

Prevalencia del estudio de ganglio centinela positivo en pacientes con melanoma en el Hospital Privado de Córdoba en 10 años

Prevalence study of positive sentinel lymph node in melanoma patients in Hospital Privado de Córdoba in 10 years

María Emilia Vilchez¹, Enrique Valente¹, María Kurpis², Alejandro Ruiz Lascano³

RESUMEN

Antecedentes: El melanoma (MM) afecta principalmente a personas de raza blanca, con predominio del sexo masculino; la edad promedio de diagnóstico es de 53 años.

El factor pronóstico más importante es el índice de Breslow, ya que existe una fuerte correlación entre el grado de invasión tumoral y la supervivencia del paciente. La biopsia de ganglio centinela (GC) persigue la identificación de metástasis ganglionares subclínicas y está demostrado que existe una mayor positividad en pacientes con nivel de Breslow superior a 1 mm

Objetivos: Identificar la prevalencia de ganglio centinela positivo en pacientes con melanoma en nuestra Institución. Determinar si existe correlación entre el nivel de Breslow y el subtipo histológico, con ganglio centinela positivo. Determinar factores epidemiológicos y clínicos (edad, sexo, subtipo histológico).

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Resultados: En 10 años, se diagnosticaron 264 casos nuevos de melanoma, de los cuales a 73 se les realizó estudio de ganglio centinela con resultado positivo. En 12 casos. De éstos, 1 paciente correspondió a un Breslow menor a 1 mm, 9 pacientes entre 1 - 4 mm, y 2 pacientes tuvieron Breslow mayor a 4 mm. Del subtipo histológico y la positividad del ganglio centinela, 7 casos (58%) correspondieron a melanomas nodulares (MN) y 5 (42%) fueron melanomas extensivos superficiales (MES).

Conclusión: La prevalencia de ganglio centinela positivo en nuestro trabajo, fue menor en comparación con los otros estudios. La correlación entre el ganglio centinela positivo y el espesor de Breslow mostró ser significativo y los subtipos histológicos nodulares tienen mayor positividad de ganglio centinela, con respecto a otros.

(Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 106-112)

Palabras clave:

melanoma, biopsia de ganglio centinela

ABSTRACT

Background: Malignant Melanoma (MM) primarily affects Caucasians, predominantly male, being the average age of diagnosis 53 years.

The most important prognostic factor continues to be the Breslow index, since there is a strong correlation between the degree of tumor invasion and patient survival. The sentinel node biopsy (SLNB) is useful at identifying subclinical nodal metastases, and there is

Keywords:

malignant melanoma, sentinel node biopsy

evidence that demonstrates there is a greater positivity in patients with Breslow level greater than 1 mm.

Objectives: To identify the prevalence of positive sentinel node in melanoma patients in our institution. To determine whether or not there is a correlation between the level of Breslow and histologic subtype, with positive sentinel node. To determine epidemiological and clinical factors (age, sex, histologic subtype)

Material and methods: We performed an observational, retrospective, descriptive and transversal study.

Results: In a period of 10 years, 264 new cases of melanoma were diagnosed, 73 of which underwent SLN at our institution, resulting in 12 positive cases that included one patient corresponding to less than 1 mm Breslow, 9 patients between 1 - 4 mm, and 2 patients greater than 4 mm Breslow. Correlating the histological subtype with the positive sentinel node, it follows that 7 cases (58%) corresponded to nodular melanoma (NM) and 5 (42%) were superficial extensive melanoma (SEM).

