

Predictores de metástasis de ganglio centinela en melanoma cutáneo

Predictors for sentinel lymph node metastasis of cutaneous melanoma

Francisco Schlottmann, Emmanuel E. Sadava, Ana Campos Arbulú, Juan M. Fernández Vila, Norberto A. Mezzadri

Hospital Alemán de
Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Francisco Schlottmann
fschlottmann@
hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes: se han descrito múltiples factores de riesgo para el compromiso del ganglio centinela en melanoma cutáneo, pero existe discrepancia en cuanto a la importancia de cada uno de ellos. El objetivo de este estudio fue identificar factores predictores de metástasis del ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo.

Material y métodos: se incluyeron los mapeos linfáticos realizados en pacientes con melanoma cutáneo entre 2001 y 2013. Se evaluaron variables demográficas y características del tumor primario. Se realizaron análisis univariado y multivariado en busca de factores predictivos del compromiso del ganglio centinela.

Resultados: en el período citado se efectuaron 117 mapeos linfáticos; 25 pacientes (21,3%) presentaron ganglio centinela positivo. La edad y la localización de la lesión primaria no se asociaron con riesgo de metástasis linfática. Los melanomas con espesor de 1 a 4 mm se asociaron con mayor compromiso ganglionar que aquellos con espesor menor de 1 mm, y aquellos con espesor mayor de 4 mm tuvieron aún mayor tasa de ganglio centinela positivo. La presencia de ulceración y el tipo histológico nodular tuvieron mayor compromiso del ganglio centinela. La regresión tumoral y el número de mitosis no se relacionaron con la positividad del ganglio centinela. En el análisis multivariado solo el índice de Breslow mayor de 4 mm y el tipo histológico nodular presentaron significación estadística.

Conclusiones: la ulceración, el índice de Breslow y el tipo histológico nodular se asocian a mayor compromiso del ganglio centinela. El índice de Breslow y el tipo histológico nodular serían predictores independientes de compromiso ganglionar en melanoma cutáneo.

■ **Palabras clave:** melanoma cutáneo, ganglio centinela, mapeo linfático.

ABSTRACT

Background: multiple risk factors have been described in order to predict sentinel lymph node (SLN) compromise in patients with cutaneous melanoma. However, there is no agreement as to the importance of each of those factors. The aim of this study was to identify risk factors of SLN metastasis.

Methods: consecutive SLN biopsies in patients with cutaneous melanoma in the period 2001-2013 were included. Demographic factors and primary tumor characteristics were evaluated and univariate and multivariate analyses were performed.

Results: of 117 SLN biopsies, 25 patients (21.3%) had a positive SLN. Age and tumor location were not associated with risk of lymphatic metastasis. Patients with Breslow thickness 1-4 mm were associated with more nodal involvement than those with thickness < 1mm and those with > 4mm had even higher rate of positive SLN. Ulceration and nodular histology showed higher SLN compromise. Tumor regression and number of mitoses were not associated with positive SLN. In the multivariate analysis Breslow thickness > 4mm and nodular histologic type showed statistical significance.

Conclusions: ulceration, Breslow thickness and nodular histologic type are associated with the SLN status. Furthermore, Breslow thickness and nodular histologic type could be independent predictor factors of SLN involvement.

■ **Keywords:** cutaneous melanoma, sentinel lymph node biopsy, risk factor.

Recibido el
3 de octubre de 2014
Aceptado el
16 de febrero de 2015

Introducción

La biopsia del ganglio centinela mediante la técnica del mapeo linfático es un estándar de cuidado en pacientes con melanoma cutáneo, con ganglios clínicamente negativos y riesgo aumentado de compromiso ganglionar.

Numerosos factores predictores de metástasis de ganglio centinela en melanoma cutáneo han sido estudiados en los últimos años. Entre ellos se destacan: la edad,^{1, 2, 3} el sexo,⁴ la localización del tumor,^{3, 5} el tipo histológico,^{6, 7} el espesor de Breslow,³ la ulceración,^{3, 8} la invasión linfovascular,^{6, 8} el índice mitótico^{2, 5, 6} y la regresión tumoral.^{9, 10}

Actualmente no existe un consenso en cuanto a la importancia que tienen algunos de ellos. Por ser en ocasiones contradictorios los resultados de los diferentes estudios, muchos de los factores analizados no han logrado modificar las indicaciones actuales del mapeo linfático.

