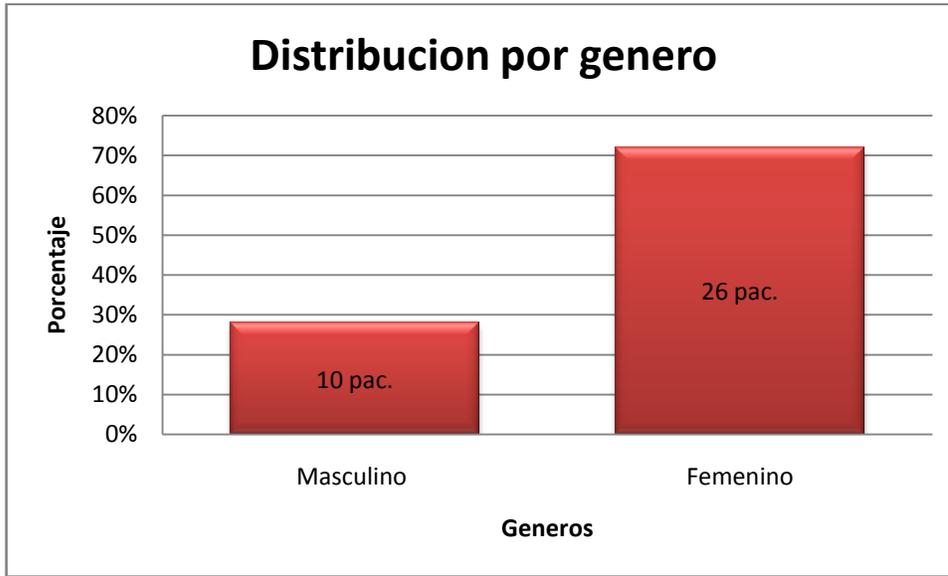


Grafico 2. Distribución de los pacientes de acuerdo al grupo de edad.

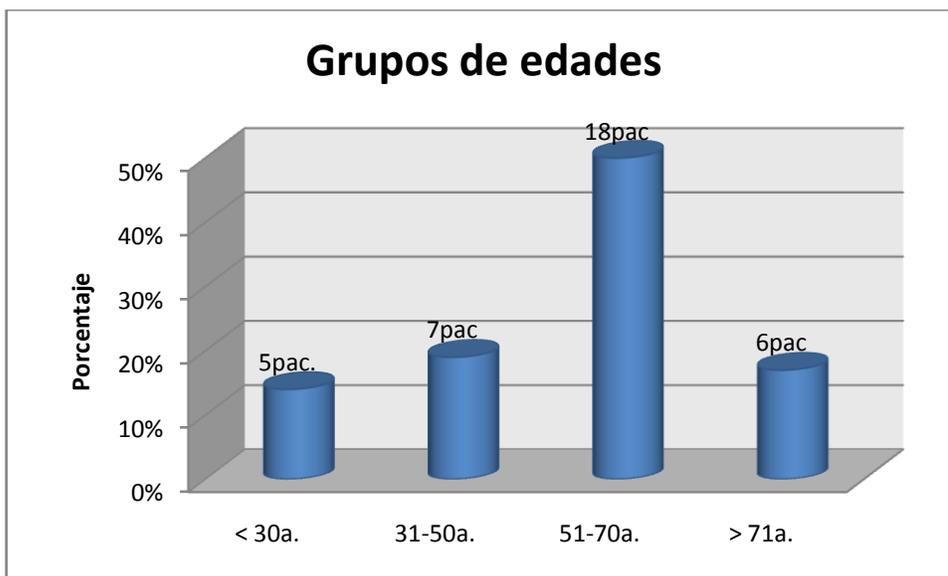


Grafico 3. Características de los pacientes en relación al sitio anatómico de presentación de la lesión primaria.