Conclusion: The prevalence of positive SLN in our study was lower compared to other studies. The analysis of the correlation between positive sentinel lymph node and Breslow thickness was found to be significant. The nodular histologic subtypes are more likely to have a positive sentinel node, compared to other subtypes. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 106-112*)

Fecha de recepción: 1/4/2014 | **Fecha de aprobación:** 1/4/2014

Introducción

El Melanoma (MM) es una neoplasia que se origina en los melanocitos, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas. En EEUU se estima que cada 100.000 habitantes 13,8 personas padecen la enfermedad y se diagnostican aproximadamente 50.000 casos nuevos por año.¹⁻²

Afecta principalmente a personas de raza blanca, con predominio del sexo masculino, la edad promedio de diagnóstico es de 53 años.¹ Otros factores de riesgo además de la piel clara son: exposición solar periódica e intermitente, número de nevos y presencia de nevos displásicos, historia personal o familiar de melanoma y evidencia de daño solar.³

El 95% de los MM primarios pertenecen a cuatro tipos clínico patológicos: extensivo superficial, nodular, lentigo maligno y lentiginosoacral. Dentro del 5% restante se incluyen MM de las mucosas, genital, desmoplásico, polipoide y amelanótico, los cuales por su apariencia clínica y/o histopatológica pueden influir en el pronóstico y sobrevida.^{4,5}

¹ Médico Dermatólogo.

² Médica Anatomopatóloga.

³ Médico Dermatólogo. Jefe del Servicio y Director de la Carrera de posgrado de Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

Hospital Privado de Córdoba.

Correspondencia: María Emilia Vilchez: Naciones Unidas 346, CP 5016, Córdoba. E-mail: emivil@hotmail.com

La distribución anatómica del MM según su localización corporal muestra que la piel fotoexpuesta en forma intermitente presenta más tasa de enfermedad que otras. En el hombre es más común en el tronco con un predominio en la parte superior, mientras que en las mujeres la localización más frecuente es en las piernas,⁶ estos datos coinciden por los publicados por Loria *et al.* en el artículo que resume los datos registrados por el RAMC (Registro Argentino de Melanoma Cutáneo) hasta el 2009.

En Argentina son escasos los datos de ocurrencia de MM. Por éste motivo, la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) y la Fundación del Cáncer de Piel, dieron origen al RAMC como una herramienta esencial para tener mayor información sobre los casos del MM y así poder aplicar los resultados para intentar controlar la enfermedad. Desde su inicio en el 2002 hasta el año 2010 se registraron 3832 casos nuevos de MM.⁷

El pronóstico está influido por el espesor y/o el nivel de invasión del melanoma, el índice mitótico, la presencia de infiltración tumoral de linfocitos, el número de ganglios linfáticos regionales implicados y la presencia de ulceración o hemorragia en el sitio primario. El índice de Breslow es aún el factor pronóstico más importante, ya que existe una fuerte correlación entre el grado de invasión tumoral y la sobrevida del paciente.⁸

A su vez el tipo histológico y el Breslow son parámetros que mostraron una significativa correlación con el ganglio centinela positivo.⁸⁻¹⁰

La biopsia de ganglio centinela (GC) persigue la identificación de metástasis ganglionares subclínicas con una morbilidad mínima, lo que permite establecer una estadificación más precisa, un tratamiento adecuado y estimar el pronóstico de los pacientes con melanoma. Durante la última década se ha considerado como una prueba fundamental para el manejo de la enfermedad.^{8,11,12}

Fue Morton, a inicios de los años noventa del siglo XX, quien le dio la aplicabilidad clínica sistemática a este concepto en la estadificación del melanoma temprano con ganglios clínicamente negativos.¹³

Así definieron que: “El GC es el primer ganglio linfático en recibir la linfa de una zona determinada, de éste la linfa parte a los demás ganglios de la zona linfoportadora; su estado histológico predice el de los demás ganglios”.^{14,15}

Las indicaciones de mapeo en pacientes con melanoma actualmente aceptadas son: espesor tumoral o nivel de Breslow mayor a 1 mm, nivel de Clark mayor a II, presencia de ulceración en el melanoma (aún con nivel de Breslow menor a 1 mm, y presencia de mitosis (mayor a 1 mitosis/mm²).¹⁶

Actualmente existe controversia sobre cuál sería el punto de corte del espesor de Breslow para determinar a qué pacientes se les realizará biopsia de ganglio centinela, pero sí está demostrado que existe una correlación mucho mayor entre quienes presentan Breslow mayor a 1 mm y la presencia de micrometástasis ganglionares.¹⁰

