

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, FASE IV  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA  
INCAN GUATEMALA, C.A.

GANGLIO CENTINELA CON AZUL PATENTE COMO ALTERNATIVA A LA DISECCIÓN  
GANGLIONAR TRADICIONAL EN PACIENTES CON MELANOMA

Estudio prospectivo realizado en pacientes con diagnóstico de melanoma que ameritaron una disección ganglionar en el INCAN Guatemala, durante el período del 1º. De enero al 31 de diciembre de 2009

JUAN CARLOS MÉRIDA MOLINA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias  
Para obtener el grado de  
Maestro en Cirugía Oncológica  
Julio 2011

## **Agradecimientos**

A Dios, quien me ha dado la vida y me ha dado aún sin merecer todas las bendiciones necesarias para ser feliz, que me guía y acompaña en todo momento y me dio la oportunidad de realizarme en la cirugía oncológica, llenándome de un gran potencial para servir a mis semejantes en esta bendita profesión...

A la Virgen María, quien con su amor incondicional sabe interceder en el perdón de todos mis errores y me acoge en mis momentos de indecisión llenándome de su amor y enseñándome la divinidad del sacrificio...

Al INCAN, centro de enseñanza que me abrió sus puertas y me brindó sus pacientes, poniéndolos al cuidado de mis manos y que de a poco me fue enseñando lo maravilloso que es servir a los demás, principalmente a esos amigos tan necesitados que llamamos pacientes...

A mi madre, ejemplo de amor, de entrega más allá de la responsabilidad, quien siempre me ha acogido en sus brazos y me ha brindado el ejemplo, el amor, la fortaleza y la calidez para seguir adelante, aún en los tiempos más difíciles...

A mi esposa, el ángel que le pedí al señor y que me concedió, te amo mi cielo, eres mi todo, gracias por ser tú y por compartir este camino conmigo...

A mis hijos María Reneé y Juan Marcos, mis monstros lindos, los amo, gracias por descender del cielo y darme la oportunidad de amarlos, de abrazarlos, de besarlos, de cuidarlos en esta tierra, sepan siempre que todo lo que soy es para ustedes...

A mis hermanos que con su ejemplo han servido para trazarme y conseguir mis metas, que con sus consejos y ejemplo de vida me enseñan que aparte de Dios, lo más importante es la familia; en especial a María Elena quien nos sacó adelante y supo ser madre, padre y hermana...

A mis amigos con quienes he compartido tantas experiencias de vida y con los cuales siempre he contado...

Por último pero no menos importante, a mis pacientes, quienes depositan en mis manos sus vidas, sus familias, su fé, su dolor, sus esperanzas...realmente gracias por confiar en mí...para ustedes mi mayor compromiso y entrega, que con su estoicismo son un ejemplo de vida y porque no decirlo, también de muerte...

## INDICE DE CONTENIDOS

I.	RESUMEN	01
II.	INTRODUCCIÓN	02
III.	ANTECEDENTES	03
IV.	OBJETIVOS	10
V.	MATERIAL Y MÉTODOS	11
VI.	RESULTADOS	13
VII.	DISCUSIÓN	17
VIII.	CONCLUSIONES	19
IX.	RECOMENDACIONES	20
X.	REFERENCIAS	21
XI.	ANEXOS	24

## INDICE DE TABLAS

I. CUADRO No. 1 – 2	14
II. CUADRO No. 3 – 5	15
III. CUADRO No. 6 – 8	16

## I. RESUMEN

El melanoma es un tumor maligno de los melanocitos. (1,2,3,4,5,6) La clasificación se basa en la afección de los ganglios linfáticos y la medición de Breslow. El tratamiento estándar es la resección quirúrgica y la disección ganglionar de la zona linfoportadora. (7,8,9,10,11,12) El ganglio centinela es una buena alternativa a la disección ganglionar (11,12,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37)

En el INCAN, Guatemala no se realiza esta técnica. Se realizó un estudio prospectivo, analítico durante un año para validar la utilidad del ganglio centinela con azul patente y determinar la factibilidad de su aplicación. Fueron reclutados 13 pacientes con diagnóstico de melanoma en estadios I y II, obteniendo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 86% , sin ninguna complicación.

Concluimos que la técnica es factible, económica, segura y de fácil implementación en nuestro hospital y es una buena alternativa a la disección ganglionar tradicional.