El objetivo de este trabajo es identificar factores predictores de metástasis del ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo que se asisten en nuestra institución.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de todos aquellos pacientes con melanoma cutáneo a los que se les realizó mapeo linfático en un centro de referencia, en el período comprendido entre enero de 2001 y marzo de 2013.

La base de datos fue cargada de manera prospectiva por médicos residentes avanzados, designados para dicha tarea. Todas las cirugías fueron realizadas o supervisadas por los mismos dos cirujanos pertenecientes al sector de Cirugía Oncológica del Servicio de Cirugía General. Se incluyeron en el trabajo todos los mapeos linfáticos en los cuales se encontró el ganglio centinela.

Aquellos pacientes con indicación de mapeo linfático (variable según el momento cronológico de la muestra) fueron sometidos a una linfocentelografía preoperatoria con inyección de radiotrazador Tecnecio 99 perilesional en busca de los sitios de migración del marcador. Al identificar el ganglio centinela captante se obtiene un gráfico con la localización del ganglio y el intervalo de tiempo que demoró en migrar el trazador. Además se realiza una marcación a nivel de la proyección cutánea donde se encuentra el ganglio para facilitar su hallazgo intraoperatorio. En la cirugía se inyecta azul patente a nivel subdérmico perilesional y luego de la espera del intervalo de tiempo informado en la linfocentelografía se comienza la disección ganglionar orientada sobre la base de la marcación cutánea. Una vez identificado el ganglio teñido de azul, este se somete a la detección de las cuentas por segundo del radiotrazador mediante el empleo del gammaprobe para la

confirmación del hallazgo. Una vez resecado, el ganglio se envía para su estudio histopatológico en forma diferida, y se continúa con la resección de la lesión primaria con los márgenes adecuados según el espesor de Breslow. En caso de confirmarse la metástasis ganglionar en el resultado patológico diferido, se indica un vaciamiento ganglionar del terreno afectado en una segunda cirugía.

Los factores de riesgo analizados fueron: edad, sexo, localización, tipo histológico, índice de Breslow, ulceración, regresión tumoral y mitosis por campo. La invasión linfovascular no pudo ser incluida en el estudio debido a que más del 50% de la muestra no tenía informado dicho factor.

Se realizó un análisis estadístico con estudio univariado y multivariado de las variables estudiadas a través de las pruebas chi cuadrado tomando como significativa aquella $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS v 20.

Resultados

En el período estudiado se operaron 393 pacientes con melanoma cutáneo y se realizaron 118 mapeos linfáticos. En un solo paciente no se encontró el ganglio centinela y se obtuvo, así, una tasa de hallazgo del 98,3%. Las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con estudio del ganglio centinela se describen en la tabla 1.

La presencia de metástasis linfática en el estudio histopatológico diferido se evidenció en 25 pacientes (21,3%).

Los resultados de los análisis univariado y multivariado de factores predictores de metástasis linfática en el ganglio centinela se presentan en la tabla 2. La edad (dividiendo la población entre mayores y menores de 65 años) y el sexo no mostraron diferencias en cuanto al compromiso ganglionar. La localización de la lesión primaria tampoco se asoció a riesgo de metástasis linfática. Los pacientes con melanomas de espesor 1-4 mm se asociaron a mayor compromiso ganglionar que aquellos con espesor < 1 mm (23,1% vs. 4,7%, $p: 0,05$), y, cuando se compararon aquellos con espesor > 4 mm con los de < 1 mm, la diferencia de ganglio centinela positivo fue aún mayor (35,7% vs. 4,7%, $p: 0,01$). La regresión tumoral y el índice mitótico no se relacionaron con la positividad del ganglio centinela. La presencia de ulceración se asoció de manera significativa con la afectación ganglionar frente a aquellos no ulcerados (34,8% vs. 13,5%, $p: 0,008$). El tipo histológico nodular en comparación con los demás tipos histológicos fue también un predictor de metástasis linfática (44,8% vs. 13,63%, $p: < 0,001$).