La sobrevida a los 5 años de los pacientes con MM primarios localizados, recientemente diagnosticados (estadio I y II) es aproximadamente de 80%, comparada con 35% de sobrevida cuando los ganglios están comprometidos (estadio III). Cuando existe metástasis a distancia la sobrevida a los 5 años desciende a un 10%.^{19,20}

Mientras que el MM localizado sólo en piel es potencialmente curable con la escisión quirúrgica, las lesiones diagnosticadas tardíamente se asocian con un estadio avanzado de la enfermedad con compromiso linfático regional o enfermedad metastásica con pobre respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Objetivos

- Identificar la prevalencia de GC positivo en pacientes con diagnóstico de MM cutáneo en nuestra Institución.
- Determinar si existe correlación entre el nivel de Breslow / GC positivo y subtipo histológico / GC positivo.
- Determinar factores epidemiológicos y clínicos (edad, sexo, subtipo histológico).

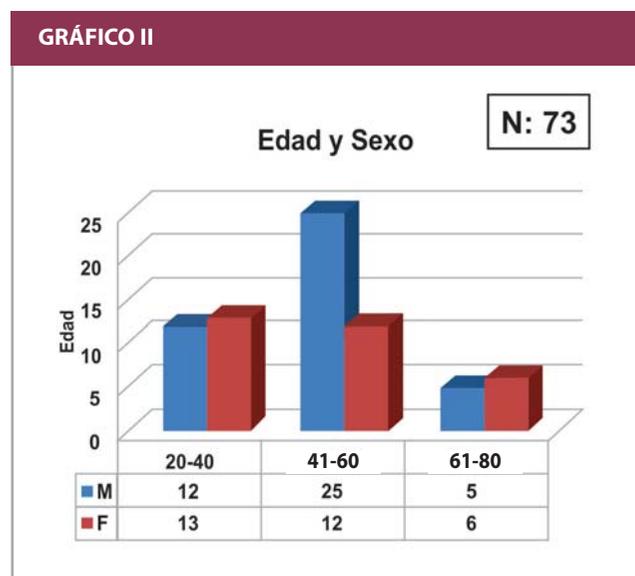
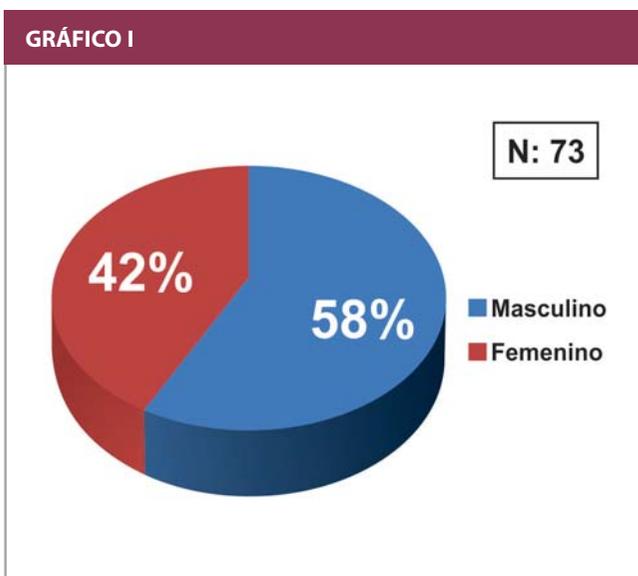
Material y métodos

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Se realizó la búsqueda a través de la base de datos del servicio de Anatomía Patológica con diagnóstico de “melanoma”.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de MM, a quienes se les realizó ganglio centinela en la Institución, en el período comprendido entre junio de 2000 y junio del 2010, con Breslow mayores a 1 mm o aquellos que presentaron Breslow menor pero que tuvieron signos de regresión o ulceración, que no tuvieron evidencia de enfermedad metastásica. Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaron datos incompletos, diagnóstico de MM in situ o MM no cutáneo, metástasis al momento del diagnóstico o recurrencias locales

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes seleccionados, y los datos fueron ingresados a una ficha de registro realizada para tal fin.



Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por el mismo equipo de Cirugía general y los especímenes fueron analizados por un mismo observador (médico anatomopatólogo), mediante técnica de hematoxilina/eosina e inmunohistoquímica (paneles S100 y Melan-A).

Se utilizó método descriptivo para variables cualitativas, tablas de frecuencia para variables cuantitativas, test exacto de Fisher para comparar variables categóricas, cálculo de la edad media, con el rango. Los cálculos estadísticos y gráficos fueron realizados en programa Excel e Infostat.

Resultados

Desde junio del 2000 a junio del 2010, se diagnosticaron 264 casos nuevos de MM, de los cuáles se sometieron 79 pacientes a biopsia de ganglio centinela en nuestra Institución. De éstos pacientes 6 casos fueron excluidos del estudio por presentar datos incompletos.

Del total de pacientes con melanoma y GC (n: 73), 42 casos (58%) fueron de sexo masculino y 31 casos (42%) de sexo femenino. La edad media en este grupo de pacientes fue 44, 9 años (rango 21- 73 años). (Gráficos I y II)

En los hombres la distribución anatómica con predominio en tronco (55%), seguido por miembros inferiores (26%), miembros superiores (17%) y por último cabeza y cuello (2%). En cambio en las mujeres fue principalmente en miembros inferiores (45%), miembros superiores (26%), tronco (23%) y al igual que en el sexo masculino la localización en cabeza y cuello fue menos frecuente (6%). (Gráficos III y IV)

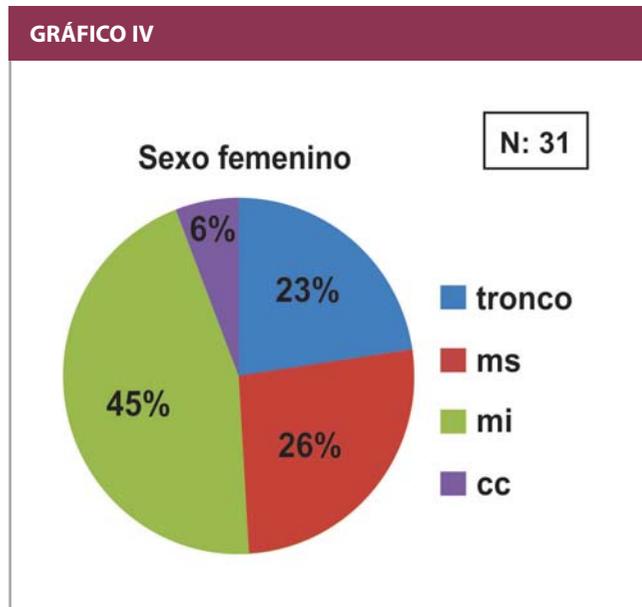
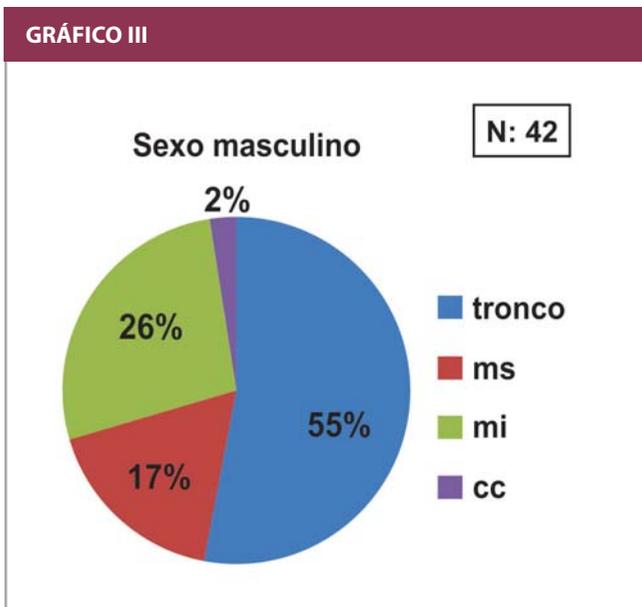
El subtipo histopatológico más común del melanoma fue: melanoma extensivo superficial en 47 pacientes (64,4%), seguido por la forma nodular, con un número de 20 pacientes (27,4%). Fue muy pequeño el porcentaje de melanoma lentiginoso acral reportado en nuestra serie y aún más el de lentigo maligno. Dentro de este grupo de pacientes no se registraron casos de melanoma desmoplásicos, polipodes, ni spitzoides. (Gráfico V).

