

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**ESTANDARIZACION DE LA TECNICA DE DETECCION DEL GANGLIO
CENTINELA MEDIANTE LINFOGAMAGRAFIA Y LINFOGRAFIA CON AZUL
DE METILENO EN PACIENTES CON MELANOMA CUTANEO
DE TRONCO Y EXTREMIDADES**

AUTORES:

**Francisco Hernando Camacho Olarte MD.
Especialista En Entrenamiento Cirugía Oncológica**

**Juan Carlos Rojas Montenegro MD
Residente de Medicina Nuclear**

DIRECTORES:

**Claudia Ramírez MD.
Especialista Grupo de Mama y Tejidos Blandos**

**Alvaro Calderón MD.
Especialista Grupo de Medicina Nuclear**

**Ramiro Sánchez
Especialista Grupo de Mama y Tejidos Blandos**

CODIRECTORA:

**Licenciada Teresa Martínez
Grupo de Epidemiología**

**ESTANDARIZACION DE LA TECNICA DE DETECCION DEL GANGLIO
CENTINELA MEDIANTE LINFOGAMAGRAFIA Y LINFOGRAFIA CON AZUL
DE METILENO EN PACIENTES CON MELANOMA CUTANEO**

RESUMEN

Existe la duda de si los pacientes con melanomas de y tronco y extremidades espesor intermedio (1-4 mm) se benefician del vaciamiento ganglionar electivo. La probabilidad de metástasis ganglionares es solo del 20% en este grupo de pacientes. Se han diseñado técnicas para identificar los pacientes que tengan micrometástasis ganglionares, quienes si se beneficiarían de vaciamiento ganglionar. Los métodos consisten en la búsqueda del ganglio centinela. Tanto la linfogamagrafía como la linfografía con colorante vital son complementarias. Se decidió estandarizar la técnica de detección del ganglio centinela en el Instituto Nacional de Cancerología, en pacientes con melanomas de espesor intermedio sin compromiso clínico ganglionar. Se hizo el vaciamiento de la base ganglionar y se compararon los hallazgos con respecto a la presencia o no de metástasis tanto en el ganglio centinela como en el vaciamiento. Se hizo un informe parcial al completar los primeros 10 pacientes. Planificado inicialmente con sonda de detección gama, se modificó el procedimiento al no contarse con dicho elemento: Se llevó a gamacámara tanto el ganglio centinela identificado con colorante vital como grasa testigo adyacente para medir actividad radiactiva de fondo y el producto de todo el vaciamiento. Se identificó el ganglio centinela con colorante vital en 9 de 10 pacientes y con linfogamagrafía en 10 de 10 pacientes (100%). El promedio de tiempo de visualización del ganglio luego de la inyección del colorante fue 5 minutos. Al hacer parte de la disección antes de inyectar el colorante se determinó que el tiempo de llegada del mismo al ganglio fue menor de 2 minutos. La estandarización de la técnica ha permitido a los cirujanos adquirir experiencia para identificar los ganglios teñidos con el colorante vital, pero no se ha podido facilitar la búsqueda al no contarse con la sonda de detección gama. Se encontró una gran precisión en la identificación de la ubicación del ganglio centinela por medio de la gamacámara, lo que ayudó en la disección.

AGRADECIMIENTO9

Los autores de este protocolo estamos infinitamente agradecidos con los miembros de los grupos de Mama y Tejidos Blandos, Medicina Nuclear y Patología por el gran interés, colaboración y entusiasmo que han manifestado con respecto a la investigación, siendo partícipes en forma muy activa, tanto en el manejo de cada uno de los casos como en el aporte de valiosas ideas, cuando se han presentado las dificultades.

Igualmente agradecemos a la Asociación de Egresados del Instituto Nacional de Cancerología, que por intermedio del Doctor José Joaquín Caicedo donó las ampollas de azul de metileno para la inyección de las lesiones.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	3
3. Objetivos	10
4. Variables	11
5. Diseño metodológico	13
a. Tipo de estudio	13
b. Población y muestra	13
c. Criterios de inclusión y exclusión	13
d. Muestreo	13
e. Instrumentos	14
f. Procedimiento	15
6. Resultados	17
7. Discusión	20
8. Bibliografía	23
9. Anexos	26
10. Tablas	30

LISTA DE ANEXOS Y TABLAS

ANEXOS	Página
Anexo 1: Consentimiento informado	26
Anexo 2: Formulario recolector de datos	27
Anexo 3: Anexo a la técnica	29

TABLAS

Tabla 1: Estadificación del melanoma maligno	30
Tabla 2: Clasificación de Clark del melanoma	31
Tabla 3. Porcentaje de sobrevida por estados según clasificación propuesta para melanoma	32
Tabla 4: Resultados del procedimiento en cada paciente	33
Tabla 5: Tiempos de visualización con cada técnica	33

INTRODUCCION

El melanoma maligno ha aumentado su incidencia mundial de manera progresiva, debido en parte a los cambios sociales de la población (cambios en los estilos de vida que conllevan exposición a los rayos solares) y a las modificaciones en la capa de ozono, especialmente en algunas regiones del globo como Australia. Adicionalmente se ha determinado que el 40% de todos los melanomas se presenta en personas no pertenecientes a la raza blanca.¹

Durante 1997, en el Instituto Nacional de Cancerología se registraron 104 casos nuevos de melanoma de piel, que constituyeron el 1.9% de los casos nuevos de cáncer en el Instituto; siendo el decimocuarto lugar en frecuencia, con un ligero predominio del sexo masculino (55%) y un pico en la edad entre los 55 y 69 años de edad.²

El manejo del melanoma maligno es netamente quirúrgico.³ Se requieren márgenes adecuados de resección con el fin de evitar recaídas locales. Sin embargo, excepto en melanomas tempranos, es decir en estado I, la cirugía básicamente no afecta el pronóstico de la enfermedad.

- En relación con el pronóstico se considera que los pacientes con melanomas de menos de 0.76 mm de profundidad quedarán tratados con la simple resección amplia, debido al bajo riesgo de metástasis en aquellos.¹

En los pacientes con melanomas con profundidad mayor de 4 mm la diseminación hematógena es mucho mayor que la ganglionar, por lo tanto el pronóstico en estos pacientes va a estar dado por la alta frecuencia de compromiso sistémico al momento del diagnóstico siendo de poca utilidad el vaciamiento ganglionar profiláctico o electivo (resección de los ganglios de la primera estación regional que no tengan evidencia clínica de metástasis).¹

La diseminación del melanoma maligno inicialmente se da a través de los ganglios linfáticos, siendo esto especialmente en pacientes con melanomas entre 0.76 y 4 mm (melanoma de espesor intermedio), en quienes el compromiso micrometastásico ganglionar es del 20% y el compromiso de micrometástasis a distancia es mucho menor al momento del diagnóstico.¹ Estos pacientes se beneficiarán de la disección ganglionar electiva al extirpar las células que se encuentren en los ganglios linfáticos, antes que se diseminen a otros sitios del organismo. La diferencia en supervivencia entre los pacientes a los que se les hace disección terapéutica comparados con los pacientes a los que se les hace disección ganglionar electiva, es del 30%. La disección ganglionar electiva es entonces útil, pero hay que identificar quienes se beneficiarán: pacientes con melanomas entre 1-4 mm de espesor que tengan micrometástasis en los ganglios linfáticos regionales.¹

El ganglio centinela es el ganglio linfático a donde inicialmente llega el flujo linfático de un determinado fragmento de tejido, y el primer ganglio donde se depositarán las células metastásicas del melanoma. El ganglio centinela refleja la histología del grupo ganglionar estudiado.⁴

La concentración ganglionar de coloide radiactivo con ¹⁹⁸Au inyectado intersticialmente fue descrita por vez primera en 1953 por Sherman, no obstante la dosis de radiación beta local en el sitio de la inyección se considero inaceptablemente elevada. Con el desarrollo de radiocoloides marcados con ^{99m}Tc, en primer lugar la linfogamagrafía con radionúclidos comenzó a ser una técnica en la práctica clínica, y poco tiempo después se aplico a la búsqueda del ganglio centinela tanto en carcinoma de seno como en melanoma.⁵

Se han desarrollado varias técnicas para encontrar el ganglio centinela. La linfogamagrafía, procedimiento de Medicina Nuclear que consiste en la inyección en el sitio del tumor de nanocoloides, es decir micropartículas que al ser marcadas con Tecnecio 99 radiactivo permitirán la visualización en una gammacámara del recorrido de los canales linfáticos y la localización del ganglio centinela.⁶ Este procedimiento se complementa con la sonda de detección gama, instrumento que permite hacer cuantificación de la radiación en un tejido localizando, de una forma precisa el ganglio centinela. Por otro lado, la linfografía con colorante vital (azul de isosulfán o azul de metileno), consiste en la inyección de este colorante en la red linfática para identificación de los vasos linfáticos y el ganglio centinela sin necesidad de la gammacámara.

Con la técnica se pueden seleccionar los pacientes con melanoma de espesor intermedio, que se beneficiarían de la disección ganglionar electiva, evitando entonces el vaciamiento electivo en el 80% de los pacientes (los que no tienen micrometástasis).⁷ Además, al seleccionar los pacientes en los que se realizarán los vaciamientos, probablemente se disminuirá el costo y la morbilidad en la atención de esta patología. El refinamiento de dichas técnicas requiere de una curva de aprendizaje, tanto para el cirujano como para el patólogo y el médico nuclear.^{8,9} Es muy importante estandarizar e implementar esta técnica en el Instituto Nacional de Cancerología.