En el análisis multivariado, el tipo histológico nodular y el índice de Breslow > 4 mm se hallaron como predictores independientes de metástasis en el ganglio centinela.

TABLA 1

Variables clínicas e histopatológicas y positividad del ganglio centinela (GC)

Variable	Total, n (%)	GC +, n (%)	GC -, n (%)	
Total	117	25 (21,3)	92 (78,7)	
Edad	< 65 años	74 (63,3)	17 (22,9)	57 (77,1)
	> 65 años	43 (36,7)	7 (16,2)	36 (83,8)
Sexo	Masculino	72 (61,5)	14 (19,4)	58 (80,6)
	Femenino	45 (38,5)	9 (20)	36 (80)
Localización tumor	Cabeza y cuello	9 (7,7)	1 (11,1)	8 (88,9)
	Extremidades	50 (42,7)	9 (18)	41 (82)
	Tronco	58 (49,6)	15 (25,8)	43 (74,2)
Espesor de Breslow	< 1mm	21 (18)	1 (4,7)	20 (95,3)
	1 – 4 mm	82 (70)	19 (23,1)	63 (76,9)
	> 4 mm	14 (12)	5 (35,7)	9 (64,3)
Ulceración	Presente	43 (36,7)	15 (34,8)	28 (65,2)
	Ausente	74 (63,3)	10 (13,5)	64 (86,5)
Regresión tumoral	Presente	20 (17)	3 (15)	17 (85)
	Ausente	97 (83)	22 (22,6)	75 (77,4)
Índice mitótico	< 1 / mm ²	37 (31,7)	7 (18,9)	30 (81,1)
	> 1 / mm ²	80 (68,3)	18 (22,5)	62 (77,5)
Tipo histológico	Extensivo superficial	50 (42,7)	7 (14)	43 (86)
	Nodular	29 (24,8)	13 (44,8)	16 (55,2)
	Acro – Lentiginoso	8 (6,8)	1 (12,5)	7 (87,5)
	Indeterminado	20 (17,1)	3 (15)	17 (85)
	Otro	10 (8,6)	1 (10)	9 (90)

Discusión

En este estudio, el 21,3% de los mapeos linfáticos resultaron positivos para metástasis de melanoma. Esta cifra está acorde al con el resto de las publicaciones, como describen Sartore y cols.(16,9%²) y White Jr y cols.(16,3%³).

Son múltiples los trabajos que mencionan la edad como un factor influyente en la positividad del ganglio centinela. Si bien la edad sería un factor pronóstico adverso en el melanoma cutáneo,¹¹ el compromiso ganglionar en los pacientes añosos suele ser inferior al de los pacientes más jóvenes. Esto se debería a una disfunción linfática que se hace más manifiesta con el correr de los años,¹² pero a edades avanzadas es más frecuente la recaída local o bien la diseminación sisté-

mica por vía hemática y no tanto el compromiso ganglionar. White Jr. y cols. demuestran que en menores de 30 años el ganglio centinela es positivo en el 22,4% de los pacientes, y solamente en el 13,5 % de los mayores de 70 años.³ En nuestro análisis, los mayores de 65 años presentaron menor tasa de ganglio centinela positivo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La localización del tumor es otro de los factores estudiados en cuanto a su relación con el compromiso ganglionar en el melanoma cutáneo. Si bien en este estudio la localización en el tronco presentó más frecuencia de metástasis linfática, esta diferencia tampoco fue significativa. Fadaki y cols.¹³ sostienen que aquellos melanomas que asientan en cabeza y cuello son los que poseen menor tasa de ganglio centinela po-

TABLA 2

Análisis univariado y multivariado de factores predictores de metástasis linfática del ganglio centinela