## II. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno de los melanocitos, los cuales son células que producen el pigmento melanina que se derivan de la cresta neural. El melanoma se presenta predominantemente en adultos, afectando prioritariamente a mujeres en la 5ta. década de la vida.(2, 3, 4) En los últimos años existe un aumento de los casos nuevos diagnosticados, en Estados Unidos este incremento anual llega al 12% y la mortalidad se ha duplicado en los últimos 35 años.(4,5)

En Guatemala no existen datos a nivel nacional, según el registro hospitalario del cáncer del INCAN, se tienen datos de los últimos 5 años con una incidencia anual que varía de 32 a 38 casos anuales, representando el 3% de todos los cánceres diagnosticados anualmente. Por sexo, se determina que ocupa el 8vo. lugar entre los tumores diagnosticados a mujeres y el No 22 de los hombres. Esto podría representar un subregistro, pues es contrario a las estadísticas que se presentan a nivel mundial.(6)

En lo referente al tratamiento del melanoma, este es eminentemente quirúrgico y parte importante del tratamiento es la disección ganglionar, ya sea esta terapéutica o selectiva. En nuestro medio actualmente se realiza la disección ganglionar y no se ha utilizado la técnica de detección del ganglio centinela en aquellos casos en los cuales los ganglios son clínicamente negativos, sobretratando con ello al 40% de los pacientes. (2,3,4,5,6,10,13,14,22,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37) Es por ello que se desarrolló el presente estudio, el cual pretende ser un método de validación de la técnica del ganglio centinela en nuestro hospital, para que tanto cirujanos como patólogos se familiaricen con la técnica y se pueda, según los resultados, adoptar esta técnica moderna para el manejo del melanoma en estadio I y II. El estudio fue de tipo prospectivo captando a todos los pacientes diagnosticados y tratados por melanoma en nuestra institución durante el año 2009. Trece pacientes llenaron los criterios de inclusión y fueron sometidos a esta técnica, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85% sin presentar complicaciones inmediatas por la aplicación del azul patente. Aunque es una limitante del estudio el número de pacientes reclutados, creemos que con estos resultados positivos la técnica de aplicación de azul patente para la detección del ganglio centinela en melanoma, es una técnica factible, segura y económica y debe continuarse promoviendo su utilización principalmente en melanomas estadio II.

### III. ANTECEDENTES

El melanoma es un tumor maligno de los melanocitos, los cuales son células que producen el pigmento melanina que se derivan de la cresta neural. El melanoma se presenta predominantemente en adultos y más de 50% de los casos surgen en áreas de la piel que son aparentemente normales. El melanoma en mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades, y en los hombres en el tronco, o en la cabeza y cuello. Ante cualquier lesión sospechosa deberá hacerse una biopsia, preferiblemente mediante una escisión local, y esta deberá examinarse por un patólogo con experiencia para ver los microestadios, es difícil hacer la distinción entre las lesiones pigmentadas benignas y los melanomas.(1)

El pronóstico se ve afectado por factores clínicos e histológicos y por la localización anatómica de la lesión. Entre los factores que afectan el pronóstico tenemos: el espesor o grado de infiltración del melanoma, índice mitótico, presencia de infiltración tumoral de linfocitos, el número de nódulos linfáticos regionales implicados y ulceración o hemorragia en el sitio primario.(2,3,4,5) Los satélites microscópicos de melanoma en estadio I pueden ser un factor histológico de pronóstico precario, pero esto resulta polémico.(6) Los pacientes más jóvenes, de género femenino, y que presentan melanoma que se origina en las extremidades, generalmente tienen un mejor pronóstico.(2,3,4,5)

La clasificación clínica se basa en si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes. En el caso de enfermedad clínicamente confinada al sitio primario, mientras mayor sea el espesor y profundidad de la infiltración local del melanoma, mayor la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos o metástasis sistémica y peor será el pronóstico. El riesgo de recaída puede disminuir considerablemente con el tiempo, aunque las recaídas tardías son comunes.(7,8)

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés), ha designado los estadios mediante clasificación TNM, para definir el melanoma.(10)

- TX: No puede evaluarse el tumor primario (por ejemplo, biopsia de raspado o melanoma que ha regresado)
- T0: No hay prueba de tumor primario

- Tis: Melanoma *in situ*
- T1: Tumor mide 1,0 mm o menos de grosor, con ulceración o sin esta
  - T1a: Tumor mide 1,0 mm o menos de grosor, sin ulceración y mitosis menor 1 mm<sup>2</sup>
  - T1b: Tumor mide 1,0 mm o menos de grosor, con ulceración o mitosis mayor 1 mm<sup>2</sup>
- T2: Tumor mide más de 1,0 mm pero menos de 2,0 mm de grosor con ulceración o sin esta
  - T2a: Tumor mide más de 1,0 mm pero 2,0 mm o menos de grosor sin ulceración
  - T2b: Tumor mide más de 1,0 mm pero 2,0 mm o menos de grosor y con ulceración
- T3: Tumor mide más de 2,0 mm pero 4,0 mm o menos de grosor con ulceración o sin esta
  - T3a: Tumor mide más de 2,0 mm pero 4,0 mm o menos de grosor sin ulceración
  - T3b: Tumor mide más de 2,0 mm pero 4,0 mm o menos de grosor, con ulceración
- T4: Tumor mide más de 4,0 mm de grosor con ulceración o sin esta
  - T4a: Tumor mide más de 4,0 mm de grosor sin ulceración
  - T4b: Tumor mide 4,0 mm o menos de grosor con ulceración

#### Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis a un solo ganglio linfático
  - N1a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta
  - N1b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia
- N2: Metástasis a 2 o 3 ganglios regionales o metástasis regional intralinfática sin metástasis nodal
  - N2a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta
  - N2b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia
  - N2c: Metástasis satélite o en tránsito sin metástasis a los ganglios linfáticos

- N3: Metástasis en más de cuatro ganglios regionales, ganglios filtrados o metástasis en tránsito o metástasis en satélite(s) con ganglios regionales metastásicos

#### Metástasis a distancia (M)

- MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia
  - M1a: Metástasis a la piel, tejidos subcutáneos, o ganglios linfáticos distantes
  - M1b: Metástasis pulmonar
  - M1c: Metástasis a otros sitios viscerales o metástasis a distancia a cualquier sitio relacionado con una dehidrogenasa de suero láctico elevada

#### Agrupación por estadios del AJCC

##### Estadio 0

- Tis, N0, M0

##### Estadio IA

- T1a, N0, M0

##### Estadio IB

- T1b, N0, M0
- T2a, N0, M0

##### Estadio IIA

- T2b, N0, M0
- T3a, N0, M0

##### Estadio IIB

- T3b, N0, M0
- T4a, N0, M0

#### Estadio IIC

- T4b, N0, M0

#### Estadio III A

- T1 – 4 a N1a M0
- T1 – 4 a N2a M0

#### Estadio III B

- T1 – 4 b N1a M0
- T1 – 4 b N2a M0
- T1 – 4 a N1b M0
- T1 – 4 a N2b M0
- T1 – 4 a N2c M0

#### Estadio III C

- T1 – 4 b N1b M0
- T1 – 4 b N2b M0
- T1 – 4 b N2c M0
- Cualquier T N3 M0

#### Estadio IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

#### Aspectos generales de las opciones de tratamiento

Los melanomas que no se han diseminado más allá del sitio en el cual se originaron 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  $\leq 1$  mm). El tratamiento para el melanoma localizado consiste en escisión quirúrgica con márgenes proporcionales al microestadio de la lesión primaria; en la mayoría de lesiones de 2 mm o menos de grosor esto significa 1 cm de márgenes radiales de rescisión.(11,12)

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.

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.(13,14,15,16) En un ensayo aleatorio, controlado(EST-1684), el interferón adyuvante de dosis altas ha mostrado aumentar la supervivencia general (SG) sin recaídas cuando se le comparó con la observación sola.[13] Un ensayo aleatorio siguiente (EST-1690; CLB-9190; SWOG-9111) llevado a cabo por el mismo grupo de investigadores, en el que utilizaron el mismo régimen de altas dosis de interferón, confirmó la parte correspondiente una supervivencias sin recaídas pero no la ventaja en cuanto la SG.(17) Un tercer ensayo aleatorio (E-2696) de nuevo mostró ambas cosas la supervivencia sin recaída y la ventaja de una SG con las dosis altas de interferón cuando se lo comparó con una vacuna gangliosida.(18) La terapia adyuvante con dosis más bajas de interferón, no han mostrado de forma coherente, que tienen un efecto ya sea en la SG o en la supervivencia sin recaída.(19) La quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia(20)

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.(3,4) En pacientes con metástasis sistémicas confinada a un sitio anatómico, la supervivencia a largo plazo ocasionalmente se logra realizando una resección completa de toda la enfermedad metastásica.(21,22,23,24) Todos los pacientes con metástasis a distancia son idóneos para participar en un ensayo clínico en el que se exploran nuevas formas de tratamiento, que incluye quimioterapia de combinación, con modificadores de la respuesta biológica (como los anticuerpos monoclonales específicos, interferón IL-2 o el factor- $\alpha$  de necrosis tumoral ), vacuna de inmunoterapia o quimioinmunoterapia. (20,22)

Se ha informado que el melanoma maligno es el tumor que con más frecuencia tiende a retroceder espontáneamente, pero la incidencia de regresiones espontáneas completas es de menos de 1%.(25)