El objetivo es evaluar la técnica de detección del ganglio centinela en melanoma de tronco y extremidades en el Instituto Nacional de Cancerología, por medio de un estudio exploratorio en el que se incluirán todos los pacientes con melanoma en estados I y II que sean tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia del melanoma maligno ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas. En los Estados Unidos, donde se llevan registros muy detallados de enfermedades, se encontró una incidencia de este tumor en 1935 que fue de 1:1500 personas, en 1980 era de 1:250, en 1987 1:135 y se calcula que para el año 2000 será de 1:75 habitantes.¹ No hay una razón muy clara para este aumento de la incidencia, pero se cree que esta relacionado con el aumento progresivo a la exposición a los rayos ultravioleta y a la detección temprana de dicha enfermedad. Aunque la frecuencia es mucho mayor en pacientes de raza blanca, se calcula que el 40% de los casos se presentan en personas de otra raza.

El melanoma es uno de las pocas neoplasias que ha mostrado incremento tanto en la incidencia como en la mortalidad en la población general, la cual se ha incrementado en un 35.2% en la última década, cifra superada solamente por el cáncer de pulmón en la mujer.¹⁰

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El Comité Norteamericano de Cáncer (AJCC) se basó en extensos estudios retrospectivos para establecer la estadificación del melanoma maligno (tabla 1).^{1,11}

El factor pronóstico más importante en los pacientes con enfermedad localizada (Estados I-II), es la profundidad del tumor.^{1,12,13} En el Congreso Internacional de La Sociedad Americana de Oncología, realizado en abril del 2000, el Dr. C. Balch presentó la experiencia clínica en 40.000 pacientes donde demostró que la profundidad del tumor es de mayor exactitud pronóstica que la clasificación de Clark. Igualmente mostró porcentajes de sobrevida de acuerdo con el estado de los melanomas.¹³ Propone además un cambio en la clasificación clínica y paraclínica con base en 6 factores pronósticos dominantes independientes identificados por centros de referencia mediante el análisis de regresión de Cox: 1) El espesor y la ulceración deben ser utilizados en la clasificación del T, pero no el nivel de invasión. 2) En la clasificación N debe ser usado el número de ganglios comprometidos más que el tamaño de los mismos así como la diferenciación entre micro y macrometástasis. 3) El sitio de las metástasis a distancia así como los niveles de deshidrogenasa láctica sérica se usarán en la clasificación M. Se aumentará un estado en los pacientes con estados I,II y III cuando el melanoma este ulcerado. 5) Se deben fusionar en estado III las satelitis y las metástasis en tránsito y 6) debe realizarse una convención especial cuando se detecten metástasis en la biopsia del ganglio centinela. Esto origina unos porcentajes de supervivencia diferentes y más precisos, los cuales se determinaron en casi 1000 pacientes. (Tabla 3).

El Breslow mide básicamente el volumen tumoral, y el Clark mide el potencial biológico de la lesión. No podemos dejar de mencionar un estudio publicado en Cáncer de febrero del 2000,¹⁴ donde en un Analisis de 919 pacientes seguidos durante 10.9 años los autores concluyen que el nivel (Clark) es un factor pronóstico independiente sin importar el espesor de la lesión.

La ulceración es un factor pronóstico muy importante que parece indicar mayor agresividad debido a que el tumor invade los tejidos vecinos, no los comprime. Se ha encontrado que pacientes con melanomas en estado I y II tienen una sobrevida a 10 años del 79%, mientras que si el melanoma se encuentra ulcerado la sobrevida solo era del 50%.¹

Una vez que los pacientes desarrollan metástasis a los nódulos regionales, la profundidad del melanoma primario deja de ser importante como factor pronóstico y en este caso dependerá del número de ganglios comprometidos: pacientes con un ganglio comprometido tienen una supervivencia a los 3 años del 45%, con 2-

4 ganglios 25% y con más de 4 ganglios del 15%.¹⁶ Se encontró, además, que a 10 años solamente pacientes con un ganglio comprometido tenían una razonable esperanza de sobrevida (40% vivos) mientras que sólo 15% de pacientes con más de un ganglio positivo estaban vivos luego de 10 años.

Cuando aparecen metástasis a distancia, este pasa a ser el factor determinante de la sobrevida.³ Los sitios más comunes de recaídas son la piel, el tejido celular subcutáneo y los ganglios linfáticos en el 60% de los casos. La sobrevida media de pacientes con este tipo de recaídas es de 7 meses. El siguiente sitio de recaídas es el pulmón en 36% de los casos. Cuando los pacientes presentan metástasis pulmonares únicas, la sobrevida promedio es de 11 meses.

MANEJO DEL MELANOMA CUTANEO

El manejo del melanoma es quirúrgico en la mayoría de los casos. Se requieren márgenes adecuados de resección con el fin de evitar las recaídas locales.³ Conclusiones de diferentes estudios prospectivos han determinado que la recurrencia local no depende de los márgenes de resección, sino de la profundidad de las lesiones.^{16,17}

Las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana Contra el Cáncer y de la Unión Internacional Contra el Cáncer son las siguientes: Melanomas In Situ pueden ser manejados con márgenes de 5mm. Para melanomas de hasta 1,5 mm de profundidad es suficiente con márgenes de 1 cm. En melanomas entre 1,5-4 márgenes entre 1-2 cm son adecuados. Melanomas mayores de 4 mm son tratados con márgenes entre 2-3 cm.¹⁷ Tumores mayores de 4 mm tienen mal pronóstico debido a la alta probabilidad de metástasis regionales y sistémicas, por lo cual el control local poco afectará la sobrevida, así se creen suficientes márgenes de resección.³

Algo muy importante es que los diferentes estudios aleatorios realizados no existen pruebas que resecciones con márgenes mayores de 1 centímetro ofrezcan beneficios adicionales para la sobrevida de pacientes con melanomas.¹⁷

VACIAMIENTO GANGLIONAR TERAPEUTICO

Pacientes con enfermedad clínicamente evidente deben ser sometidos a disección ganglionar amplia. Sin embargo, la discusión se centra en la extensión de esta resección.^{18,19} Algunos cirujanos piensan que pacientes con melanomas de los miembros inferiores no pueden ser curados si hay compromiso de ganglios por encima del ligamento inguinal dada la alta frecuencia de metástasis a distancia; además una disección ilioinguinal combinada se asocia con una alta frecuencia de complicaciones.²⁰

Un argumento a favor de la disección ganglionar amplia es que el melanoma es un tumor no sensible a la quimioterapia, por consiguiente la disección ganglionar es prácticamente la única opción en estos pacientes.³

Un punto intermedio es el siguiente: si el paciente tiene un ganglio de Cloquet (ganglio ubicado en el extremo superior del triángulo femoral, al lado de la vena femoral) o 4 o más ganglios inguinales comprometidos, debe realizárcele una disección ganglionar inguinoiliaca pues la probabilidad de compromiso de los ganglios iliacos es del 25%.²¹

DISECCION GANGLIONAR ELECTIVA

Una de las mayores controversias en el manejo del melanoma es la disección ganglionar electiva.^{1,22-24} En teoría, si el melanoma inicialmente se disemina a los ganglios linfáticos, una disección profiláctica (disección del primer grupo ganglionar que drena el área donde está ubicado el melanoma sin evidencia clínica de compromiso), podría interrumpir la progresión de la enfermedad en pacientes con estados tempranos. Ha sido muy difícil probar este concepto en estudios prospectivos aleatorios.^{1,24} Muchos cirujanos se niegan a abandonar la linfadenectomía regional electiva, debido a que los pacientes con estado I y II recaerán primero en los ganglios linfáticos regionales.⁸ Una vez que hay compromiso clínico de los ganglios regionales la sobrevida se reduce en un 30% comparada con aquellos pacientes a quienes se les resecan ganglios con compromiso microscópico.²⁵ Hay sin embargo unanimidad en que no todos los pacientes se benefician de este tipo de manejo.¹

La disección ganglionar tiene complicaciones como el linfedema y la infección de la herida quirúrgica, que en algunas series pueden alcanzar hasta el 25% de los casos.²⁸ Dichas complicaciones ocasionan aumento de la estancia hospitalaria, gran malestar, inconformidad e incapacidad a los pacientes que las presentan. Evitando este tipo de cirugías en los pacientes que no la requieran, se evitarán estos inconvenientes.

Con respecto a la disección ganglionar existen algunos factores pronósticos que podrían ayudar a dilucidar estas controversias: Se ha visto que melanomas de menos de 1 mm de profundidad están localizados y se asocian con una probabilidad de cura de más del 98%.⁹ Pacientes con melanomas de espesor intermedio (1-4 mm) están en riesgo de tener micrometástasis ganglionares, pero con un riesgo relativamente bajo de tener metástasis a distancia.¹ Son estos pacientes los que podrían beneficiarse de la disección ganglionar electiva.^{1,26,27} Pacientes con melanomas de más de 4 mm tienen un alto riesgo de micrometástasis ganglionares (más del 60%) y mayor riesgo de enfermedad metastásica distante oculta (más del 70%) por diseminación hematológica, al momento del diagnóstico. Estos pacientes son de pobre pronóstico; las metástasis a distancia niegan al paciente el beneficio de la disección ganglionar electiva.¹

Balch en 1996 coordinó un gran estudio internacional multicéntrico para determinar la utilidad de la disección ganglionar electiva en los pacientes con melanomas entre 1-4 mm.²⁸ En su estudio se incluyó la linfogamagrafía previa para identificar los grupos ganglionares en riesgo de compromiso metastásico. En total se incluyeron 740 pacientes que luego de la resección del melanoma primario se distribuyeron de manera aleatoria en dos grupos así: un grupo se dejó en observación y al otro grupo se le realizó disección ganglionar junto con la resección del melanoma primario. Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 8.6 años. La diferencia en supervivencia no fue significativa (p:0.25). En el grupo de pacientes con melanomas entre 1.1-2 mm y menores de 60 años hubo mejoría significativa en la supervivencia a 5 años en aquellos en los que se les realizó vaciamiento (96% Vs 84%, p:0.007). Los autores concluyeron recomendar la disección ganglionar electiva en pacientes con melanomas de espesor entre 1.1 y 2 mm menores de 60 años.

