



Localizador: 17040

Comportamiento biológico y valor de la biopsia de ganglio centinela en melanoma grueso (factores pronósticos del melanoma T4)

Biologic behavior and value of sentinel lymph node biopsy in thick melanoma (prognostic factors of T4 melanoma)

Ana Lucía Campos-Arbulú,* Laura Agostina-Mattioni,* Romina Florencia-Reino,* Juan Manuel Fernández-Vila,* Norberto Arístides-Mezzadri*

Palabras clave:

Melanoma grueso,
índice de Breslow,
ganglio centinela,
pronóstico.

Key words:

Thick melanoma,
Breslow,
sentinel lymph node,
prognostic.

RESUMEN

Introducción: La utilidad del ganglio centinela en melanoma grueso es discutida debido a frecuentes metástasis. El objetivo del trabajo es analizar el comportamiento biológico y la utilidad del mapeo linfático para melanoma T4. **Material y métodos:** Análisis de pacientes con melanoma T4. Se consideraron variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, histopatológicas y de seguimiento. **Resultados:** Se incluyeron 40 pacientes, de los cuales 67% eran hombres. La edad fue 68.6 años. Veintiocho melanomas presentaron ulceración (70%). El índice de Breslow fue 6 mm (4.1-55). Siete casos mostraron macrometástasis ganglionares y se realizó linfadenectomía. En 9/24 pacientes el ganglio centinela fue positivo y se indicó vaciamiento. En tres se identificó ganglio positivo adicional. La histología nodular se asoció a ganglio centinela positivo ($p = 0.041$). La mortalidad específica fue 35% con seguimiento de 56 meses (4-174). La supervivencia global a cinco años fue 56.5%, específica 60% y libre de enfermedad 43%. Al comparar ganglio centinela positivo versus negativo, la supervivencia global a cinco años fue 55 y 63% ($p = 0.36$), específica 55 y 75% ($p = 0.197$) y libre de enfermedad 32.5 y 71% ($p = 0.08$). **Conclusión:** Los melanomas con T4 presentan ulceración frecuentemente. La histología nodular fue pronóstico de ganglio centinela positivo. El ganglio centinela positivo tuvo impacto negativo en la supervivencia. El mapeo linfático tendría valor pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Sentinel node's value in thick melanoma is controversial because of frequent metastasis. Our aim is to analyze the biological behavior and the usefulness of sentinel lymph node biopsy in thick melanoma. **Material and methods:** Patients treated for T4 melanoma were analyzed. The variables considered were demographic, clinical, surgical, pathological and follow up. **Results:** Forty patients included, 67% male, mean age 68.6 years old. Twenty-eight were ulcerated melanomas (70%). Median Breslow thickness was 6 mm (4.1-55). Seven showed macroscopic lymph node metastasis and lymphadenectomy was performed. In 9/24 patients the sentinel lymph node was positive and lymphadenectomy followed. In 3 patients an additional positive node was identified. Nodular histology was associated with positive sentinel node ($p = 0.041$). Specific mortality was 35% with 56 months of mean follow up (4-174). Five year overall, specific and disease free survival were 56.5%, 60% and 43%. When comparing positive versus negative sentinel node, five year overall survival was 55% and 63% ($p = 0.36$), specific survival 55% and 75% ($p = 0.197$) and disease free survival 32.5% and 71% ($p = 0.08$). **Conclusions:** Thick melanomas are frequently ulcerated. Nodular histology predicted sentinel node positivity. The positive sentinel lymph node had a negative impact in survival. Sentinel node biopsy would have prognostic value in these patients.

* Servicio de Cirugía General del Hospital Alemán de Buenos Aires, Sección de Cirugía de Cabeza y Cuello.

Conflict of interests:
Ninguno.

Recibido:
28/Mayo/2017.
Aceptado:
09/Agosto/2017.



INTRODUCCIÓN

El índice de Breslow es el principal factor predictor de metástasis ganglionar de melanoma. El mapeo linfático introducido por Morton en 1992 ha sido universalmente aceptado para la estadificación de los me-

lanomas de espesor fino e intermedio. Sin embargo, en pacientes con índice de Breslow mayor de 4 mm su utilidad es discutida. Esto se debe en parte a que esta población no ha sido tan estudiada como la de espesor intermedio y a que presentan índices de metástasis ganglionar y a distancia de hasta

70% con una supervivencia específica a cinco años de 45-65%.¹⁻⁵

Este trabajo tiene como objetivo analizar el comportamiento biológico del melanoma con espesor mayor de 4 mm y evaluar la utilidad del mapeo linfático en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis observacional retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes operados de melanoma entre 1996 y 2016 en un hospital de comunidad.