Variable	Univariado			Multivariado	
	OR	IC 95 %	Valor p	Valor p	
Edad	< 65 años	Ref			
	> 65 años	0,6	0,21 – 1,88	NS	-
Sexo	Masculino	Ref			
	Femenino	1,03	0,36 – 2,88	NS	-
Localización tumor	Extremidades	Ref			
	Cabeza y cuello	0,56	0,02 – 5,68	NS	-
	Tronco	1,58	0,57 – 4,46	NS	-
Espesor de Breslow	< 1mm	Ref			
	1 – 4 mm	6,03	0,76 – 128,37	0,05	NS
	> 4 mm	11,11	0,97 – 292,09	0,01	0,009
Ulceración	Ausente	Ref			
	Presente	3,31	1,21 – 9,11	0,008	NS
Regresión tumoral	Ausente	Ref			
	Presente	0,4	0,10 – 1,86	NS	-
Índice mitótico	< 1 / mm ²	Ref			
	> 1 / mm ²	1,24	0,42 – 3,70	NS	-
Tipo histológico	Resto	Ref			
	Nodular	5,14	1,80 – 14,91	< 0,001	0,02

sitivo (10,8%), en comparación con los de las extremidades (16,8%) y el tronco (19,3%).

El espesor de Breslow está considerado en la gran mayoría de los trabajos como un factor de mal pronóstico y predictor del estado ganglionar del paciente.^{3, 14, 15} En esta serie, la diferencia de compromiso del ganglio centinela fue notoria comparando los diferentes niveles de espesor. En pacientes con melanomas de espesor < 1 mm, solo el 4,7% presentó metástasis en ganglio centinela, mientras que el 23,1% de los pacientes con Breslow 1-4 mm y el 35,7% de aquellos con Breslow > 4 mm tuvieron compromiso ganglionar. White Jr y cols. presentan resultados similares, con positividad del 6,1% en melanomas < 1 mm y del 32,7% en aquellos > 4 mm.³ Al analizar los melanomas de espesor fino, Venna y cols.¹⁶ hallan un 7% de compromiso de ganglio centinela en melanomas T1 (espesor < 1 mm). Sin embargo, logran determinar aquellos factores predictores de metástasis ganglionar en este grupo de pacientes: edad < 43 años, Breslow 0,8-1 mm, localización en el tronco y escasa infiltración linfocítica. Sin

ninguno de estos factores presentes solo el 3% registró centinela positivo, mientras que, si aparecían los 4 factores, la afección ganglionar ascendía a un 30%.

Los diferentes subtipos histológicos de melanoma cutáneo tendrían diferente tasa de compromiso ganglionar, aunque esto no se ve reflejado en la mayoría de las publicaciones. En este estudio, el melanoma nodular, en comparación con el resto de los subtipos, presentó ampliamente mayor nivel de afección ganglionar (44,8% vs. 13,63%). La fase de crecimiento vertical de inicio, su casi inexistente crecimiento radial y la afinidad por la diseminación linfática del subtipo nodular explicarían el peor pronóstico de estos pacientes. Cadili y cols.¹⁷ encuentran que hasta un 52% de los pacientes con melanoma nodular presentan metástasis en el ganglio centinela. Egger y cols.¹⁸ analizan los factores pronósticos en pacientes con melanoma nodular y determinan que el estado del ganglio centinela en estos pacientes es un predictor de sobrevida y de período libre de enfermedad. Consideramos importante este hallazgo, ya que la mayoría de los trabajos publicados no refleja la

importancia del subtipo histológico nodular como factor de riesgo para el compromiso del ganglio centinela.

También la ulceración es un factor de riesgo ampliamente reconocido de metástasis linfática, incluido en la mayoría de las guías de tratamiento como indicación de mapeo linfático independientemente del espesor de Breslow. De hecho, son varios los autores que sugieren el mapeo linfático en aquellos melanomas de espesor < 1 mm que presentan ulceración. Han y cols.¹⁹ sostienen que, en los melanomas de espesor > 0,76 mm, la ulceración es un predictor de metástasis del ganglio centinela. En esta serie, un 34,8% de los melanomas ulcerados presentaron compromiso del ganglio centinela. Sumado a esto, De Vries y cols.²⁰ expresan que la presencia de ulceración y el estado del ganglio centinela son los factores pronósticos más importantes de supervivencia y período libre de enfermedad.