## **GANGLIO CENTINELA**

Se define como ganglio centinela el primer ganglio al cual las células neoplásicas metastatizan, y el mismo se localiza por medio de la inyección de colorantes o de radioisótopos en la zona del tumor original, enviándolo para su análisis histopatológico, lo que permite identificar aquellos pacientes con metástasis linfáticas clínicamente ocultas y que podrían beneficiarse de una disección ganglionar. Aún existe controversia en lo relativo a las micrometástasis, sin embargo el consenso general es de que la técnica del ganglio centinela es bastante fidedigna, con una sensibilidad y especificidad por arriba del 95% y ya es una técnica estándar según el AJCC para los pacientes con melanoma en estadio I y II.(26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37)

Los ganglios del territorio cutáneo representan un paso obligado para las células tumorales a fin de alcanzar la circulación linfática peritumoral. En efecto, hacen notar los autores, se ha demostrado una progresión ordenada de la metástasis a lo largo de los ganglios regionales y la probabilidad de encontrar una micrometástasis en un ganglio más alejado es menor del 2% cuando el primer ganglio es negativo. Por esta razón, este primer ganglio recibe la denominación de ganglio centinela.(30)

El intervalo libre de recidiva y la supervivencia a 5 años, no muestra diferencias significativas entre los pacientes con disección de este ganglio y aquellos con linfadenectomía más amplia. (30)

La extensión del uso de la técnica del ganglio centinela se debe a R. Cabañas, del Victory Memorial Hospital de Nueva York, quien en 1977 describió la presencia permanente y en el mismo sitio de un primer relevo ganglionar inguinal en pacientes con cáncer de pene. No se pudo reproducir su estudio y el tema fue abandonado hasta que en 1992 Morton, cirujano de Santa Mónica utilizó esta técnica para el estudio de la diseminación linfática en pacientes con melanoma. Un año después, Alex y Krag introdujeron la localización del ganglio inoculando radioisótopos antes de la intervención, en las proximidades del tumor y utilizando intraoperatoriamente una sonda de detección de rayos gamma.(36)

La técnica es sencilla: se inyecta un colorante y una sustancia radioactiva en el tumor. Durante la operación el cirujano identifica, de entre todos los que hay en la zona linfoprotectora, el ganglio que ha captado el colorante y mediante una sonda que mide la radioactividad comprueba que haya absorbido la sustancia radioactiva. Éste es el ganglio centinela, el primero por el que pasan los fluidos (la linfa) procedentes del tumor y, por tanto, el primero que debería quedar *contaminado* por las células cancerosas.(4)

Si en el ganglio centinela se detecta la presencia de células tumorales se procede a la extirpación del resto de los ganglios, pues se sospecha que también pudieran estar contaminados. Si el ganglio centinela permanece sano, se puede ahorrar la extirpación del resto de ganglios de la axila, pues se asume que, al estar más alejados de la ruta de drenaje del tumor, estarán libres de enfermedad. Su eficacia y sensibilidad se sitúa entre el 90% y el 95%.

### **Técnica de Identificación del Ganglio Centinela**

Existen tres formas de realizar el MLBGC; inyectando en forma perilesional un colorante, en México se utiliza el azul patente (Laboratoire Guerbet Aulnay-Sous-Bois, France); un radiocoloide (en México se utiliza el coloide de Renio marcado con Tc-99) o bien ambos; sin duda la técnica combinada (colorante y radiocoloide) ofrece los mejores resultados.(1,27,29,31) Es ideal efectuar una linfogammagrafía preoperatoria.(1,16, 27,29,31) Unos minutos antes de iniciar la biopsia se emplea el segundo elemento: la inyección intradérmica con colorante en forma periférica a la lesión. La identificación del GC se realiza identificando la radiactividad del mismo con la gammasonda y por su tinción azul. El sitio donde la lectura de la sonda es más intensa es donde se realiza la incisión para la búsqueda del o de los ganglios.

Como un elemento de certeza adicional se efectúa la lectura empleando la sonda isotópica tanto in vivo como ex vivo. Todos los ganglios extirpados se estudian histológicamente para saber si contienen metástasis o no.

Se ha observado que en el 1% al 1.5% puede haber falla en la identificación del ganglio.