Se incluyeron pacientes con espesor de Breslow mayor de 4 mm (T4 según la clasificación TNM de la AJCC),⁶ se excluyeron los casos de melanoma no cutáneo y los que mostraron recurrencia de enfermedad que fueron operados previamente en otro centro.

Se solicitó tomografía computarizada o PET-TC para la estadificación debido al alto riesgo de metástasis ganglionar y a distancia que presentan estos pacientes.

Técnica quirúrgica

Previo a la cirugía se realiza linfocentellografía con Tc99 para localizar el ganglio centinela, cuya proyección cutánea se marca para determinar el tiempo de migración del radiotrazador desde la lesión primaria.

En la cirugía se aplica inyección intradérmica perileisional (o pericicatrizal en caso de biopsia escisional) de 1 mL de azul patente, antes de infiltrar con anestesia local (xilocaina al 1% con epinefrina). Una vez transcurrido el tiempo de migración, se hace una incisión a nivel de la estación ganglionar correspondiente acorde a una eventual linfadenectomía posterior. Se efectúa la disección del territorio ganglionar utilizando un contador de centelleo portátil (Gamma probe) como guía hasta identificar el ganglio centinela. Éste se define como un ganglio teñido de azul, con un canalículo aferente teñido de azul y/o con actividad radiactiva detectada con el Gamma probe (dos a tres veces la marcación basal *in vivo* y > 10 veces la de un ganglio no centinela *ex vivo*). También se considera ganglio centinela aquél que presenta actividad radiactiva de por lo menos 10% de la actividad del ganglio más caliente. Una vez resecado el ganglio, se realiza la resección del melanoma con los márgenes adecuados al índice de Breslow según la NCCN (Red Oncológica Nacional, por sus siglas en inglés *National Comprehensive Cancer Network*).^{7,8}

Se consideraron variables demográficas, clínicas, bioquímicas, quirúrgicas, histopatológicas y de seguimiento. Se analizó la supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico de las variables estudiadas a través de las pruebas de chi cuadrada (χ^2) para las variables categóricas y las pruebas de t Student para las variables continuas, tomando como significativa p menor de 0.05. Se empleó el paquete estadístico SPSS v 22 (IBM).

RESULTADOS

En el periodo de estudio se trataron 502 pacientes con diagnóstico de melanoma. Para el análisis se incluyeron 40 con índice de Breslow mayor de 4 mm, 28 de sexo masculino (67%), con edad promedio de 68.6 años (14-98).

La localización del melanoma fue en miembros inferiores en 13 pacientes (seis en el pie), 11 en tronco, siete en cabeza y cuello, siete en las extremidades superiores y dos en región perineal. Con respecto al tipo histológico 19 fueron melanoma nodular, tres extensivo superficial, dos acrolentiginoso y 16 de tipo no determinado. Se evidenció ulceración en 28 casos (70%) y recuento mitótico elevado en 31 (78%). El índice de Breslow promedio fue 9 mm, con mediana de 6 mm (4.1-55).

Se realizaron 22 PET-TC y 18 tomografías computarizadas. Estos estudios no evidenciaron enfermedad adicional a la manifestada clínicamente.

Siete casos se presentaron con macrometástasis ganglionar regional y se efectuó linfadenectomía terapéutica. Se tomó biopsia del ganglio centinela en 24 pacientes. La linfocentellografía localizó el ganglio centinela en todos los casos: 10 axilares (bilateral en un paciente), 10 inguinales (uno además presentó marcación a nivel poplíteo), tres cervicales y un iliaco. En nueve (38%) pacientes el ganglio centinela fue positivo y se indicó la linfadenectomía terapéutica (tres pacientes se negaron). De los seis sometidos a vaciamiento, en tres casos se identificó un ganglio no centinela positivo adicional.

Al analizar los factores de riesgo de ganglio centinela positivo, el único predictor fue el tipo histológico nodular ($p = 0.041$).

Hubo nueve enfermos en quienes no se realizó mapeo linfático: siete por edad avanzada y comorbilidades (mayores de 70 años) operados antes del año 2006, uno derivado por un equipo de cirugía plástica con una cicatriz de 20 cm en el abdomen que dificultaba una técnica adecuada de localización del ganglio centinela y uno con carcinoma neuroendocrino con metástasis sistémicas.

Para el análisis de supervivencia se excluyó un paciente que falleció por paro cardiorrespiratorio en el postoperatorio inmediato y tres con ganglio centinela positivo que se

negaron a la linfadenectomía posterior. La supervivencia global a cinco años fue de 56.5%, la específica 60% y la supervivencia libre de enfermedad 43%. Se registró una mortalidad específica de 35% con un seguimiento promedio de 56 meses y una mediana de 37 (4-174). De los 24 pacientes que estaban vivos al momento del último seguimiento, 22 se encontraban libres de enfermedad y dos presentaban enfermedad a distancia.