El espesor de Breslow medio de melanomas primarios fue de 2,38 mm (rango 0,7 – 15 mm).

De los 73 pacientes a los que se les realizó esta técnica, 12 casos (16,4%) tenían afección ganglionar por MM en el examen histopatológico. Ocho fueron positivos tanto para estudios con Hematoxilina/Eosina (H-E) como para métodos de inmunohistoquímica. Dos pacientes presentaron positividad sólo para H-E y 2 sólo para inmunohistoquímica. (Gráfico VI)

En el análisis del espesor del tumor y el resultado de ganglio centinela, un 8,3% de los casos (n: 1) correspondió a un Breslow menor a 1, que se incluyó en el estudio por tener ulceración. El 75% (n: 9) tuvieron un Breslow entre 1 - 4 mm y 16,7% (n: 2) tuvieron un Breslow mayor a 4 mm.

Se pudo observar que a medida que aumentó el espesor del tumor (Breslow) también se incrementó el porcentaje de positividad de ganglio centinela, con una p significativa menor a 0,05 (Fisher's exact = 0,041). (Gráfico VII). Con este dato podríamos confirmar que existe una fuerte correlación entre el espesor tumoral con la positividad de ganglio centinela, es decir a mayor espesor de Breslow



mayor porcentajes de positividad de ganglio centinela.

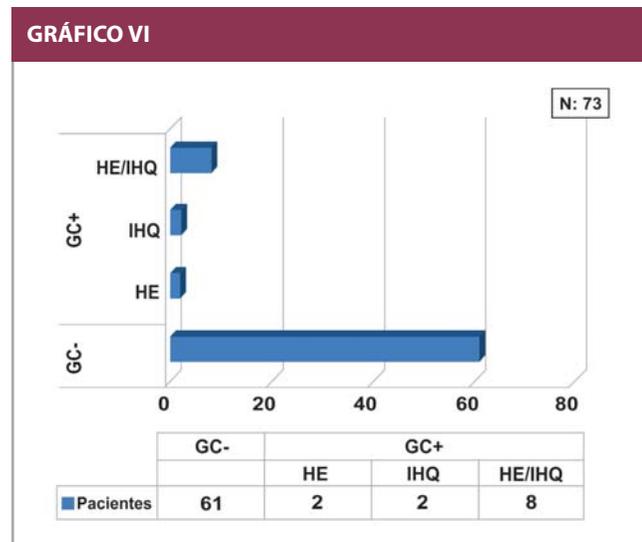
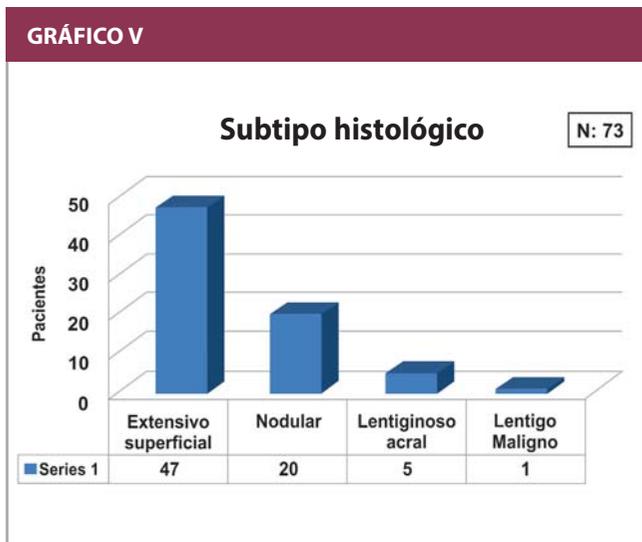
Al evaluar la correlación entre el tipo histológico de MM y la positividad del ganglio centinela, resultó que de los 12 pacientes que presentaron micrometástasis de melanoma en el ganglio, 7 casos (58%) correspondían a melanomas nodulares y 5 casos (42%) fueron melanomas extensivos superficiales. En los subtipos lentigo maligno melanoma y acrolentiginoso solos estudios de GC fueron negativos en el 100% de los casos.