JUSTIFICACION DEL GANGLIO CENTINELA

La incidencia de compromiso microscópico en melanomas de espesor intermedio es del 20%.²⁹ La mejoría en la supervivencia con la disección electiva es de aproximadamente 30% sobre los pacientes a los que se les realiza disección terapéutica luego de encontrar ganglios comprometidos clínicamente. Se puede concluir que la disección electiva sólo afecta la supervivencia en el 6% de los pacientes sometidos a la misma, cosa que muestra las dificultades para explicar beneficios de la disección electiva en todos los pacientes con melanomas intermedios.³⁰

Los melanomas de la parte distal de las extremidades drenan de una manera predecible a los ganglios axilares o inguinales. Los melanomas del tronco, la cabeza y el cuello drenan a áreas de muy difícil predicción. El concepto de que el drenaje linfático ocurre de una manera predecible por fuera de 5 cm de la línea media y una banda horizontal también de 5 cm a nivel del ombligo (líneas de Sappey) es inexacto.^{8,31-33}

Norman y colegas³⁴ demostraron que 59% de 82 pacientes con tumores primarios de la cabeza, cuello o tronco tenían patrones de drenaje totalmente diferentes a los esperados de acuerdo a las distribuciones anatómicas enseñadas corrientemente.

Varios estudios sugieren que el drenaje a más de un grupo ganglionar se presenta en el 6% a 58% de los pacientes, dependiendo de la localización del tumor primario. Las anteriores evidencias llaman la atención sobre la validez de la disección ganglionar electiva en estudios aleatorios donde no se realizó la linfangiografía preoperatoria.^{8,29,31,35}

La piel tiene patrones iniciales de drenaje linfático, no solamente a determinados grupos ganglionares sino también a un ganglio específico,¹ el cual se ha denominado centinela y es generalmente, pero no siempre,³⁶ el más cercano a la lesión.⁴ Posteriormente las metástasis se diseminan al resto de ganglios de la región. Varios autores han confirmado que el estado histológico del ganglio centinela predice con gran exactitud la ocurrencia de metástasis en los demás ganglios linfáticos de ese grupo ganglionar,³⁶ minimizando entonces el costo y morbilidad innecesarias.

- En 1970 Robinson y colegas⁸ desarrollaron la técnica de la linfangiogramagrafía para identificar el drenaje linfático de melanomas ubicados en los hombros o en la mitad del tronco.

Morton y colegas⁸ realizaron linfadenectomía electiva luego de identificar el ganglio centinela usando colorante azul. Ellos identificaron el ganglio centinela en el 82% de 237 grupos ganglionares. Se encontraron metástasis en 18% de 259 ganglios centinelas (21% de 194 grupos ganglionares) y en ganglios diferentes al ganglio centinela en 1% de 194 linfadenectomías. Este estudio demuestra que la técnica es altamente sensible (identificación adecuada en el 82%) y específica (solo un falso negativo). La técnica de identificación del ganglio centinela con azul de isosulfan requiere de una curva de aprendizaje entre los diferentes cirujanos que la practiquen.^{4,8}

Se requiere una relativa pequeña incisión para permitir la identificación de los canales linfáticos que nos van a llevar a identificar el ganglio centinela. Igualmente no es fácil determinar si hay ganglios centinelas adicionales en sitios más profundos. Estos puntos pueden ser resueltos con el uso intraoperatorio de sondas de detección gama para facilitar la identificación del ganglio centinela.

Alex y Krag⁸ informaron la identificación exitosa del ganglio centinela en 98% de 121 pacientes por medio de la linfangiogramagrafía (inyección de sulfuro de tecnecio coloidal que se acumula en los ganglios centinelas, produciendo radiación la cual es detectada por medio de sondas manuales de detección gama). En pacientes en los que se utilizó azul de isosulfan además de sulfuro de tecnecio coloidal, todos los nódulos teñidos con azul fueron identificados exitosamente con la sonda de gamagrafía, lo que sugiere que la técnica con radiocoloide fue por lo menos tan sensible como el azul de isosulfan; además, en cuatro pacientes el ganglio centinela fue radiomarcado pero no teñido.

La simplicidad de la técnica combinada con el hecho de que la incisión para disecar el ganglio centinela es mucho más pequeña ha resultado en una rápida y amplia aplicación de la sonda de detección gama para disecar los ganglios centinelas en los pacientes con melanomas en estados I y II.⁸

Diferentes investigadores han informado un alto índice de éxito para identificar el ganglio centinela (97%-100%).⁵

Cuando la técnica se aplica en los pacientes con melanomas en estados I y II se encuentra compromiso de ganglios centinela hasta en el 20% de los pacientes.

Se ha informado compromiso ganglionar en el 17-50% de ganglios adicionales al ganglio centinela en el grupo ganglionar específico.^{8,37-39} Por este motivo, cuando se identifiquen metástasis en el ganglio centinela, debe realizarse vaciamiento en el grupo ganglionar estudiado. De igual manera, varios autores han determinado que al no encontrar compromiso micrometastásico en el ganglio centinela, la probabilidad de micrometástasis en los otros ganglios de dicha base ganglionar es menos del 5%.⁴⁰ La técnica de la búsqueda del ganglio centinela no debe ser realizada a menos que se asegure vaciamiento ganglionar (Si hay ganglios centinela con metástasis, que algunos autores denominan vaciamiento electivo temprano) o inmunoterapia en los pacientes sometidos a la misma.⁸

Debido a lo reciente de la técnica, aun no se han terminado los estudios que indiquen mejoría de la sobrevida en pacientes con melanomas en estados I y II.^{4,8} Estudios que se limitaran a examinar el beneficio de la linfadenectomía electiva solo en pacientes con micrometástasis, podrían ser útiles para determinar si realmente este tipo de vaciamiento es realmente útil.^{36,28}

En lo referente a la curva de aprendizaje, se ha dicho que se necesitan aproximadamente 20 pacientes para obtener una adecuada destreza en la identificación y resección del ganglio centinela en la axila.⁴¹

Aunque consideramos que para una adecuada destreza en la identificación del ganglio centinela se requieren menos pacientes debido a la facilidad del abordaje quirúrgico allí, y especialmente cuando es realizada por cirujanos expertos en el manejo del cáncer, este número de pacientes podría tomarse como referencia también.

CONSIDERACIONES TECNICAS

Todos los pacientes con melanomas clasificados como estado Ib o II pueden ser considerados candidatos para la búsqueda del ganglio centinela.⁸

La técnica solo ha sido probada en pacientes con el primario presente o en aquellos a quien se les realizó biopsia escisional, por lo que no debe realizarse en aquellos pacientes a los que previamente se les realizó escisión local amplia.^{4,8}

El coloide usado con más frecuencia es el sulfuro de tecnecio coloidal, que puede o no ser filtrado. Cuando se utiliza coloide no filtrado, que posee partículas de mayor tamaño, este debe ser aplicado el día anterior pues tarda más en llegar al ganglio; si se usa coloide filtrado este debe aplicarse 5 horas antes de realizar la disección.

Cuando el melanoma esté ubicado en áreas de drenaje no predecible, se debe practicar el estudio gamagráfico antes de cirugía para identificar el grupo ganglionar a donde esta drenando el tumor. La técnica para identificar específicamente el grupo ganglionar por medio de linfogamagrafía es la siguiente:

1. Inyección con aguja de insulina de 400 microi de 99m Tc nanocolide intradérmicos repartidos en partes iguales en cada uno de los cuadrantes donde fue biopsiada la lesión tumoral.

2. Obtención simultánea con la inyección de estudio dinámico de 3 segundos por frame por 5 minutos en matriz de 64 X 64 con colimador de baja energía, alta resolución situado en un fotopico de 140 kev y una ventana del 20%.
3. Imágenes estáticas inmediatamente terminado el estudio dinámico de cabeza, cuello, tórax abdomen y pelvis según la región de interés en proyección anterior, posterior y lateral si se considera necesario, para 100.000 cuentas en matriz de 128, con colimador de baja energía y alta resolución situado en un fotopico de 140 kev y una ventana del 20%.
4. Imágenes estáticas tardías a las dos horas con iguales parámetros que en el punto anterior.
5. Se utiliza una sonda gamagráfica que determina el número de cuentas radiactivas confirmando la ubicación del o los ganglios centinelas.
6. Luego de la visualización del ganglio centinela bajo cámara y su confirmación mediante la sonda gamagráfica se hace marcación en piel con tinta china haciendo tatuaje intradérmico en el sitio correspondiente. Se tendrá la precaución de realizar la marcación colocando al paciente en posición quirúrgica.
7. Identificado el sitio del grupo ganglionar mediante el tatuaje en piel, dos horas antes de ser llevado a cirugía se repite el procedimiento de inyección de nanocoloides.
8. El paciente es llevado a salas de cirugía, y se inyectan 0.5- 1 cc de azul de isosulfan dentro de la epidermis, distribuidos en los cuatro cuadrantes de la lesión.⁴ La elevación del colgajo debe ser realizada con mucha precaución para evitar romper los canales linfáticos. El colorante debe ser inyectado cada 15 a 20 minutos debido a que al cabo de este tiempo desaparece en los canales linfáticos.
9. La sonda de gamagrafía es usada para localizar con precisión el ganglio centinela. Previamente se calibra la sonda y los conteos de radiactividad deben ser registrados. Resecado el ganglio se mide con la sonda la radiactividad que emite para asegurarnos que es el ganglio adecuado. Igualmente se determina si no hay más emisión de radiactividad para no dejar ganglios centinelas sin resear. El medir la radiactividad en el nódulo extraído así como en el área de disección nos asegura, con gran certeza que hemos seleccionado adecuadamente el o los ganglios centinelas, constituyendo así el "patrón de oro" para Medicina Nuclear de la detección del ganglio centinela.
10. El o los ganglios identificados se envían a patología. Como la cantidad de muestra inicial es pequeña (uno o dos ganglios), fácilmente se pueden realizar varios cortes de cada ganglio, así como la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica.