Al comparar la supervivencia de los pacientes con ganglio centinela positivo con los negativos se obtuvo supervivencia global a cinco años de 55 a 63% ($p = 0.36$), específica de 55 a 75% ($p = 0.197$) y libre de enfermedad de 32.5 a 71% ($p = 0.08$). Si bien no se alcanzó la significancia estadística (probablemente por el bajo número de pacientes), se observó una tendencia a mostrar mejor supervivencia en el grupo con ganglio centinela negativo, sobre todo en la supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 1. Tasa de ulceración y Breslow en series internacionales de melanoma T4.

	N	Breslow (mm)	Ulceración (%)
Meguerditchian 2011	155	6	61
Kachare 2015	4,571	—	54.9
Gajdos 2009	293	5.6	53
Ribero 2015	350	7	57.4
Yamamoto 2014	571	6.2	54.6
Goppner 2012	87	6.5	70.1
Fairbairn 2012	195	7	64
Campos Arbulú 2017	40	6	70

DISCUSIÓN

El comportamiento biológico del melanoma con índice de Breslow mayor de 4 mm no ha sido tan ampliamente estudiado como el de espesor intermedio, así como tampoco es universalmente aceptada la utilidad de la biopsia del ganglio centinela en estos pacientes debido a la alta tasa observada de metástasis ganglionar y a distancia.^{1,4,5}

Meguerditchian y cols. sugieren que los pacientes con melanoma T4 constituyen un grupo heterogéneo. Analizaron una serie consecutiva de 155 pacientes con melanoma grueso y detectaron que quienes mostraban índice de Breslow mayor o igual a 6 mm tuvieron menor supervivencia global libre de enfermedad a cinco años que aquéllos con índice de Breslow entre 4 y 6 mm (20.3 versus 62.4% $p < 0.0001$ y 19.6 versus 58.4% $p < 0.0001$ respectivamente).⁹ Esto implicaría un subgrupo de pacientes con pronóstico más favorable. En el trabajo que nos ocupa no identificamos ningún factor asociado a una mejor supervivencia y esto quizás se debe a que contamos con un número reducido de pacientes.

El melanoma grueso se ha asociado a ulceración en numerosas series, como se describe en la *tabla 1*, con frecuencias entre 53 y 70.1%. En nuestra serie 70% de los melanomas presentaba ulceración.

La biopsia de ganglio centinela, descripta por primera vez en 1977 por Cabanas para cáncer de pene, fue introducida para melanoma por Morton en 1992.^{3,10}

Numerosos estudios afirman que el aumento del índice de Breslow se correlaciona con mayor tasa de ganglio centinela positivo. En la *tabla 2* se describen las tasas de ganglio centinela positivo en distintas series internacionales

Tabla 2. Porcentaje de ganglio centinela positivo y supervivencia a cinco años en pacientes con ganglio centinela positivo versus negativo.

	N	GC+ (%)	Supervivencia a cinco años (%)			
			Ganglio centinela +		Ganglio centinela -	
			Específica	Libre de enfermedad	Específica	Libre de enfermedad
Meguerditchian 2011	155	53	37	32	65	65
Kachare 2015	4,571	32.2	44.1	—	75	—
Gajdos 2009	293	47	47	—	80	—
Yamamoto 2014	571	39.1	32	14	44	25
Goppner 2012	87	29.9	19	19	58.4	58
Fairbairn 2012	195	33	63.7	35.4	70.3	64.1
Morton 2014 (MSLT-I)	173	33	60.8 (global)	—	70.2 (global)	—
Campos Arbulú 2017	40	38	55	32.5	75	71

publicadas que oscilan entre 29.9 y 53%. En el presente trabajo fue de 38%.

El MSLT-1 (*multicentric selective lymphadenectomy trial*), el único ensayo clínico controlado randomizado hasta el momento que compara biopsia de ganglio centinela con observación, no demostró beneficio en cuanto a supervivencia específica para la población global del estudio. Sin embargo, hubo beneficio en pacientes con melanoma de espesor intermedio (Breslow 1-4) y compromiso del ganglio centinela comparado con los pacientes del grupo de observación que desarrollaron metástasis ganglionares durante el seguimiento. Aun así este resultado es controvertido, dado que fue obtenido a través de un análisis *post-hoc* que no toma en cuenta los falsos negativos y falsos positivos, por lo que es pasible de sesgo. A pesar de las controversias en torno al beneficio terapéutico de la biopsia de ganglio centinela, el MSLT-I demostró que el ganglio centinela negativo es el factor pronóstico de supervivencia más importante en los pacientes clínicamente N0, siendo este efecto más fuerte en los melanomas de espesor intermedio y menor en los gruesos ($> 3.5-4$) y finos ($< 1.2-1$). En el grupo de melanoma grueso los pacientes con ganglio centinela positivo tuvieron menor supervivencia específica que aquéllos con ganglio negativo (48 versus 70% a 10 años). Su valor pronóstico es pequeño y radica en que diferenciaría a los pacientes de alto riesgo de los de muy alto riesgo.^{11,12}