Ciertos elementos pronósticos como la regresión tumoral y el índice mitótico se encuentran actualmente en debate con resultados contradictorios. En cuanto a la regresión tumoral, durante muchos años fue considerada como un factor de mal pronóstico: dicho factor podría subestimar el espesor de la lesión otorgándole un riesgo metastásico mayor.²¹ En los últimos años, la tendencia ha ido variando y los resultados de los estudios describen la regresión tumoral como un factor de buen pronóstico, o bien como un factor que no influiría en el curso de los pacientes. Burton y cols.¹⁰ afirman que la presencia de regresión tumoral no predice el estado ganglionar de los pacientes con

melanoma ni influye en su supervivencia, y consideran que este factor no debería ser usado para la toma de decisiones en los pacientes con melanoma. White Jr y cols.³ sostienen que la ausencia de regresión tumoral sería un factor de riesgo para compromiso linfático y le otorgan a la regresión un papel protector y de buen pronóstico. Esta regresión podría expresar una mejor respuesta inmunológica del paciente al tumor, y eso explicaría el beneficio de su presencia. En nuestro análisis, la regresión tumoral fue un factor de buen pronóstico con menos compromiso del ganglio centinela, aunque sin ser estadísticamente significativo. El índice mitótico, incorporado por la AJCC en 2010 para la estadificación del melanoma (T1a vs. T1b), también continúa en estudio para determinar su real impacto en los resultados del paciente. Roach y cols.²² afirman que el índice mitótico es un predictor débil del estado del ganglio centinela y no es un predictor de supervivencia. En coincidencia, en este estudio, el número de mitosis no predijo el compromiso del ganglio centinela.

Según nuestra experiencia, la ulceración, el índice de Breslow y el tipo histológico nodular fueron factores de riesgo para metástasis linfática en pacientes con melanoma cutáneo. El índice de Breslow y el tipo histológico nodular fueron predictores independientes de compromiso ganglionar. Más allá de sus limitaciones, nuestro estudio hace foco en la relevancia del tipo histológico nodular como factor pronóstico en melanoma, observación que no ha sido tenida en cuenta por la literatura internacional.

Referencias bibliográficas

- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-17.
- Sartore L, Papanikolaou GE, Biancari F, Mazzoleni F. Prognostic factors of cutaneous melanoma: main relation to metastasis at the sentinel lymph node: a case-controlled study. *Int J Surg*. 2008;6(3):205-9.
- White Jr R, Ayers GD, Stell VH, Ding S, Gershenwald JE, Salo JC, et al. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3593-600.
- Ellis MC, Weerasinghe R, Corless CL, Vetto JT. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am J Surg*. 2010;199(5):663-8.
- Rousseau DL Jr., Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):569-74.
- Sassen S, Shaw HM, Colman MH, Scolyer RA, Thompson JF. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):630-7.
- Mandala M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Labianca R, Barberis M, et al. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma: outcome analysis from a single-institution prospectively collected database. *Eur J Cancer*. 2009;45(14): 2537-45.
- McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151-6.
- Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, McCarthy WH, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):429-39.
- Burton AL, Gilbert J, Farmer RW, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Ross MI, et al. Regression does not predict nodal metastasis or survival in patients with cutaneous melanoma. *Am Surg*. 2011; 77(8): 1009-13.
- Lange JR, Kang S, Blach CM. Melanoma in the older patient: Measuring frailty as an index of survival. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:3531-2.
- Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1548-52.
- Fadaki N, Li R, Parret B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013; 9:3089-97.
- Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol*. 2013; 50:1114.
- Elsaesser O, Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Meier F, Weide B, et al. Prognosis of sentinel node staged patients with primary cutaneous melanoma. *Plos One*. 2012; 7:29791.
- Venna SS, Thummala S, Nosrati M, Leong SP, Miller JR, Sagebiel RW, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(4):560-7.
- Cadili A, Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Can J Surg*. 2010; 53:32-6.
- Egger ME, Dunki-Jacobs EM, Callender GG, Quillo AR, Scoggins CR, Martin RC, et al. Outcomes and prognostic factors in nodular melanomas. *Surgery*. 2012; 152(4):652-9.

19. Han D, Yu D, Zhao X, Marzban SS, Messina JL, Gonzalez RJ, et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas >0.76 mm. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(11):3335-42.
20. De Vries M, Speijers MJ, Bastiaannet E, Plukker JT, Brouwers AH, van Ginkel RJ, et al. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(8):681-7.
21. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, Shannon K, Thompson JK, Milton GW, et al. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg*. 1991; 162(4):310-4.
22. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg*. 2010; 200 (6):759-63.