Debido a las condiciones de no disponibilidad a corto plazo de la sonda de detección gama, se ha optado por una modificación a este protocolo, que se presentó a la Junta de Melanomas, siendo aprobado, y fue este protocolo el que se realizó.

Se utiliza la gamacámara General Electric para realizar el conteo gamagráfico del espécimen quirúrgico encontrado con el azul de metileno, comparado con un tejido graso testigo y con la pieza quirúrgica del vaciamiento completo. Esto con el fin de verificar que el ganglio centinela ubicado en el mapeo preoperatorio es el mismo que geográficamente, con ayuda del tatuaje en piel y el azul de metileno, se detectó como el ganglio centinela y que no existían otros ganglios marcados con radiactividad pero que no se extrajeron al no ser identificados por el cirujano. Esta variación constituye entonces el "patrón de oro" de Medicina Nuclear para detectar el ganglio centinela:

1. Se siguen los mismos pasos del protocolo incluyendo la inyección del coloide el mismo día de la cirugía, reemplazando el procedimiento de la sonda, con el envío del ganglio centinela identificado con azul de metileno, así como la toma de un tejido graso llamado testigo, aledaño a la zona de características grasas y no teñido con azul de metileno, de un volumen similar al del ganglio centinela disecado.
2. Adecuadamente rotulados y en solución salina, los dos frascos son llevados al servicio de medicina nuclear donde se realiza el conteo radiactivo colocando por separado cada frasco justo encima del detector de alta

resolución de la cámara General Electric 400-A, por 5 minutos utilizando una matriz de 128 fotopico de 140 Kev; se aplica el software del programa de cuentas por pixel, grabándose estos datos en el disco duro del computador y la presentación en placa correspondiente.

3. Tanto los frascos con el ganglio centinela y el tejido graso testigo son llevados al servicio de patología con su correspondiente rotulación y formularios de identificación.

TECNICAS DE HISTOPATOLOGIA PARA IDENTIFICAR LAS MICROMETASTASIS GANGLIONARES

En las técnicas de rutina para examinar los ganglios se realizan 1-2 secciones de los mismos, lo que evalúa solo el 1% del volumen total del ganglio. Las coloraciones con hematoxilina-eosina subevalúan los cortes histopatológicos; las técnicas inmunohistoquímicas facilitan y mejoran la identificación de las micrometástasis, lo que aumenta la sensibilidad y la exactitud de la técnica de identificación del ganglio centinela.

Cochran y colegas⁴² aconsejan utilizar técnicas de inmunohistoquímica usando la proteína S100 y anticuerpos monoclonales NK1/C3. Se han utilizado también técnicas de reacción de la cadena de polimerasa para mejorar la determinación, al igual que las tinciones con tirocinasa.

Se han detectado micrometástasis utilizando inmunohistoquímica y/o reacción en cadena de la polimerasa en el 9% a 44% de pacientes a los que inicialmente no se les encuentra compromiso ganglionar con las técnicas corrientes de hematoxilina-eosina⁸

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar las técnicas de detección del ganglio centinela, a través de la linfogamagrafía y linfografía con azul de isosulfan, en los pacientes del Instituto nacional de Cancerología, con melanomas de tronco o extremidades, en estadio Ib y II.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Verificar la identificación del ganglio centinela con las dos técnicas de marcación del ganglio centinela: tinción con azul de metileno y la linfogamagrafía.
- Establecer la cantidad de colorante que debe ser aplicado en el melanoma para identificar adecuadamente el ganglio centinela. De acuerdo a la ubicación con respecto a la estación ganglionar.
- Determinar el tiempo que debe esperarse luego de la aplicación del colorante para iniciar el procedimiento de búsqueda del ganglio, relación con la distancia entre la lesión y el grupo ganglionar determinado.
- Establecer las dificultades técnicas y complicaciones de las dos técnicas de marcación del ganglio o ganglios centinela.
- Determinar el tiempo y número de imágenes durante la adquisición del estudio dinámico necesarias para lograr una adecuada visualización del o los ganglios centinelas
- Establecer el número de cuentas aportado por la sonda gamagráfica que es estadísticamente significativo, para confirmar la ubicación del ganglio centinela, tanto en la adquisición bajo gamacámara como intraoperatoriamente.
- Determinar el intervalo de tiempo óptimo desde la inyección del radiocoloide y el procedimiento quirúrgico para que el conteo de actividad radiactiva detectado por la sonda gamagráfica sea significativamente estadístico y permitir la ubicación del o los ganglios centinelas.

VARIABLES

- **Edad:** años cumplidos, la información será obtenida por interrogatorio y/o historia clínica.
- **Sexo:** se determina por el examen físico, son las características fenotípicas que determinan el género.
- **Tamaño de la lesión:** medida en centímetros del diámetro mayor de la lesión primaria en piel (de la lesión primaria)
- **Ubicación:** Se refiere al sitio anatómico de la lesión primaria (tronco, extremidades superiores o inferiores).
- **Ulceración:** Es la pérdida de solución de continuidad de la lesión primaria (melanoma).
- **Profundidad:** distancia en milímetros desde la parte más superior de la capa granulosa hasta el sitio más profundo de la piel comprometida por tumor. Esta medida será dada en el informe histopatológico de la biopsia de la lesión primaria.
- **Melanoma:** Tumor maligno originada a partir de los melanocitos. El diagnóstico se obtendrá del estudio anatomopatológico.
- **Estado TNM:** clasificación del melanoma de acuerdo con la profundidad del mismo y compromiso ganglionar y metastásico (Ver tabla I).
- **Cantidad de azul inyectado:** cantidad en centímetros de azul de isosulfan inyectado por dosis, teniendo en cuenta que en cada paciente se utilizará la misma cantidad por dosis.
- **Número de dosis utilizadas:** Se refiere al número de veces que se inyectó el colorante hasta que se evidenció el ganglio centinela.
- **Distancia entre la lesión primaria y grupo ganglionar señalado:** Distancia en centímetros entre el melanoma inicial y el primer grupo ganglionar determinado por medio de linfogamagrafía y confirmada por el mayor conteo radioactivo cuantificado por la sonda gamagráfica, donde se buscará el ganglio centinela.
- **Tiempo entre la inyección inicial del colorante y la incisión para la búsqueda del ganglio centinela:** Tiempo en minutos que se esperará para iniciar el procedimiento quirúrgico de la búsqueda del ganglio centinela luego de la aplicación del colorante.
- **Tiempo entre la inyección efectiva del colorante y la visualización de los ganglios linfáticos teñidos:** Se refiere al tiempo transcurrido entre la última aplicación del colorante (aplicación efectiva) y la visualización del ganglio centinela. Con base en este tiempo se ajustará el tiempo de realización de la incisión.
- **Ganglio centinela:** tejido ovoide teñido con azul de isosulfan y/o visualizado en gamacámara y/o identificado como un mayor conteo radioactivo detectado con la sonda gamagráfica, antes o después de haber sido resecado.
- **Cantidad de Tc 99m nanocoloides:** es la cantidad de radioactividad medida en mCi que será inyectada intradermicamente en cada paciente, teniendo en cuenta que en cada paciente se utilizará la misma cantidad por dosis.
- **Tiempo entre la inyección del trazador y la visualización bajo cámara del ganglio o ganglios centinelas:** es el tiempo en minutos en que se visualiza adecuadamente el ganglio o ganglios centinelas durante la adquisición baja gamacámara.
- **Número de imágenes en el estudio dinámico necesarias para la visualización del ganglio o ganglios centinelas:** es la cantidad de imágenes adquiridas en la gamacámara, suficientes para una adecuada visualización de ganglio o ganglios centinelas.
- **Número de ganglios visualizados en el estudio dinámico:** es el número de ganglios centinelas identificados inmediatamente después de la inyección del nanocoloide.
- **Número de ganglios visualizados en imágenes tardías:** es el número de ganglios identificados luego de terminado el estudio dinámico.
- **Número de cuentas en la adquisición:** es la cantidad en miles de cuentas radioactivas adquiridas en la gamacámara, suficientes para un adecuado contraste entre el fondo corporal y una adecuada visualización de ganglio o ganglios centinelas, tanto en el estudio dinámico como estático.