En la bibliografía varios trabajos comparan la supervivencia de los pacientes con índice de Breslow mayor de 4 mm que presentaron ganglio centinela positivo y negativo (*Tabla 2*). Se evidencia francamente mayor supervivencia en aquéllos con ganglio centinela negativo. Estos resultados corroborarían el valor pronóstico de la biopsia de ganglio centinela en esta población.¹³⁻¹⁸

Este año se publicaron los resultados del MSLT-II, un ensayo clínico randomizado multicéntrico que compara la linfadenectomía terapéutica con observación mediante ecografía del lecho ganglionar en pacientes con ganglio centinela positivo. Sus resultados sugieren que la primera alternativa no aportaría beneficio en cuanto a la supervivencia específica, aunque aumentaría levemente la supervivencia libre de enfermedad.¹⁹

Esta serie reveló una supervivencia específica y libre de enfermedad a cinco años de 75 y 71% en pacientes con ganglio centinela negativo versus 55 y 32.5% en aquéllos con ganglio centinela positivo, aunque no se alcanzó significancia estadística probablemente por el reducido número de pacientes. Los tres pacientes que se negaron a la práctica de la linfadenectomía luego de una biopsia de ganglio centinela positivo se perdieron en el seguimiento y se excluyeron del análisis de supervivencia.

Actualmente hay un ensayo clínico randomizado en curso que también compara la biopsia de ganglio centinela positivo seguida de linfadenectomía (Minitub).

CONCLUSIONES

A partir de este estudio concluimos que la mayoría de los melanomas con índice de Breslow mayor de 4 mm presenta ulceración. La histología nodular fue un factor pronóstico de ganglio centinela positivo. La presencia de este ganglio tuvo impacto negativo en la supervivencia, por lo que el mapeo linfático tendría valor pronóstico en esta población.

Correspondencia:

Ana Lucía Campos Arbulú

Av. Pueyrredón Núm. 1640,
4827-7000 Int 2808,
Buenos Aires, 1118, Argentina.
Fax. Int. 2807

E-mail: anitacamposarbulu@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Gyorki DE, Sanelli A, Herschtal A, Lazarakis S, McArthur GA, Speakman D et al. Sentinel lymph node biopsy in T4 melanoma: an important risk-stratification tool. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 579-584.
2. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or "Watch and Wait". *Surg Oncol Clin North Am*. 1992; 1: 247-259.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127: 239-259.
4. Zippel DB, Shapira R, Kuchuk I, Goitein D, Winkler E, Papa MZ et al. Outcome of thick (> 4 mm) node-negative melanomas. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11: 669-672.
5. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005; 242: 302-311.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. *Melanoma of the skin*. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. AJCC staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 325-344.
7. Haddad FF, Costello D, Reintgen DS. Radioguided surgery for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 1999; 8 (3): 413-426.
8. National Comprehensive Cancer Network. *Melanoma*. Version 2.2016. [Accessed 17 May of 2016] Available in: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma_blocks.pdf.
9. Meguerditchian AN, Asubonteng K, Young C, Lema B, Wilding G, Kane JM 3r. Thick primary melanoma has a heterogeneous tumor biology: an institutional series. *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 40-46.
10. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39 (2): 456-466.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 370 (7): 599-609.
12. Madu MF, Wouters MWJM, van Akkooi ACJ. Sentinel node biopsy in melanoma: current controversies addressed. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43 (3): 517-533.
13. Kachare SD, Singla P, Vohra NA, Zervos EE1, Wong JH1, Fitzgerald TL. Sentinel lymph node biopsy is prognostic but not therapeutic in thick melanoma. *Surgery*. 2015; 158 (3): 662-668.
14. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, Johnson TM, Chang AE, Cimmino VM et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer*. 2009; 115 (24): 5752-5760.
15. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Balagna E, Senetta R, Fierro MT et al. Sentinel lymph node biopsy in thick-melanoma patients (n = 350): what is its prognostic role? *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1967-1973.
16. Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, Koscsó JM, Konstantinovic MA, Govsyeyev N et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer*. 2015; 121 (10): 1628-1636.
17. Goppner D, Ulrich J, Pokrywka A, Peters B, Gollnick H, Leverkus M. Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in high-risk tumors > 4.0 mm. *Dermatology*. 2011; 222 (1): 59-66.
18. Fairbairn NG, Orfaniotis G, Butterworth M. Sentinel lymph node biopsy in thick malignant melanoma: a 10-year single unit experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012; 65 (10): 1396-1402.
19. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (23): 2211-2222.