Se sabe que el 75% de las metástasis ganglionares en el melanoma se identifican con tinción de rutina y el 25% restante requieren inmunohistoquímica y por ello, la inmunohistoquímica complementa pero no sustituye a las tinciones con hematoxilina y eosina.(28)

## **IV. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar la utilidad del ganglio centinela en el manejo del melanoma

### **ESPECÍFICOS**

1. Validación de la técnica del ganglio centinela con azul patente para el tratamiento de pacientes con melanoma
2. Determinar la sensibilidad y especificidad del ganglio centinela en el diagnóstico de metástasis ganglionares por melanoma
3. Establecer la factibilidad del uso de ganglio centinela en el tratamiento del melanoma en nuestro hospital, así como las complicaciones del procedimiento

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### A. Tipo de Estudio

Analítico, prospectivo realizado en el INCAN, Guatemala durante el período comprendido del 1º. de enero al 31 de diciembre de 2009

### B. Sujeto de Estudio

Lo constituyen todos los pacientes con diagnóstico de melanoma en estadios I y II que acuden al INCAN durante el período del estudio

### C. Hipótesis Nula

Los pacientes con diagnóstico de melanoma en estadios I y II requieren en el 100% de los casos de una disección ganglionar de la zona linfoportadora

### D. Hipótesis Alterna

Los pacientes con diagnóstico de melanoma en estadios I y II no requieren en el 100% de los casos de una disección ganglionar de la zona linfoportadora

### E. Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha existido una persona, animal o cosa	Tiempo que ha vivido una persona en años	nominal
Genero	Condición que distingue al macho de la hembra	Masculino o femenino	cualitativa
localización	Situación geográfica de determinada circunstancia	Localización anatómica de la lesión primaria del melanoma	cualitativa
Zona linfoportadora	Sitio ganglionar	Se considera anatómica y fisiológicamente el primer relevo ganglionar del tumor primario	cualitativa
Ganglio Centinela	primer relevo ganglionar de la lesión primaria	Resultado histológico en estudio transoperatorio y definitivo del primer ganglio localizado mediante la técnica con azul patente	cualitativo

Disección ganglionar	Resección quirúrgica de toda la zona linfoportadora	Resultado histológico definitivo de todos los ganglios obtenidos durante la resección quirúrgica	cualitativa
morbilidad	Efectos de una enfermedad en una población	Condición patológica resultante de la intervención quirúrgica	cualitativa
mortalidad	Número proporcional de muertes en una población y tiempo determinados	Número de defunciones en la población bajo estudio	nominal

F. **Criterios de Inclusión** Todos los pacientes con diagnóstico de melanoma que ameriten una disección ganglionar de la zona linfoportadora y que clínicamente los ganglios son no palpables. (Breslow mayor 2 mm y N0)

G. **Criterios de Exclusión** pacientes con resección fuera de la institución, vaciamiento ganglionar previo, rotaciones de colgajo o procedimientos que pudieran haber alterado el flujo linfático, adenopatía palpable, no deseo de participar en el estudio por parte de los pacientes

#### H. Desarrollo de la investigación

Todo paciente con diagnóstico de melanoma y que amerite de una disección ganglionar de la zona linfoportadora, fue abordado por el investigador y se le solicitó su autorización por escrito para participar en el estudio. El paciente firmó una hoja de consentimiento y se le hizo saber todo lo relacionado al estudio, así como de que su participación es estrictamente voluntaria y anónima. Al aceptar el paciente, se llenó la boleta de recolección de datos y el día programado para la cirugía se realizó previo a la disección ganglionar tradicional la aplicación de azul patente 1ml peritumoral subcutáneo 15 minutos previos a la cirugía. Luego el investigador buscó el ganglio centinela, el cual fue enviado a estudio histológico transoperatorio por el patólogo de la institución, anotando el resultado (positivo o negativo) en la boleta de recolección de datos. Independientemente del resultado del ganglio centinela, se realizó la disección ganglionar tradicional de la zona linfoportadora. Una semana posterior a la cirugía se determinó el resultado final del estudio histológico tanto del ganglio centinela como de la disección ganglionar y se anotó en la boleta de recolección de datos. Se dió seguimiento a los pacientes durante el período de la investigación para determinar las posibles complicaciones o incluso mortalidad que pudieran tener los pacientes.