- **Número de cuentas detectadas por sonda gamagráfica prequirúrgica:** es el conteo radioactivo, medido sobre el ganglio centinela antes del procedimiento quirúrgico.
- **Conteo radioactivo:** es la cantidad de radioactividad emitida por segundo por el tejido al que ha llegado un isótopo radioactivo, y que es medida por la sonda gamagráfica.
- **Número de cuentas detectadas por sonda gamagráfica quirúrgicas:** es el conteo radioactivo, medido sobre el ganglio centinela durante el procedimiento quirúrgico.
- **Número de cuentas detectadas por sonda gamagráfica en el lecho quirúrgico:** es el conteo radioactivo, medido sobre el sitio donde fue resecado el ganglio centinela.
- **Número de cuentas detectadas en el ganglio luego de ser resecado:** es el conteo radioactivo, medido directamente sobre el ganglio o ganglios centinelas inmediatamente de ser resecados.
- **Tiempo entre la inyección inicial de los nanocoloides y el inicio del procedimiento quirúrgico:** Tiempo en minutos que se esperará para iniciar el procedimiento quirúrgico de la búsqueda del ganglio centinela luego de la aplicación de los nanocoloides, y que el conteo de actividad radioactiva sea significativo para permitir la ubicación del o los ganglios centinelas.
- **Éxito:** Lograr una adecuada estandarización de las técnicas de detección del ganglio centinela en los pacientes con melanomas del tronco o extremidades del Instituto Nacional de Cancerología.

DISEÑO METODOLOGICO

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio operativo prospectivo en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, con Melanoma de tronco o extremidades, en estadios I y II, con el fin de implementar las técnicas de detección del ganglio centinela dentro de la práctica de estudios imagenológicos y procedimientos quirúrgicos.

POBLACION Y MUESTRA

La población estará formada por todos los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo de tronco o extremidades que consulten al Instituto Nacional de Cancerología. La muestra estará conformada por los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Ingresarán al estudio todos los pacientes con Melanomas malignos, clasificados como Estados Ib o II (mayores de 1.5 mm de espesor sin metástasis linfáticas clínicamente evidentes, ni a distancia)

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Embarazo.
2. Reacciones adversas al colorante a utilizar.
3. Contraindicaciones médicas a la anestesia general.
4. Pacientes con Melanomas de espesor menor de 1.5 mm.
5. Pacientes con Melanomas que presenten ganglios clínicamente positivos.

MUESTREO

El tipo de muestreo es no probabilístico. El ingreso va ser escalonado hasta completar la muestra requerida. El tamaño de la muestra va a ser de 20 pacientes. Este valor se estableció según consenso del grupo de Cirugía de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología y según pautas determinadas por algunos autores³²

INSTRUMENTOS

Para este estudio se necesitan varios elementos, tanto en medicina nuclear como en cirugía y en patología; a continuación los enumeramos, de acuerdo con cada paciente.

- . Nanocoloides para inyección en la lesión: tecnecio 99 o hepatate.
- . Gamacámara E-CAM de doble cabeza con colimador de alta resolución (I.N.C.).
- 3. Sonda de detección gama.
Tinta china para colorear la piel luego de identificado el grupo ganglionar.
Sala quirúrgica con infraestructura usual.
- 6. Colorante vital estéril: Azul de isosulfan o azul de metileno.
Marcadores histológicos: S-100, HMB 45.
Formulario recolector de datos.

PROCEDIMIENTO

1. Selección de los pacientes en la Junta de melanomas del Servicio de Cirugía de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología.
2. Firma del consentimiento informado por parte de los pacientes.
3. Se programa el procedimiento.
4. Se envía al paciente al servicio de Medicina Nuclear.
5. Inyección con aguja de insulina de 400 microCi de ^{99m}Tc nanocolide intradérmicos repartidos en partes iguales en cada uno de los cuadrantes de la lesión tumoral, o alrededor de la cicatriz quirúrgica en los casos en que se haya realizado biopsia escisional previa, en los siete días previos al procedimiento quirúrgico.
6. Obtención simultánea con la inyección de estudio dinámico de 15 segundos por frame por 10 minutos en matriz de 128 X 128 con colimador de baja energía, alta resolución situado en un fotopico de 140 kev y una ventana del 20%.
7. Imágenes estáticas inmediatamente terminado el estudio dinámico de tórax, abdomen y pelvis según la región de interés en proyección anterior, posterior y lateral si se considera necesario, para 100.000 cuentas en matriz de 128, con colimador de baja energía y alta resolución situado en un fotopico de 140 kev y una ventana del 20%.
8. Imágenes estáticas inmediatamente terminado el estudio dinámico de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis, según la región de interés en proyección anterior, posterior y lateral si se considera necesario, para 100.000 cuentas en matriz de 128X128, con iguales parámetros que en el punto anterior; inmediatamente terminada la adquisición, permaneciendo el paciente en la misma posición se llevará a cabo imagen de transmisión para determinación de bordes de silueta corporal.
9. Se utiliza una sonda gamagráfica que determina el número de cuentas radiactivas confirmando la ubicación del o los ganglios centinelas.
10. Luego de la visualización del ganglio centinela bajo cámara y su confirmación mediante la sonda gamagráfica se hace marcación en piel con tinta china haciendo tatuaje intradérmico en el sitio correspondiente. Se tendrá la precaución de realizar la marcación colocando al paciente en posición quirúrgica.
11. Posteriormente identificado el sitio del grupo ganglionar mediante el tatuaje en piel, dos horas antes de ser llevado a cirugía se repite el procedimiento de inyección de nanocoloides.
12. El paciente es llevado a salas de cirugía, y se inyectan 0.5- 1 cc de azul de metileno dentro de la dermis, distribuidos en cada cuadrante de la lesión,²⁷ o en la cicatriz quirúrgica, en los casos de biopsia escisional previa. La elevación del colgajo debe ser realizada con mucha precaución, para evitar romper los canales linfáticos y se iniciará aproximadamente 10 minutos después de inyectado el colorante. El colorante debe ser inyectado cada 15 a 20 minutos debido a que al cabo de este tiempo desaparece de los canales linfáticos.
13. El o los ganglios identificados se envían a patología en solución salina (en fresco) rotulados independientemente.
14. Se procederá a completar el vaciamiento ganglionar respectivo, en el mismo acto quirúrgico, el cual se enviará a patología debidamente rotulado y embebido en formol.
15. Se diligenciarán los respectivos formularios de "envío del ganglio centinela"
16. Se correlacionaran los hallazgos encontrados en las diferentes técnicas de identificación del ganglio centinela con los hallazgos histopatológicos tanto del estudio del ganglio centinela como de los ganglios de todo el vaciamiento, realizando específicamente coloración de hematoxilina-eosina y de inmunohistoquímica S-100 y HMB 45.

Debido a las condiciones de no disponibilidad a corto plazo de la sonda gamagráfica, se ha optado por una modificación a este protocolo, que se presentó a la Junta de Melanomas, se aprobó y es el que se utilizó como 'patrón de oro'.

Se utiliza la gamacámara General Electric para realizar el conteo gamagráfico del espécimen quirúrgico encontrado con el azul de metileno, comparado con un tejido graso testigo y si fuera necesario la pieza quirúrgica del vaciamiento completo. Esto con el fin de verificar que el ganglio centinela ubicado en el mapeo preoperatorio es el mismo que geográficamente, con ayuda del tatuaje en piel y el azul de metileno, se detectó como el ganglio centinela.

4. Se siguen los mismos pasos del protocolo incluyendo la inyección del coloide el mismo día de la cirugía, reemplazando el procedimiento de la sonda, con el envío del ganglio centinela identificado con azul de metileno, así como la toma de un tejido graso llamado testigo, aledaño a la zona de características grasas y no teñido con azul de metileno, de un volumen similar al del ganglio centinela disecado.
5. Adecuadamente rotulados y en solución salina, los dos frascos son llevados al servicio de medicina nuclear donde se realiza el conteo radiactivo colocando por separado cada frasco justo encima del detector de alta resolución todo propósito de la cámara General Electric 400-A, por 5 minutos utilizando una matriz de 128 fotopico de 140 Kev; se aplica el software del programa de cuentas por pixel, grabándose estos datos en el disco duro del computador y la presentación en placa correspondiente.
6. Tanto los frascos con el ganglio centinela y el tejido graso testigo son llevados al servicio de patología con su correspondiente rotulación y formularios de identificación.

RESULTADOS

El curso de este protocolo se divide en dos partes, por los cambios que se decidieron realizar debido al inconveniente de no haber podido adquirir la sonda de detección gama, elemento indispensable para poder llevar a cabo la estandarización de la técnica.

En la primera parte se recolectaron cuatro pacientes, en quienes no se realizó en el postoperatorio la verificación con gamagrafía del ganglio centinela.

Una vez determinada la técnica por Medicina Nuclear, se inicia el estudio conjunto por parte de Medicina Nuclear y Cirugía. En los cuatro pacientes en quienes se hizo la búsqueda conjunta del ganglio centinela con gamagrafía y azul de metileno solo se utilizó una dosis de azul de metileno (4cc, un cc en cada cuadrante de la lesión o de la cicatriz).

En la disección del ganglio, en dos pacientes coincidió el sitio tatuado por Medicina Nuclear con el sitio donde se encontró el ganglio centinela marcado con azul de metileno. En uno de los pacientes no se encontró ganglio teñido con azul de metileno (paciente con melanoma situado en espalda). En este paciente el vaciamiento demostró 21 ganglios, uno positivo para metástasis de melanoma.

En el último de estos cuatro pacientes se encontró un grupo de 4 ganglios teñidos con azul de metileno, y a 2 cm de este grupo se encontraron 2 ganglios que coincidían con el sitio de marcación por parte de Medicina Nuclear, los cuales fueron También enviados a estudio histopatológico. El resultado de patología mostró que los ganglios que coincidían con la marcación de Medicina Nuclear eran positivos para metástasis, lo que no ocurrió con los ganglios teñidos con azul de metileno.