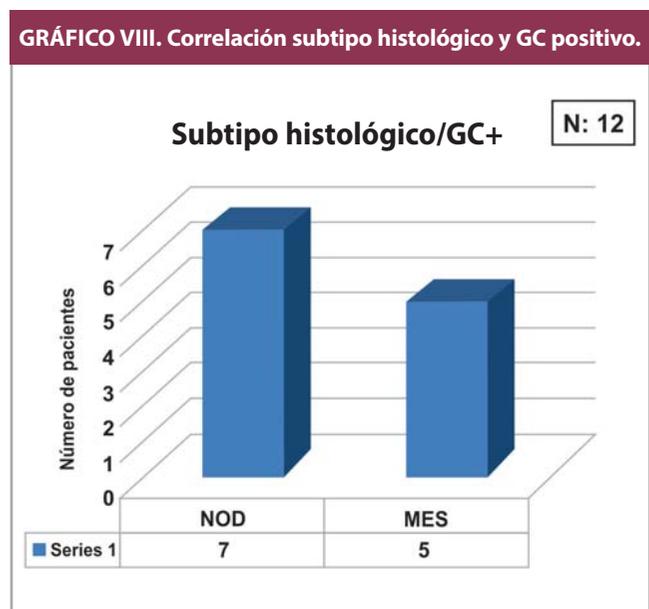
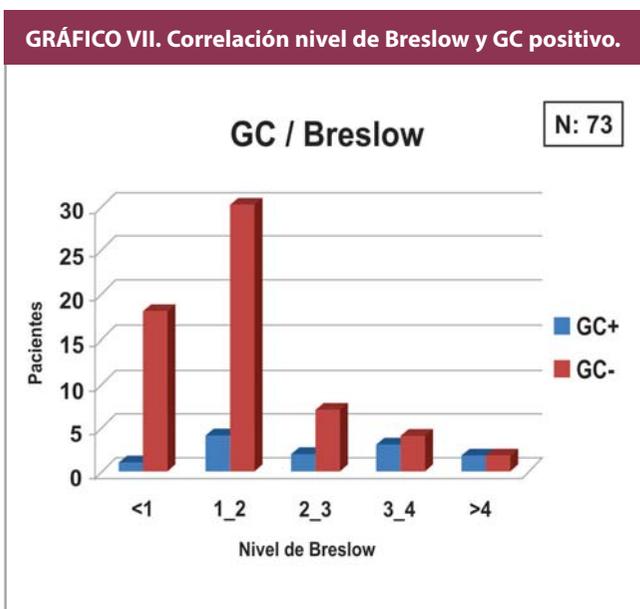
La relación entre el GC positivo y el subtipo histológico de MM mostró un resultado del test de Fisher de 0,05, con significancia marginal. (Gráfico VIII)

Discusión

La biopsia selectiva del GC tiene como premisa teórica que la diseminación linfática de un tumor sigue una progresión ordenada, secuencial, por lo que si el primer ganglio de drenaje de la zona anatómica donde está el melanoma no tiene células tumorales, éstas no van a encontrarse en los siguientes ganglios de esa cadena.

La biopsia de GC es crítica para la estadificación del melanoma indicada en los casos antes mencionados y por lo tanto es un determinante mayor para el pronóstico y el tratamiento.