## **VI RESULTADOS**

CUADRO NO. 1

Edad y Sexo

Años	Masculino	Femenino	Total
40 – 50	2	2	4
50 – 60		1	1
60 – 70	2		2
70 – 80	2	2	4
80 – 90	2		2
Total	8	5	13

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 2

Tiempo de Evolución

Tiempo evolución	Total
0 – 6 meses	6
6 – 12 meses	5
> 12 meses	2

Fuente : Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 3

Localización De La Lesión

Localización	Izquierdo	Derecho
Miembros inferiores	7	4
Miembros superiores		1
Tórax posterior	1	

Fuente : Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 4

Zona Linfoportadora

Inguinal	11
Axilar	2

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 5

Clasificación TNM

T1 (< 1mm)	A	
	B	
T2 (1 – 2mm)	A	
	B	
T3 (2 – 4mm)	A	
	B	2
T4 (>4mm)	A	3
	B	8

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 6  
Ganglio Centinela + Disección Ganglionar

Ganglio Centinela		Disección Ganglionar	
Negativo	6	Negativo	6
		Positivo	
Positivo	2	Negativo	1
		Positivo	1
Diferido	1	Negativo	
		Positivo	1
No Pintó	4	Negativo	2
		Positivo	2

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 7  
Morbilidad (3 meses)

Infección herida operatoria	5
Dehiscencia herida operatoria	3
Lisis injerto	3

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NO. 8  
Recurrencia (1 año )

Local	0
A distancia	1
Sin actividad tumoral	10
Satelitosis	2

Fuente: Boleta de recolección de datos

## VII DISCUSIÓN

Se detectaron 16 casos de pacientes con melanoma en estadio II. Se excluyeron 3 casos, el primero por cirugía del tumor primario fuera de la institución, el segundo paciente con 80 años de edad con condiciones médicas asociadas que deterioraban su karnofsky, por lo que la unidad tratante decidió no realizarle la disección ganglionar y dejar la zona linfoportadora en observación. El tercer paciente fue excluido pues en el análisis final de la inmunohistoquímica el diagnóstico fue un tumor neuroendocrino. En total se analizan trece ( 13 ) pacientes.

En cuanto a las características epidemiológicas, la mayoría de pacientes fue del sexo masculino ( n= 8, 61%). El grupo etáreo más afectado fueron los pacientes mayores de 70 años (n=6, 46%), aunque un grupo importante de los casos se presentó en pacientes jóvenes entre 40 y 50 años. ( n=4, 31% ), esto contrasta con lo referido en la literatura donde indica que la mayoría de pacientes son del mujeres mayores de 50 años.

En lo referente al tiempo de evolución, pues la mayoría de pacientes consultaron entre los 0 – 6 meses de iniciada la lesión, 6 casos ( 46% ), pero ninguno de ellos presentó un tiempo de evolución menor a un mes. El otro grupo importante fueron los pacientes que consultaron con un período de evolución de entre 6 – 12 meses de iniciada la lesión, 5 casos ( 38% ) y hubo dos pacientes que consultaron por una lesión de 4 y 20 años. Lo anterior presupone una desinformación de los pacientes sobre este tipo de enfermedades lo cual los hace consultar muy tardíamente y también es de hacer notar que muchos de los pacientes ya habían consultado a médicos generales y médicos especialistas y habían recibido varios tipos de tratamientos y al persistir la lesión eran enviados a nuestra institución en el mejor de los casos o bien el paciente acudía espontáneamente ante la falta de mejoría al tratamiento.

La mayoría de lesiones se presentaron en las extremidades inferiores 11 en total ( 85%) lo cual hace suponer un mejor pronóstico de los pacientes y a la vez denota la falla en el diagnóstico rápido de estas lesiones, pues al localizarse en la extremidad inferior es de suponer que son visibles fácilmente tanto para el paciente como para el médico tratante. Todas estas lesiones su zona linfoportadora fue a nivel inguinal. Se realizaron 2 disecciones axilares, una por una lesión en el dedo y otra por una lesión en tórax posterior lateral.

Todos los pacientes estuvieron en estadio II. Ocho pacientes ( 62% ) fueron detectados en estadio II C dado por T4b ( tumor ulcerado con Breslow mayor de 4 mm) . El resto de pacientes ( 5 en total ) fueron clasificados como estadio II B por T3b (2 casos) y T4a (3 casos). Esto nos ilustra lo importante de la detección temprana, pues según

indica la literatura universal y como se corroboró en el estudio, estos pacientes tienen un alto índice de metástasis ganglionares y de enfermedad diseminada.

El análisis del ganglio centinela nos produjo 4 tipos de resultados: positivo, negativo, diferido para cortes definitivos y no pintó, es decir al realizar la búsqueda del ganglio centinela, no se encontró el relevo ganglionar pintado por el azul patente.

En cuanto al resultado negativo, este se obtuvo en 6 casos ( 46% ) los cuales todos fueron negativos en el estudio histológico definitivo de la disección ganglionar. No hubo ningún falso negativo.

El resultado positivo se obtuvo en 2 casos ( 15% ), siendo uno de ellos positivo en el resultado final y el otro fue un falso positivo.

Ante ello y realizando la tabla 2 X 2 obtuvimos una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 86%, lo cual concuerda lo descrito en la literatura internacional donde obtuvieron resultados alrededor del 90%.