Llama la atención que en el paciente donde no se identificó ganglio con azul no se realizó una segunda aplicación del colorante, de acuerdo con la técnica.

Existían hasta aquí dificultades: no teníamos un patrón para atestiguar que se hubiera identificado realmente el ganglio centinela, pues no había manera de comprobar que no existiera otro ganglio teñido previamente con azul, o identificado mediante gamagrafía.

Se decide replantear parcialmente el protocolo, en vista que es difícil hasta aquí la consecución de la sonda. Los Médicos Nucleares determinan un sistema para identificar fuera del paciente cual es el verdadero ganglio centinela marcado con isótopos, sin importar si Cirugía general puede identificar o no el ganglio mediante el colorante vital,

Con esta modificación (confirmación en el postoperatorio por Medicina Nuclear del ganglio centinela) se realiza en adelante la estandarización de la técnica: detección gamagráfica, tinción con azul de metileno y confirmación histológica.

Se realizó la técnica en 17 pacientes. La mediana de edad fue 63 años (rango entre 22 y 78 años). Fueron 12 mujeres y 5 hombres. La ubicación del melanoma fue: 10 en miembros inferiores, 4 en miembros superiores y 3 en tronco. Entre las mujeres 10 tenían la lesión en miembros inferiores y 2 en miembros superiores; en los hombres 2 melanomas se encontraron en miembros superiores y 3 en tronco.

Seis pacientes tenían melanomas de 3 mm de profundidad (Tabla 4). En 10 pacientes los estadios de la enfermedad eran Ila, en 6 pacientes IIb y en uno Ib (espesor de 1 mm. Nueve pacientes tenían biopsias incisionales y 8 tenían biopsias escisionales.

En 14 de 17 pacientes solo se aplicó una dosis de azul de metileno y en 3 se aplicaron dos dosis. En uno de estos últimos pacientes, a pesar de dos aplicaciones no se evidenció ningún ganglio teñido. En 14 pacientes donde se visualizaron ganglios con el colorante, solo se encontró un ganglio teñido en cada paciente, 2 ganglios teñidos y con radiactividad en dos pacientes, y en un paciente no se identificó ganglio con azul pero sí con gamagrafía. El promedio de tiempo en el que se identificó el ganglio teñido luego de la inyección del colorante fue de 4 minutos (Tabla 5). Cuando los melanomas se localizaban en los miembros inferiores, la distancia del ganglio centinela a la arcada inguinal estaba entre 2 y 5 cm.

La concordancia entre las dos técnicas fue del 100% en 16 pacientes: todos los ganglios teñidos con azul de metileno fueron inicialmente identificados bajo gamacámara, y se confirmó posteriormente que eran los ganglios marcados con radiocoloide luego de la extracción al ser visualizados en la gamacámara. Posteriormente por histopatología se confirmó que correspondían a ganglios linfáticos. En el paciente donde no se identificó ganglio centinela con azul de metileno, el producto del vaciamiento axilar fue llevado a la gamacámara y allí se identificó y se disecó el ganglio centinela, y se verificó mediante histopatología que correspondía a ganglio linfático.

La mediana de la relación numérica entre el conteo radiactivo del ganglio centinela comparado con la actividad de fondo representada por un tejido graso testigo fue de 14:1, siendo la relación numérica bajo cámara así: 4:1, 6:1, en tres pacientes 7:1, 9:1, 10:1, 12:1, dos pacientes de 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 20:1, 39:1, 42:1, 72:1. El promedio de tiempo de arribo del radiocoloide al ganglio centinela fue de 4 minutos (Tabla 5) cuando se hizo con hepatate y 2 minutos con nanocoloides. Los ganglios centinelas identificados en el estudio dinámico fueron 20.

En los 17 pacientes, 5 tenían ganglios centinelas positivos y 12 negativos para tumor; en estos últimos, todos los vaciamientos fueron también negativos (Tabla 4). Siempre que el ganglio fue negativo para tumor con hematoxilina-eosina, el ganglio se estudio con inmunohistoquímica. No hubo ganglios con metástasis en los vaciamientos cuando los ganglios centinelas fueron negativos. La relación del espesor con la positividad de los ganglios centinela se relaciona en la tabla 4.

De los 6 pacientes que presentaban lesión ulcerada, 4 tuvieron ganglio centinela y vaciamiento positivos para metástasis y dos tuvieron ganglio centinela y vaciamiento negativos.

DISCUSION

Este es un estudio operativo prospectivo que evaluó las técnicas de detección del ganglio centinela en 17 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de melanoma cutáneo de grado intermedio de tronco ó extremidades.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les practicó linfogamagrafía preoperatoria, posterior linfografía con azul de metileno y verificación de la linfografía mediante conteo radiactivo del ganglio teñido. A pesar de que no se contó con la sonda gamagráfica, esta modificación al protocolo mostró ser eficiente para la identificación y confirmación del ganglio centinela mostrándose una correlación del 100% de los ganglios teñidos con azul de metileno.

Todos los ganglios teñidos con azul de metileno fueron simultáneamente identificados bajo gamacámara, que además se confirmó en gamacámara luego de la extracción y por histopatología, lo que demuestra concordancia total. Hubo un paciente donde no se identificó ganglio centinela con azul de metileno; el producto del vaciamiento axilar de este paciente fue llevado a la gamacámara y allí se identificó y se disecó el ganglio centinela, y se verificó mediante histopatología.

Se estableció que la linfogamagrafía fue capaz de detectar en 100% de los casos el ganglio centinela tanto en el mapeo preoperatorio como en la verificación del conteo radiactivo bajo cámara del espécimen quirúrgico, previamente coloreado con el azul de metileno y posteriormente extraído. Inclusive, en el paciente en donde el azul de metileno no tiñó el ganglio centinela, la medicina nuclear fue capaz de identificarlo en el vaciamiento ganglionar luego de ser extraído y bajo cámara realizar la disección correspondiente del centinela, verificándose sus características histológicas ganglionares mediante patología, lo que demuestra claramente que ambas técnicas tienen buena exactitud para identificar el ganglio centinela y son complementarias, aumentando de esta forma la capacidad diagnóstica.

En el paciente que no se evidenció la tinción del ganglio centinela con azul de metileno el melanoma estaba ubicado en el dorso. Consideramos que no hubo migración del colorante debido a que el paciente fue inyectado en decúbito dorsal y dado que los linfáticos en esta región no poseen válvulas, no fue posible su ascenso. Esta observación fue realizada por el Dr. J. Angel, Cirujano Mastólogo, y gracias a ella, en un siguiente paciente con una lesión de similar localización en el dorso se tuvo la precaución de inyectar el azul de metileno en decúbito prono, evidenciándose en este paciente el ganglio centinela con azul de metileno. La inyección del radiocoloide siempre se realizó en decúbito prono en estas localizaciones por comodidad de aplicación.

Debido al costo y a la difícil consecución del azul de isosulfan, el colorante que se ha utilizado, y que también se utiliza en otros centros de investigación como el Instituto de Milán ha sido el azul de metileno. Solo se ha requerido una dosis de azul de metileno en 15 pacientes.

El promedio de visualización del ganglio centinela luego de la inyección ha sido de 4 minutos, sin importar la distancia de la lesión primaria al grupo ganglionar, y dependiendo especialmente de la rapidez con la que se realice la disección quirúrgica. En general ha habido mayor demora cuando se diseca la axila que la ingle. Por sugerencia del Dr. E. Quintero, Cirujano Mastólogo, se ha modificado parcialmente el procedimiento quirúrgico: la incisión en la base ganglionar se ha hecho antes de la inyección del colorante teniendo la precaución de solo disecar hasta la fascia cribiforme para no lesionar los linfáticos profundos que traen el drenaje de los sitios distantes y se ha podido verificar la llegada del mismo por el conducto linfático hasta el ganglio respectivo, siendo aquí el tiempo de visualización de 2 minutos. Esto está de acuerdo con la literatura, donde se indica que el azul de metileno se desplaza muy rápido en los canales linfáticos.

Dentro de las modificaciones de recursos empleados en el protocolo la primera de ellas fue el empleo del Fitato estañoso (Hepatate_R) en lugar de los nanocoloides, esto debido a su mayor disponibilidad y menor costo, teniendo igual efectividad de marcación con el Tecnecio. Es de anotar que el hepatate al igual que el nanocoloide

es una sustancia particulada, de similares diámetros moleculares (entre 70 y 110 nm), demostró una excelente migración por los canales linfáticos.

Se determinó que la dosis estándar de coloide radiomarcado de 400 microcurios fue suficiente para la adecuada visualización del ganglio centinela, lo que es concordante con lo mencionado en la literatura mundial. Se estableció que el tiempo promedio entre la inyección intradérmica del ^{99m}Tc Hepatate y la visualización bajo cámara del ganglio centinela fue en promedio de 4 minutos, que se verificó en las imágenes tardías siendo de anotar la importancia de la realización del estudio dinámico por 10 minutos cuando se realiza con hepatate, habiendo sido suficiente para la adecuada visualización de los ganglios centinelas en todos los pacientes y las imágenes tardías son confirmatorias de los hallazgos, y absolutamente necesarias para la realización del tatuaje en piel con tinta china. Cuando se utilizaron los nanocoloides el tiempo de visualización del ganglio centinela fue en promedio de 2 minutos, llamando la atención que en las imágenes tardías fueron visibles en algunos pacientes otras estaciones ganglionares secundarias, muy probablemente debido al discreto menor tamaño de estas sustancias particuladas.