Comparamos nuestros resultados con los encontrados en cinco estudios internacionales realizados en Oxford, Canadá y tres en España.^{8,12,17,19}

Áviles Izquierdo *et ál.*¹⁹ en Madrid, en un período de 7 años tuvieron un total de 552 pacientes con diagnóstico de MM, de los cuales 155 pacientes fueron sometidos a biopsia de GC, con un 21,3% de ganglios centinelas positivos. El trabajo realizado en Oxford por Rughani *et ál.*¹⁷ incluyó un total de 694 pacientes con MM a quienes se les realizó biopsia de GC en un período de 10 años; de éstos un 23% resultaron positivos. Cadili *et ál.* en Canadá de un total de 348 pacientes a quienes se les realizó biopsia de GC, 27% tuvieron un resultado positivo.²¹

El último estudio con el que realizamos comparación fue uno prospectivo de Pastor *et ál.*⁸ en el Hospital de León, España en donde incluyeron un total de 32 pacientes con melanoma a quienes se les realizaron biopsia de GC, de los cuales el 21,8% fueron positivos. Esto difiere de lo que encontramos en nuestro estudio dado que el resultado del análisis fue menor.

De los 12 pacientes registrados con biopsia de GC positiva en nuestro estudio, sólo 1 (8,3%) tenía un nivel de Breslow menor a 1mm, 9 pacientes (75%) presentaron nivel de Breslow entre 1 y 4 mm y 2 pacientes (16,7%) Breslow mayor a 4 mm. El estudio de Rughani *et ál.*¹⁷ informaron que 1,3% de sus pacientes correspondía a un Breslow menor a 1, el 69,7% tuvieron un espesor intermedio entre 1-4 mm y el 29% tuvieron un espesor mayor a 4 mm. Avilés Izquierdo *et ál.* obtuvieron que el 46,2%

de los casos del espesor de Breslow fue entre 1 y 4 mm, 35% mayor a 4 mm y ningún caso de biopsia de GC positivo con Breslow menor a 1 mm.

A pesar de que nuestro tamaño muestral es pequeño, al aplicar el Test de Fisher, la p fue significativa con un resultado menor a 0,05. Concluyendo que al igual de lo encontrado en la bibliografía revisada, el espesor de Breslow tiene una fuerte correlación con la presencia de micrometástasis en la biopsia de GC.

Además comparamos la correlación del subtipo histopatológico con la positividad del GC, donde nuestros resultados mostraron que el 58% de las biopsias de GC positivo correspondieron a melanomas nodulares y 42% a melanomas extensivos superficiales. En el estudio publicado por Cadili *et ál.*²¹ observaron esto con una proporción de 39,7% para MES (Melanoma Extensivo Superficial) y 45,5% para MM nodulares. El trabajo publicado por Áviles Izquierdo *et ál.*¹⁹ muestran que más del 50% de los ganglios centinelas positivos correspondían al subtipo histológico nodular, seguido de melanoma acrolentiginoso (30%) y por último MES (11,6%).

Con respecto a los otros objetivos planteados en este estudio, como son los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes a quienes se les realizó biopsia de GC, los resultados fueron similares a los estudios comparados.

Los MM tuvieron predominio en el sexo masculino en todos los estudios consultados, excepto en el trabajo de Pastor *et ál.*⁸ donde el sexo femenino predominó.

Del total de los melanomas incluidos para biopsia de GC en nuestro estudio, 64,4% correspondieron a melanoma extensivo superficial, 27,4 % a melanoma nodular, 6,8 % a melanoma lentiginoso acral y 1,4% lentigo maligno. En el trabajo publicado por Rughani *et ál.*,¹⁷ de los 694 pacientes, un 41% correspondieron a MES y 29% de melanoma nodular. El grupo de Carreras *et ál.*¹² del Hospital Doce de Octubre de Madrid incluyó 78 pacientes en un periodo de 5 años, donde el tipo histológico más frecuente fue el MES (61,5%), seguido por melanoma nodular (25%) y melanoma lentiginoso acral (7,8%).

En nuestro estudio no se comunicaron casos de melanomas mucosos, desmoplásicos, ni de otro tipo.

Conclusión

La prevalencia de ganglio centinela positivo en nuestro trabajo fue menor en comparación con los otros estudios. El análisis de la correlación de la Biopsia de Ganglio Centinela positivo y el espesor de Breslow mostró ser significativo.

