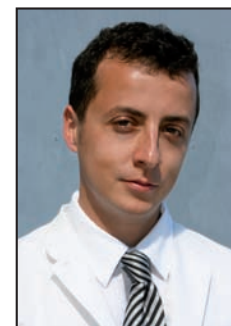


Análisis del valor de la biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo

Analysis in the meaning of sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma



Carrasco López, C.

Carrasco- López, C.*, Roca-Mas, J.O.**, Marcoval-Caus, J.***, Ferreres-Riera, J.R.***, Benítez-Segura, A.****, Viñals-Viñals, J.M.*****, Higuera-Suñe, M.C.*****

Resumen

El melanoma cutáneo es una neoplasia cuya incidencia va en aumento en nuestro medio. Presentamos un estudio sobre 1023 casos de esta patología recogidos a lo largo de 20 años, distribuidos en 2 grupos: grupo A tratados antes del 2000, y grupo B tratados después del 2000. Comparamos la supervivencia de ambos grupos en base al cambio de tratamiento por la introducción del estudio del ganglio centinela a partir del año 2000.

No observamos diferencias significativas entre los 2 grupos en la supervivencia de los pacientes con melanoma a pesar de realizar tratamientos más conservadores. Por tanto, gracias a la biopsia de ganglio centinela, se pueden evitar un 75% de linfadenectomías electivas realizadas en este tipo de patología sin modificar los índices de supervivencia.

Abstract

The incidence of cutaneous melanoma has increased in our country recently.

We report our experience during 20 years in 1023 cases, comparing the survival between 2 groups of patients: group A treated before 2000, and group B treated after 2000, based on the different treatment after the introduction of sentinel lymph node biopsy in 2000.

There are no differences in survival rates between both groups in spite of being more conservative. Moreover, 75% of the lymphadenectomy could be avoided.

Palabras clave Melanoma cutáneo,
Biopsia ganglio centinela,
Linfadenectomía.

Nivel de evidencia científica 3

Key words Cutaneous melanoma,
Sentinel lymph node biopsy,
Lymphadenectomy.

Level of evidence 3

* Médico Adjunto, Servicio de Cirugía Plástica, Hospital "Germans Trias i Pujol". Badalona, Barcelona, España.

** Médico Adjunto, Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.

*** Médico Adjunto, Servicio de Dermatología, Hospital de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España.

**** Médico Adjunto, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España.

***** Jefe del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España.

***** Jefa del Servicio de Cirugía Plástica Hospital "Germans Trias i Pujol", Badalona, Barcelona, España

Introducción

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es una neoplasia cuya incidencia va en aumento, tanto en Estados Unidos como en Europa (1). En Estados Unidos, la incidencia en 1973 era de 7,5 casos por cada 100.000 habitantes, y en 2002 fue de 21,9 casos por cada 100.000 habitantes, por tanto muestra un incremento cercano al 200% (2) en los últimos años. En Europa, la incidencia en 1955 era de 1,81 por cada 100.000 habitantes y en el año 2000 fue de 8,9 por cada 100.000 habitantes (3).

Si bien en España no hay estudios globales de la incidencia del melanoma en la población, sí existen datos de registros de tumores que nos indican que también en nuestro país se está produciendo un incremento en la incidencia de melanoma (4), sobre todo a expensas de los melanomas superficiales. No obstante, al menos en nuestra región (Cataluña), se mantiene estable la proporción de melanomas con un Breslow superior a 4 mm, lo cual significa un aumento en números absolutos de melanomas avanzados (5).

También ha evolucionado el tratamiento quirúrgico del melanoma. Durante muchos años, antes de la implantación de la biopsia selectiva del ganglio centinela y su estandarización en el tratamiento diario del melanoma maligno, se realizaban linfadenectomías regionales electivas a todos los pacientes con melanoma y con medio o alto riesgo de metástasis ganglionares, aunque éstas no fueran clínicamente evidentes (6).

A pesar de que el tratamiento sea correcto no está exento de problemas. La linfadenectomía provoca complicaciones como linfedema crónico, lesiones de nervio y complicaciones de herida quirúrgica. Además, está descrito que solo un 20% de las linfadenectomías electivas son positivas (7). Por estas razones, a comienzos de los años 90 se empezó a plantear la hipótesis de que el melanoma metastatizaba primero a un ganglio regional y desde ahí se diseminaba por todo el sistema (8).

Basándose en este concepto, Morton y col. diseñaron la biopsia del ganglio centinela en el melanoma mediante una técnica con la que conseguían extraer el primer ganglio de drenaje del melanoma (9). Aunque en un primer momento se observaron importantes falsos negativos, la mejora de la técnica mediante trabajos posteriores ha logrado su estandarización. En la actualidad, en más del 95% de los casos se detecta el ganglio centinela con menos de un 5% de falsos negativos (10). Además hay que puntualizar que para conseguir estos resultados, la técnica debe ser realizada por un equipo multidisciplinar correctamente entrenado.

El objetivo principal de este trabajo es analizar el papel de la biopsia de ganglio centinela (BSGC) en los pacientes con melanoma cutáneo con la finalidad de comparar un grupo que fue tratado con linfadenectomía electiva (LE), antes del año 2000, con un grupo en el que se practicó biopsia selectiva del ganglio centinela y linfa-

denectomía cuando el ganglio centinela resultó positivo, tratado después del año 2000.