En lo referente al tatuaje en piel, que se realizó bajo gamacámara y con el empleo de la inyección intradérmica de tinta china verde en forma de cruz se consideró adecuado como guía geográfica al momento de realizar la incisión para ir a buscar el ganglio centinela teñido de azul tanto en la ingle como en la axila. La correlación entre el mapeo realizado una semana antes y el mapeo el día de la cirugía fue similar, con la observación además que en algunas ocasiones el tatuaje se borraba cuando se realizaba con demasiada antelación.

Se determinó que el tiempo promedio entre la aplicación del radiocoloide y la resección del ganglio centinela fue de aproximadamente una hora. Se encontró que el conteo radiactivo del espécimen quirúrgico disminuyó significativamente cuando fue superior a los 90 minutos lo que indica que la inyección se debería llevar a cabo lo más cercanamente posible al acto quirúrgico, teniendo en cuenta el decaimiento radiactivo del tecnecio; éste tiempo obviamente se disminuiría al contar con la sonda gamagráfica.

Se observó que la posición del paciente en el momento de la inyección tanto del nanocoloide como del azul de metileno es importante, de manera especial en los melanomas localizados en tronco. Esto probablemente se deba a la característica anatómica de los canales linfáticos de estas zonas que no cuentan con válvulas y su drenaje se da por gravedad a diferencia de lo que ocurre en los miembros inferiores y superiores; lo que explicaría él porque en uno de los pacientes inyectados con azul de metileno no fue posible la tinción del ganglio centinela, debido a que fue inyectado en decúbito dorsal; la inyección de los coloides se llevó a cabo en decúbito prono. Habiéndose hecho esta consideración en un segundo paciente con un melanoma en dorso, la detección del ganglio centinela fue exitosa por ambas técnicas.

La apreciación en cuanto a la modificación que fue realizada al protocolo en el sentido de verificar de que el ganglio centinela teñido con el azul de metileno se trataba del mismo mapeado preoperatoriamente; el hecho de haberlo observado bajo cámara con un conteo radiactivo significativo lleva a considerar que esta modificación pudiera ser aplicada en otros servicios de medicina nuclear donde no se cuente con la sonda gamagráfica.

Se estableció que más 20% (29.4%) de los ganglios centinelas identificados fueron Histologicamente positivos para tumor, positividad que se encontró en al menos en un ganglio del vaciamiento ganglionar correspondiente (excepto en un paciente, cuyo vaciamiento fue negativo con las técnicas convencionales), lo que sugiere que la histología del ganglio centinela refleja hasta ahora, en últimas, la histología de la cuenca ganglionar correspondiente, como lo referido en la literatura mundial.

CONCLUSIONES

La estandarización de la técnica permitió a los cirujanos adquirir adecuada experiencia para identificar los ganglios teñidos con el colorante vital, lo que fue facilitado (a diferencia de los estudios iniciales de Morton y colaboradores), por la demarcación en la piel, del sitio donde se debe hacer la disección para encontrar el ganglio centinela.

Se verificó la identificación del ganglio centinela con las dos técnicas, se estableció la cantidad de colorante a utilizar, se determinó el tiempo que tarda en llegar el colorante a la base ganglionar lo que se relaciona con el tiempo de inicio de disección, se establecieron y resolvieron las dificultades técnicas que surgieron durante el estudio, y en general se cumplieron los objetivos generales y específicos del protocolo.

La certeza que se fue obteniendo a medida que transcurrían los casos permitió sugerir a los especialistas de los grupos comprometidos en la estandarización de la técnica, que eran suficientes pacientes los que hasta ahora habían entrado en el protocolo (85% de la muestra sugerida inicialmente, sin contar los 4 pacientes iniciales en donde no se pudo tener el patrón de oro de la linfogamagrafía, que nos permitieron obtener conclusiones y experiencias muy útiles para los siguientes pacientes, razón de este protocolo), sometiendo a consideración de los miembros del comité una siguiente fase en el manejo de los pacientes con melanoma de grado intermedio: la disección ganglionar electiva o "terapéutica temprana" solo cuando el ganglio centinela examinado en cortes definitivos con las técnicas necesarias de patología, sea positivo. De esta manera evitaremos el innecesario vaciamiento en el 80% de los pacientes con melanoma de grado intermedio, y además que no se hagan vaciamentos en pacientes con melanomas más profundos por la necesidad de adquirir experiencia, como fue aprobado inicialmente. Todo esto para disminuir la morbilidad y costos que acarrearán los vaciamentos en general.

Sabemos sin embargo que es necesaria la utilización de la sonda de detección gama para facilitar la identificación y disección, además que es indispensable en otras localizaciones como en cabeza y cuello, y tumores de mama.

Se sugiere entonces el procedimiento a seguir en la segunda fase del manejo de los pacientes con melanomas de espesor intermedio sin metástasis clínicamente evidentes:

- Realizar la inyección intradérmica de 400 microCi de ^{99m}Tc de radiocoloide preferiblemente utilizando hepatate y tatuaje el mismo día de la cirugía.
- Aplicar el colorante en los 4 cuadrantes, masaje en el sitio de la aplicación y realizar el inicio de la disección inmediatamente se termine el masaje, o incluso antes de la aplicación del colorante.
- Extracción del ganglio centinela teñido con verificación del mismo bajo cámara (hasta que se tenga la disponibilidad de la sonda de detección gama, la que permitirá dicha verificación en el intraoperatorio) y envío a patología para estudio definitivo.
- De acuerdo con resultado de patología se realizará o no en otro tiempo quirúrgico el vaciamiento.
- El seguimiento clínico de los pacientes se realizará tanto en los pacientes que se lleve a cabo el vaciamiento como en los que no, de la manera establecida por el Grupo de Mama y tejidos blandos.

BIBLIOGRAFIA

1. Balch C, Reintgen D, Kirkwood J et al. **Cutaneous Melanoma**. En: Cancer Principles & Practice of Oncology. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. Lippicott-Raven Publishers, 1997:1947-1989.
2. Boletín epidemiológico del Instituto Nacional de Cancerología.
3. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. **A multifactorial Analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastasis (stage III)**. J Clin Oncol, 1983; 1:126.
4. Essner R. **The role of lymphoscintigraphy and sentinel node mapping in assessing patient risk in melanoma**. Sem Oncol, 1997;24 suppl 4: s4-8.
5. Liu T, Soong S. **Epidemiología del Melanoma Maligno**. En: Surg Clin N Am 1996; 6:1227-46
6. Uren R, Howman R, Thompson J et al. **Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node**. J Nulc Med, 1993;34:1435
7. Morton D, Wein D, Wong J et al. **Technical details of intraoperative mapping for early stage melanoma**. Arch Surg, 1992;127:392.
8. Brady M, Coit D. **Sentinel lymph node evaluation in melanoma**. Arch dermatol, 1997;133:1014
9. Karakousis C. **Tratamiento quirúrgico del melanoma maligno**. Surg Clin N Am 1996, 6:1323.
10. Ziessman H, and Kaplan W. **Radionuclide lymphoscintigraphy**. En: Diagnostic Nuclear Medicine, third Edition, 1996. Sandler M and Gottschak A. Williams and Wilkins.
11. Gershwald J, Buzaid A, Ross M. **Classification and Staging of Melanoma**. En: Hematol/Oncol Clin North Am 1998; 12(4)-737-65
12. Heasley D, Toda S, Mihm M. **Patología del melanoma maligno**. Surg Clin N Am 1996; 6:1247-80.
13. Balch C, Soong S. **A New AJCC Staging System for Melanoma**. Presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, abril de 2000.
14. Marghoob A, Bittencourt F, Kopt A et al. **Breslow Thickness and Clark Level in Melanoma**. Cancer, 2000; 88(3):589-95
15. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. **A multifactorial Analysis of melanoma. III. Prognostic Factors in melanoma patients with lymph node metastasis (stage II)**. Ann Surg, 1981; 193:77.

16. Ringborg U, Andersson R, Eldh J et al. **Resection Margins of 2 Versus 5 cm for Cutaneous Malignant Melanoma with a Tumor Thickness of 0.8 to 2.0 mm.** *Cancer*, 1996; 77(9):1809-14
17. McCarthy W, Med A, and Shaw H. **The Surgical Treatment of Primary Melanoma.** En: *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998; 12(4):797-805
18. Karakois C, Emrich L, Driscoll D et al. **Surgical after groin dissection for malignant melanoma.** *Surgery*, 1991; 109:119.
19. Coit D, Brennan M. **Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity.** *Arch Surg*, 1989; 124:162-166.
20. McCarty J, Haagensen C, Herter F. **The role of groin dissection in the management of the melanoma of the lower extremity.** *Ann Surg* 1974; 179.
21. Dasmahapatra K, Karakois C. **Therapeutic groin dissection in malignant melanoma.** *Surg gynecol Obstetric*, 1983; 156.
22. McCarty W, Shaw H, Cascinelli et al. **Elective lymph node dissection for melanoma: two perspectives.** *World J Surg*, 1992; 16:203.
23. Balch C: **The role of elective node dissection in melanoma: rationale, results and controversies.** *J Clin Oncol*, 1988,6 (suppl 1): 163.
24. Brady M, Coit D. **Sentinel lymph node evaluation in melanoma.** *Arch dermatol*, 1997;133:1014
25. Ross M. **The case for elective lymphadenectomy.** *Surg Oncol Clin N Am*, 1992; 2:205.
26. Balch C, Murad T, Soong S et al. **Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients.** *Cancer*, 1979:43.
27. Schneebaun S, Briele H, Walker M et al. **Cutaneous thick melanoma: prognostic and treatment.** *Arch Surg*, 1987; 122:207
28. Balch C, Soong S, Bartolucci A et al. **Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanoma for patients 60 years of age or younger.** *Ann Surg* 1996, 224; 697.
29. Morton D, Wein D, Wong J et al. **Technical details of intraoperative mapping for early stage melanoma.** *Arch Surg*, 1992;127:392.
30. Karakousis C. **Tratamiento quirúrgico del melanoma maligno.** *Surg Clin N Am* 1996, 6:1323.
31. Uren R, Howman R, Thompson J et al. **Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node.** *J Nucle Med*, 1993