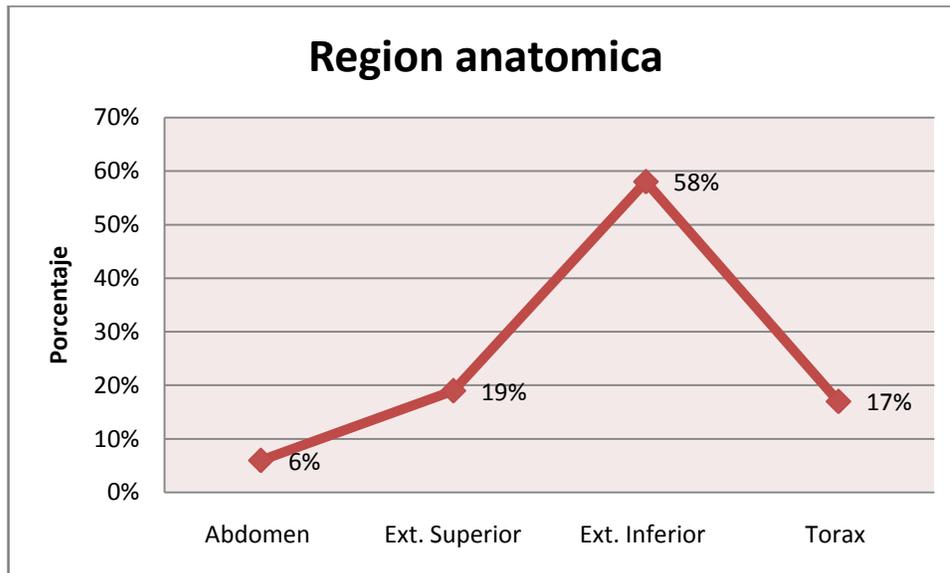


Grafico 4. Tipos histológicos de la lesión primaria y su porcentaje de presentación.

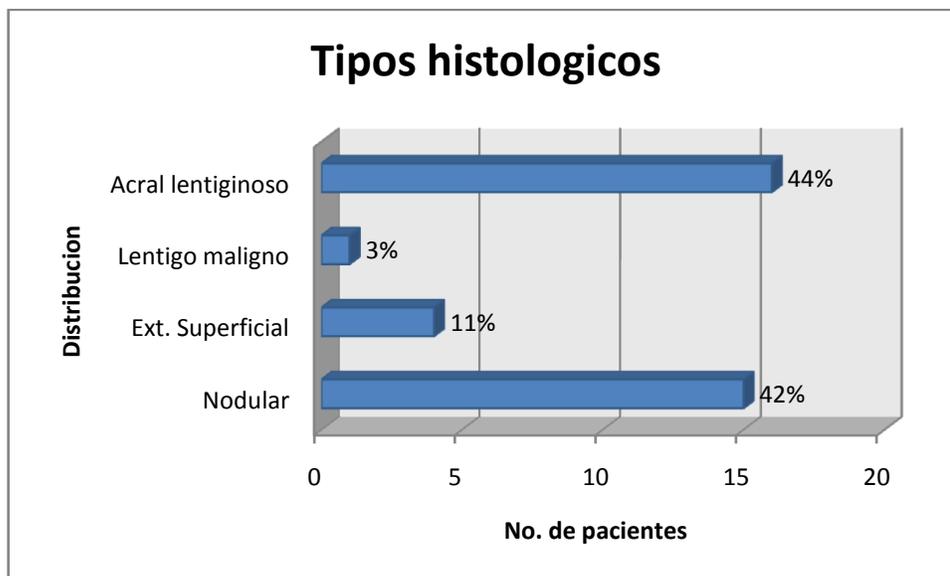


Grafico 5. Presentación de la lesión de acuerdo al nivel de invasión en relación con la escala de Clark.

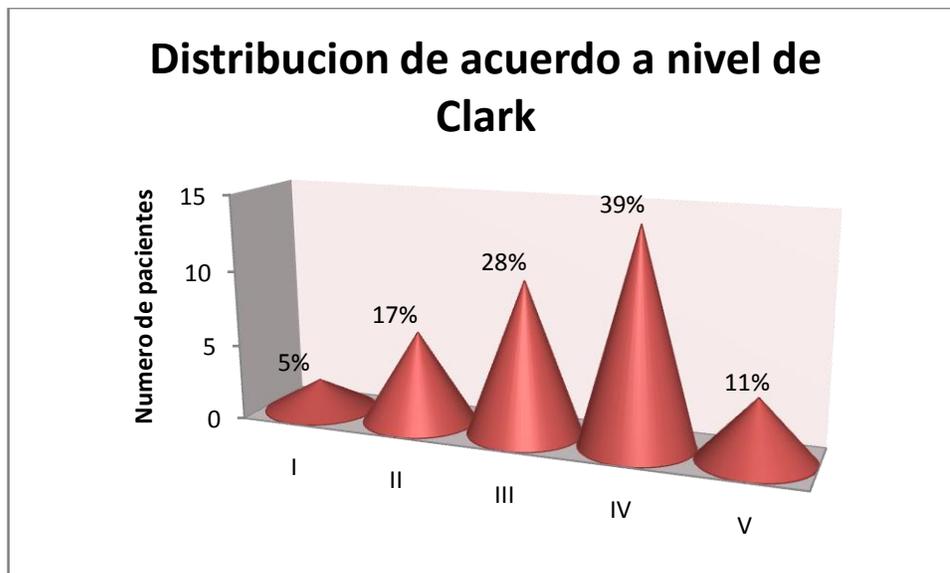


Grafico 6. Distribución de pacientes de acuerdo al grosor de la lesión primaria.