El resultado diferido se obtuvo en 1 paciente y finalmente en el estudio definitivo fue un caso positivo. En 4 casos ( 31% ) no se logró localizar el ganglio centinela, esto finalmente tuvo un resultado incierto, pues de los 4 casos en los cuales no pintó el azul patente, 2 salieron positivos y 2 negativos en la patología final. El promedio de ganglios obtenidos durante la disección ganglionar fue de diez.

No se obtuvo morbilidad por el uso del azul patente. En cuanto a la morbilidad de las disecciones inguinales esta fue alta, detectándose en 5 pacientes ( 38% ) infección de la herida operatoria y en 3 de ellos dehiscencia de los colgajos todos ellos inguinales. En todos los pacientes se utilizó cefazolina profiláctica según protocolo. Existió además 3 pacientes que tuvieron resecciones amplias del tumor primario y a quienes se les realizó toma y colocación de injertos los cuales se lisaron por completo.

La recurrencia es muy difícil de determinar dado el corto período del estudio y al mal seguimiento de nuestros pacientes, pues la gran mayoría de ellos a pesar de ser de reciente intervención no han reconsultado a la institución. En 10 pacientes no se documentó recurrencia, pero estos sólo acudieron a la consulta externa así: 2 pacientes único control al mes de la cirugía luego se perdieron, 2 pacientes consultaron al mes y a los 3 meses, luego se perdieron, Los otros 6 pacientes están en seguimiento con control a los 6, 7 y 8 meses sin recurrencia.

2 pacientes presentaron satelitosis al mes ( T4b G 0/10 ) y a los 4 meses ( T3b G 9/19 ) de la cirugía, se les documentó la satelitosis pero luego ya no consultaron. El último paciente se le documentaron metástasis pulmonares a los 10 meses de la cirugía. ( G 2/6).

## VIII CONCLUSIONES

1. La especificidad de la técnica del ganglio centinela con azul patente fue del 86% con una sensibilidad del 100%
2. La técnica del ganglio centinela con azul patente fue bien tolerada por los pacientes sin presentar morbilidad ni mortalidad alguna
3. La curva de aprendizaje fue rápida, logrando una adecuada identificación del ganglio centinela en la mayoría de los pacientes (69%)
4. Cuando el ganglio centinela no fue detectado durante el procedimiento quirúrgico, esto tiene un significado incierto, siendo en un 50% de los casos positivo.
5. La fase de validación del ganglio centinela fue del 100%, esto es no hubieron falsos negativos en el estudio

## IX RECOMENDACIONES

1. Utilizar todas las herramientas a nuestro alcance para que la población y los médicos tomen conciencia de la presentación de esta enfermedad y la importancia de un diagnóstico temprano del melanoma, para su curación
2. Seguir utilizando la técnica de ganglio centinela con azul patente en nuestra institución y promulgar la técnica descrita en otros hospitales escuela, como un método factible, económico y seguro que ofrece una buena alternativa a la disección ganglionar tradicional
3. Investigar el alto grado de infecciones de las disecciones ganglionares inguinales, pues está significativamente más alto del referido en la literatura internacional
4. Crear una oficina de seguimiento de pacientes, que se encargue de brindarles plan educacional y asegurarse que asistan a sus citas pues el índice de abandono de seguimiento es altísimo

## X REFERENCIAS

1. Corona R, et al. "Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions" *J Clin Oncol* 1996, 14 (4): 1218-23.
2. Balch CM, et al. "Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma" *J Clin Oncol* 2001, 19 (16): 3635-48.
3. Balch CM, 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 (2): 87-97.
4. Liu ZJ, Herlyn M "Melanoma" DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1745-1824.
5. Manola J, et al. "Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials" *J Clin Oncol* 2000, 18 (22): 3782-93.
6. León P, et al. "The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma" *Arch Surg* 1991, 126 (12): 1461-8.
7. Shen P, et al. "Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences?" *Ann Surg Oncol* 2000, 7 (2): 114-9.
8. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ "Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma" *Cancer* 1997, 79 (12): 2361-70.
9. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP "Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists" *Hum Pathol* 1996, 27 (6): 528-31.
10. American Joint Committee on Cancer "Melanoma of the skin" *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 209-220.
11. Veronesi U, et al. "Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm" *N Engl J Med* 1988, 318 (18): 1159-62.
12. Veronesi U, Cascinelli N "Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma" *Arch Surg* 1991, 126 (4): 438-41.