32. Uren R, Howman R, Thompson J et al. **Lymphatic drainage from peri-umbilical skin to internal mammary nodes.** Clin Nucl Med. 1995; 20:254
33. Krag D, Meijer S, Weaver D et al. **Minimal access surgery for staging of malignant melanoma.** Arch Surg, 1995; 130:654.
34. Norman J, Cruise C, Espinosa C et al. **Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma.** Am J Surg, 1991; 162:432
35. Mudan A, Murray D, Herda S et al. **Early stage melanoma: lymphoscintigraphy, reproducibility, of sentinel node detection, and effectiveness of the intraoperative gamma probe.** Radiology, 1996; 171
36. Alex J, Krag D, Harlow S, et al. **Localization of Regional Lymph Nodes in Melanomas of the Head and Neck.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998; 124:135-40
37. Reintgen D, Cruise C, Welks et al. **The orderly progression of melanoma nodal metastasis.** Ann Surg, 1994; 220:759.
38. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra O. **The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy melanoma.** Eur J Nucl Med, 1995; 22, 4: 1238
39. Glass L, Messina J, Fenske N et al. **The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma.** Dermatol Surg, 1995; 21:979
40. Alex J, Sasaki C, Krag D, et al. **Sentinel Lymph Node Radiolocalization in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.** Laryngoscope, 2000; 110:198-203
41. Cox Ch, Pendas S, Cox J, et al. **Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer.** An Surg 1998; 227:645-51
42. Cochran A, Wen D, Morton D. **Occult tumor cells in lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma: an immunohistological study.** Am J Surg Pathol, 1988; 12:612.

Anexo 1**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El instituto Nacional de Cancerología de Santafé de Bogotá esta interesado en efectuar un estudio clinico para evaluar la utilidad de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanoma. Para nosotros es muy valioso de usted participe en este estudio.

Antes del procedimiento quirúrgico se le inyectarán alrededor de la lesión substancias en el servicio de medicina nuclear que son inocuas para su salud; durante el procedimiento quirúrgico se aplicará un colorante alrededor de la lesión, que solo excepcionalmente le podrá producir algún efecto lesivo. Durante el acto quirúrgico se le practicará el vaciamiento ganglionar requerido para el tratamiento de su enfermedad.

Si usted no acepta entrar al estudio de todas maneras se le realizará el tratamiento integral establecido que usted necesita dependiendo de su enfermedad.

Enterado de las condiciones del estudio y resueltas todas las dudas acepta ser parte del mismo.

Nombre _____

C.C _____

Nombre testigo _____

C.C testigo _____

Anexo 2

**TECNICA DE DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA
EN PACIENTES CON MELANOMA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
EN SANTA FE DE BOGOTA**

Nombre. _____

H.C. _____ Edad _____ Sexo. _____

Tamaño de la lesión(cm) _____ Ubicación. _____ Ulcerado(S/N) _____

Profundidad(mm) _____ Breslow _____

Clasificación TNM _____

Márgenes de sección en biopsias escisionales previas:

< de 5 mm _____ 6-10 mm _____ > 10 mm _____

Cantidad de azul inyectado(cc) _____

Número de dosis inyectadas _____

Distancia entre lesión primaria grupo ganglionar señalado(cm) _____

Tiempo entre la inyección inicial del colorante y la incisión para búsqueda del ganglio centinela(min.) _____

Tiempo entre la inyección efectiva (inyección de la última dosis) del colorante y la visualización del ganglio o ganglios linfáticos teñidos(min.) _____

Número de ganglios teñidos _____

Cantidad de Tc99m nanocoloides (mCi) _____

Tiempo entre la inyección del radiotrazador y la visualización bajo cámara del ganglio o ganglios centinelas(min.) _____

Número de imágenes en el estudio dinámico necesarias para la visualización del ganglio o ganglios centinelas _____

• Número de ganglios visualizados en estudio dinámico _____

• Número de ganglios visualizados en imágenes tardías _____

Número de cuentas en la adquisición dinámica(Kcts) _____ Estático _____(Kcts)

Número de cuentas detectadas por sonda gamagráfica prequirurgicas (ctas/seg)_____

Número de cuentas detectadas por sonda gamagráfica quirúrgicas (ctas/seg)_____

Número de cuentas detectadas por sonda gamagráfica en lecho quirúrgico (ctas/seg)_____

Número de cuentas detectadas en ganglio luego de ser resecado(ctas/seg)

Tiempo entre la inyección de Tc99m nanocoloides y el procedimiento quirúrgico(min)_____

Anexo 3.**ANEXO A LA TÉCNICA DE LINFOGAMAGRAFÍA PARA BÚSQUEDA DE GANGLIO CENTINELA EN
MELANOMA CUTÁNEO DE TRONCO Y EXTREMIDADES.****JUSTIFICACION**

Debido a la no disponibilidad a corto plazo de la sonda gamagráfica, se ha optado por una modificación al protocolo inicial utilizando la gamacámara General Electric para realizar el conteo gamagráfico del espécimen quirúrgico encontrado con el azul de metileno, comparado con un tejido graso testigo y si fuera necesario la pieza quirúrgica del vaciamiento completo. Esto con el fin de verificar que el ganglio centinela ubicado en el mapeo preoperatorio es el mismo que geográficamente, con ayuda del tatuaje en piel y el azul de metileno, se detectó como el ganglio centinela.

- Se siguen los mismos pasos del protocolo incluyendo la inyección del coloide el mismo día de la cirugía, remplazando el procedimiento de la sonda, con el envío del ganglio centinela identificado con azul de metileno, así como la toma de un tejido graso llamado testigo, aledaño a la zona de características grasas y no teñido con azul de metileno, de un volumen similar al del ganglio centinela disecado.
- Adecuadamente rotulados y en solución salina, los dos frascos son llevados al servicio de medicina nuclear donde se realiza el conteo radiactivo colocando por separado cada frasco justo encima del detector de alta resolución todo propósito de la cámara General Electric 400-A, por 5 minutos utilizando una matriz de 128 fotopico de 140 Kev; se aplica el software del programa de cuentas por pixel, grabándose estos datos en el disco duro del computador y la presentación en placa correspondiente.

Tanto los frascos con el ganglio centinela y el tejido graso testigo son llevados al servicio de patología con su correspondiente rotulación y formularios de identificación.

TABLA 1. Estadificación del melanoma maligno.

ESTADO		DESCRIPCION
IA	T1NOMO	Melanoma localizado < o igual a 0.75 mm
IB	T2NOMO	Melanoma localizado 0.76-1.5 mm
IIA	T3NOMO	Melanoma localizado 1.5-4 mm
IIB	T4NOMO	Melanoma localizado > de 4 mm
III	Cualquier T N1	Ganglio linfático regional comprometido menor de 3 cm
	N2a	Ganglio linfático comprometido mayor de 3 cm
	N2b	Metástasis en transito.
	N2c	Ambos, N2a y N2b.
IV	Cualquier T Cualquier N M1	Metástasis a distancia

TABLA 2. Clasificación de Clark del melanoma maligno.

CLARK	NIVEL DE INVASION
I	In situ
II	Nidos de células en dermis papilar
III	Nódulo en expansión en dermis papilar
IV	Infiltración en dermis reticular
V	Infiltración en tejido subcutáneo

Tabla III. Porcentaje de sobrevida según clasificación propuesta para melanoma.

ESTADO	2 AÑOS	5 AÑOS	VALOR DE p
I	99%	92%	-----
II	88%	67%	<0.0001
III	71%	45%	<0.0001
IV	11%	0%	<0.0001

TABLA 4. Resultados del Procedimiento en cada paciente.

*Ulcerado

Paciente	Estado	Breslow	Positividad ganglio centinela	Ganglios positivos/Total ganglios vaciamiento	Localización Melanoma
1.	IIB	4	+	1/7	MMII
2.	IIA	3	-	0/19	MMII
3.	IIA	3	-	0/9	MMSS
4*	IIB	4	-	0/21	TRONCO
5.	IIA	3	-	0/12	MMI
6*	IIA	3	-	0/8	MMII
7.	IIA	2	+	1/17	TRONCO
8.	IIA	3	-	0/9	MMII
9.	IIA	2	-	0/10	MMSS
10*	IB	1	-	0/32	MMSS
11*	IIB	6	+	2/6	MMII
12*	IIA	3	-	0/7	MMII
13*	IIB	8	+	3/24	MMSS
14*	IIA	2.7	-	0/17	TRONCO
15	IIB	7.9	-	0/20	MMII
16	IIA	1.5	+	0/13	MMII
17	IIB	4	-	0/17	MMII

TABLA 5.
Tiempos de visualización con cada técnica (minutos).

PACIENTE	LINFOGRAFIA CON AZUL DE METILENO	GAMAGRAFIA
1	4	4
2	5	6
3	5	2
4		6
5	5	4
6	5	7
7	6	6
8	1	3
9	6	4
10	5	4
11	1.5	3
12	1	
13	3	1
14	10	0.25
15	0.8	1
16	0.6	0.25
17	7	6

Instituto Nacional de Cancerología



INC002673