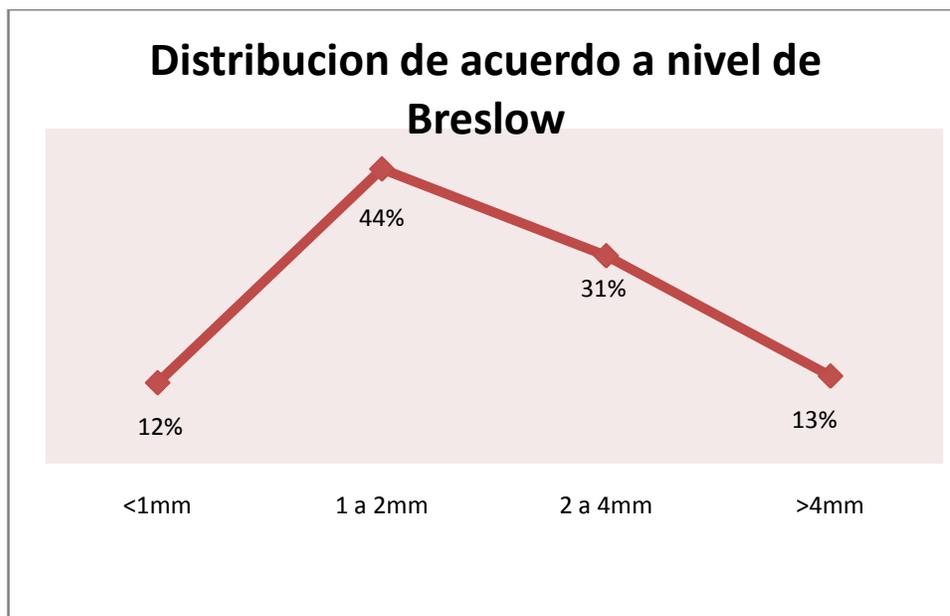


Grafico 7. Distribución de los pacientes de acuerdo al número de GLC resecados por región ganglionar.

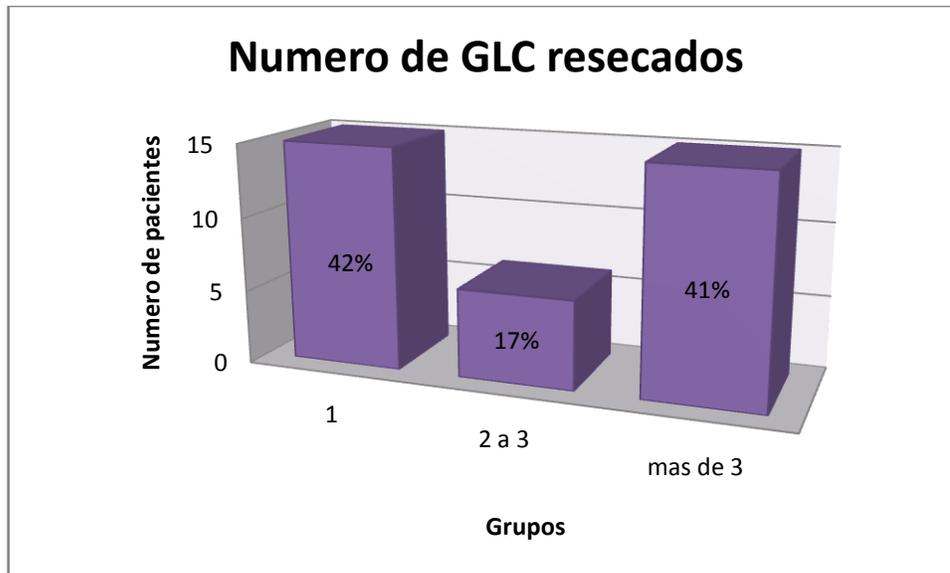


Grafico 8. Estado del GLC en relación al estado patológico definitivo.