13. Cascinelli N, et al. "Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO Melanoma Programme" *Lancet* 1998, 351 (9105): 793-6.
14. Hochwald SN, Coit DG "Role of elective lymph node dissection in melanoma" *Semin Surg Oncol* 1998, 14 (4):276-82.
15. Shen P, Wanek LA, Morton DL "Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas?" *Ann Surg Oncol* 2000, 7 (8): 554-9; discussion 560-1.
16. Wagner JD, et al. "Current therapy of cutaneous melanoma" *Plast Reconstr Surg* 2000, 105 (5): 1774-99; quiz 1800-1.
17. Kirkwood JM, et al. "High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190" *J Clin Oncol* 2000, 18 (12): 2444-58.
18. Kirkwood JM, et al. "High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696" *J Clin Oncol* 2001, 19 (5): 1430-6.
19. Hancock BW, et al. "Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma" *J Clin Oncol* 2004, 22 (1): 53-61.
20. Koops HS, et al. "Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593" *J Clin Oncol* 1998, 16 (9): 2906-12.
21. Gutman H, et al. "Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma" *World J Surg* 2001, 25 (6): 750-8.
22. Lee ML, Tomsu, Von Eschen "Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis" *Melanoma Res* 2000, 10 (1): 81-92.

23. Leo F, et al. "Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?" *Br J Cancer* 2000, 83 (5): 569-72
24. Ollila DW, et al. "Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma" *J Surg Oncol* 1999, 71 (4): 209-13.
25. Wang TS, et al. "Complete spontaneous regression of pulmonary metastatic melanoma" *Dermatol Surg* 1998, 24 (8): 915-9.
26. AP Madrona, et al. "Melanoma, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia" *Med Clin Barc* 2001, 117:481 – 486.
27. Denninghoff, et al. "Estudio del ganglio centinela: Diagnòstico y Tratamiento del melanoma maligno cutàneo estadio I y II" *Servicio de Patologìa, Centro de Educaciòn Mèdica e Investigaciones Clìnicas (CEMIC)* 2005, 1(8): 6-8.
28. García Rozado González A "Papel de la biopsia de ganglio centinela en el manejo diagnòstico-terapèutico del melanoma de cabeza y cuello" *Revista española de cirugía oral y maxilofacial* 2005, 27(5): 298-309.
29. J.A. Seijo-Cortès, J.F. Gallegos Hernández, R. Gutiérrez-Bravo "Eficacia de la biopsia del ganglio centinela en el melanoma maligno" *Act Terap Dermatol* 2005, 28: 24
30. Krischer J, et al. "Dètection du Ganglion Sentinelle dans le Mèlanome Malin" *Medècine et Hygiène* 2000, 58 (7) 550-553.
31. Martí Carrera, et al. "El Ganglio Centinela en el Melanoma" *Cir. Plas. Iberolatinoam* 2006, 32 (2) 117-126.
32. M.J. Giménez et al. "Linfadenectomìa selectiva en el melanoma ; experiencia con 55 casos" *Cirugia española* 2001, 69 (2) 99-102.
33. G. Topar et al. "Sentinel lymph node status in melanoma; a valuable pronostic factor?" *British Journal of Dermatology* 2006, 154(6) 1080-1087.
34. Stanley P. "Selective sentinel lymphadenectomy for malignant melanoma" *Surgical clinics of North America* 2003, 83, 157-185.
35. Grant W. "Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous head and neck melanoma" *Plastic and reconstructive surgery* , mar 2005: 115(3)
36. Morton DL, et al. "Sentinel node biopsy for early stage melanoma, accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial" *Ann Surg* 2005, 242(3):302-11.
37. Gershenwald JE, et al. "multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience in 612 stage I or II melanoma patients" *J. Clin. Oncol* 1999, 17(3):976-83.

## **XI ANEXOS**

## BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA \_\_\_\_\_ REGISTRO MÉDICO \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_

LOCALIZACIÓN \_\_\_\_\_

ZONA LINFOPORTADORA \_\_\_\_\_

CLASIFICACIÓN T \_\_\_\_\_ ESTADIO \_\_\_\_\_

GANGLIO CENTINELA ETO POSITIVO \_\_\_\_\_ NEGATIVO \_\_\_\_\_

DEFINITIVO POSITIVO \_\_\_\_\_ NEGATIVO \_\_\_\_\_

DISECCIÓN GANGLIONAR POSITIVO \_\_\_\_\_ NEGATIVO \_\_\_\_\_

MORBILIDAD \_\_\_\_\_

MORTALIDAD \_\_\_\_\_

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “GANGLIO CENTINELA CON AZUL PATENTE COMO ALTERNATIVA A LA DISECCIÓN GANGLIONAR TRADICIONAL EN PACIENTES CON MELANOMA” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.