Los subtipos histológicos nodulares en nuestro estudio tuvieron mayor positividad de ganglio centinela, con respecto a otros, con un p marginal.

Las características epidemiológicas fueron similares con los estudios comparados.

Bibliografía

1. Gutierrez M., Barengo, Mainardi, Garay *et ál.* Melanoma cutáneo asociado a nevo previo. *Medicina*, 2009, 5: 536-540.
2. Trinh VA. Current management of metastatic melanoma. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008, 65: S3 – S9
3. Psaty E., Scope, Halpern and Marhoob. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int. J Dermatol*. 2010, 49: 362-376.
4. Perniciaro C. Dermatopathologic variants of Malignant Melanoma. *Mayo Clin Proc* 1997, 72: 273-279.
5. Kutzinsky R., Garay I., Kurpis M. y Ruiz Lascano A. Melanoma amelanótico. *Med Cutan Iberlat Am*. 2003, 31: 202-205.
6. Paek S., Sober A., Tsao H., Mihm M. and Johnson T. Melanoma cutáneo. *Wolf, Goldsmith, Gilchrist, Paller y Leffell Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7 ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires, 2010, 1134-1157 .
7. Loria D, Gonzalez A. y Latorre C. Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina: análisis del Registro Argentino de Melanoma Cutáneo. *Dermatol Argent*. 2010,2: 39-45
8. Pastor E., Turienzo A., González A., Simó V. *et ál.* Biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo. *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas*. 2006, IX: 10-13.
9. Egberts F., Momkvist A., Egberts JH., Kaehler KC. *et ál.* Clinicopathologic prognostic markers of survival: an analysis of 259 patients with malignant melanoma > or = mm. *Tumor Biol*. 2010, 31: 8-15
10. Vermeeren L., Van der Ent F., Sastrowijoto P. y Hulsewé K. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma: occurrence of nodal metastases and its prognostic value. *Eur J Dermatol*. 2010, 20: 30-34.
11. García O., Vergara E., Duarte C., Villamizar L. *et ál.* Ganglio centinela en melanoma maligno cutáneo de tronco y extremidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, 2000-2007. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;15:5-12
12. Carrera M., Diaz Gutierrez A., Martin Diaz M. , Gonzalez Vecino M. *et ál.* El ganglio centinela en el melanoma: nuestra experiencia. *Cir. Plást. Ibero-latinoamer*. 2006.32 : 117-126.
13. Balch CM., Morton DL., Gershencuald JE., Mc Masters KM. *et ál.* Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 872-875
14. Seijo Cortez JA., Gallegos Hernandez JF. y Gutierrez Bravo R. Eficacia de la biopsia del ganglio centinela en el melanoma maligno. *Act Terap Dermatol*. 2005; 28:24.
15. Vander Ploeg AP, Van Akkooi AC., Schmitz PI., Kotjenovic S. *et ál.* EORTC Melanoma group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. *Eur J Cancer*. 2010, 46: 2414-2421 .
16. Gallegos- Hernandez J. El ganglio centinela, concepto y aplicaciones prácticas en oncología. *Rev Mex Anest.*, 2007, 30: 193-199.
17. Rughani MG., Swan MC., Adams TS., Middleton MR. *et ál.* Sentinel lymph node biopsy in melanoma: The Oxford ten year clinical experience. *J. Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011; 64: 1284-1290.
18. Wiener M., Acland KM., Shaw HM., Soong SJ, *et ál.* Sentinel node positive melanoma patients: prediction and prognostic significance of nonsentinel node metastases and development of survival tree model. *Ann Surg Oncol*. 2010 17 : 1995-2005
19. Áviles - Izquierdo J A., Lazaro – Ochaita P. y Lecona– Echeverría M. Biopsia de ganglio centinela en pacientes con melanoma: resultado de 7 años de experiencia. *Piel*, 2006, 21: 281-288
20. Goodson AG. y Grossman D. Strategies for early melanoma detection: approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009,60: 719-738
21. Cadili A., Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Can J Surg*. 2010 ;53:32-36.