Material y método

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo sobre la supervivencia de los pacientes con MMC sin afectación ganglionar en el momento de su diagnóstico, tratados en el Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) (Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España) durante el periodo comprendido entre 1988 y 2008. La recogida de datos se realizó a partir de la revisión detallada de las historias clínicas y el contacto telefónico con los pacientes o con sus familiares para completar los datos que pudieran faltar. Todos los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos Access prediseñada y posteriormente manejados con el paquete analítico SPSS.

Dividimos a los pacientes en 2 grupos: Grupo A, tratados antes del año 2000; y Grupo B, tratados después del año 2000. Esta división se realizó en base a que a partir del año 2000 se introdujo el estudio de la biopsia de ganglio centinela de forma protocolizada.

La principal variable analizada fue la supervivencia de los pacientes comparando entre los del grupo A, cuando no se realizaba biopsia del ganglio centinela, con los del grupo B, cuando ya sí se realizaba biopsia de ganglio centinela. Otras variables que se valoraron de forma dependiente fueron: la edad, el índice de Breslow, la localización y el tipo de MMC.

Tratamiento quirúrgico realizado

Durante la década de los 90, en los pacientes del Grupo A, siguiendo las publicaciones de la época (11), se fueron reduciendo los márgenes quirúrgicos de resección de las lesiones evitando los cierres sistemáticos con injertos para minimizar las secuelas funcionales y estéticas. Esto hace que la muestra de pacientes de este periodo no fuera homogénea respecto a los márgenes conseguidos y a los tipos de reconstrucción practicadas. En los primeros años de los 90, los márgenes de resección quirúrgica superaban los 3 cm, y posteriormente, conforme aparecían nuevos estudios, se fueron reduciendo. A su vez en este grupo se realizaba linfadenectomía electiva si el Breslow era superior a 1,5 mm, aunque los pacientes no presentaran ganglios clínicos.

En el Grupo B el protocolo terapéutico fue el siguiente: los melanomas *in situ* fueron extirpados con 5 mm de margen; los melanomas invasivos de menos de 1 mm (Breslow) con márgenes de 1 cm; los melanomas de entre 1,01 y 2 mm con márgenes de 2 cm; y los tumores de más de 2 mm de profundidad con margen de 3 cm. Hasta el año 2000 se practicó vaciamiento ganglionar regional (11) cuando los tumores primarios presentaban índice de Breslow superior a 1,5 mm y estaban localizados en las extremidades. Cuando se localizaban en tronco y cabeza, solamente se practicó vaciamiento

ganglionar cuando el tumor primario estaba cercano a un territorio de drenaje linfático que pudiera asumirse que correspondía al territorio de drenaje del tumor primario. Desde el año 2000 se practicó BSGC a todos los melanomas con Breslow superior a 1 mm, seguida de linfadenectomía electiva si éste era positivo.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente cada 4 meses durante los 2 primeros años tras el diagnóstico, y luego cada 6 meses hasta los 5 años. Durante los 2 primeros años de seguimiento se realizaron determinaciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y radiografía de tórax anual, que se cumplimentaron con más estudios dependiendo de los resultados de las pruebas de control.

Los pacientes del Grupo B con menos de 70 años y estadio IIB sin patologías concomitantes, recibieron tratamiento coadyuvante con Interferón alfa a altas dosis. Cuando los pacientes desarrollaron metástasis fueron derivados al Servicio de Oncología Médica para administración de quimioterapia.

Llevamos a cabo un análisis descriptivo según medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) según criterios de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov). Posteriormente diseñamos un estudio comparativo entre Grupo A y Grupo B de las variables cualitativas según Chi-cuadrado o Fisher; y de las variables cuantitativas según test de t de Student o U de Mann Whitney según convino. Realizamos un análisis de Kaplan Meier para

determinar la supervivencia global y sus factores predictores, y aquellas variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el test de Log-Rank ($p < 0,05$) sin interacción, fueron consideradas en un modelo de regresión de Cox. Estudiamos la bondad de ajuste de los modelos multivariantes comentados previamente según Hosmer-Lemeshow y Área Bajo la Curva (ABC). Utilizamos el paquete estadístico SPSS12.0, y el valor estadísticamente significativo considerado fue de p -valor $< 0,05$ en todos los casos.

RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en este estudio fue de 1023 que en el momento del diagnóstico de MMC eran cN0: 415 varones (40,6%) y 608 mujeres (59,4%), con edades comprendidas entre los 16 y los 94 años y una edad media de 54 años. Para el estudio comparativo excluimos aquellos 71 pacientes en los que no se pudo determinar su Breslow, quedando por tanto un grupo final de 952 pacientes. Subdividimos este total de la siguiente manera:

- **Grupo A:** formado por 391 pacientes (41,1%) tratados con LE si su índice de Breslow fue superior a 1,5 mm.
- **Grupo B:** formado por 561 pacientes (58,9%) tratados con BSGC en los estadios IB y II (T1b, T2, T3, T4, todos cN0, M0). Si la BSGC era positiva se realizó linfadenectomía. Los límites de resección fueron como máximo de 3 cm.

Tabla I. Distribución de MMC en los pacientes de nuestro estudio según tipo histológico

Tipo de melanoma	Frecuencia absoluta (nº de pacientes)	Frecuencia relativa (%)
Léntigo maligno	111	10,8%
Melanoma de extensión superficial	696	68%
Melanoma acral lentiginoso	63	6,1%
Melanoma nodular	100	9,8%
Melanoma de mucosas	7	0,7%
Melanoma de origen desconocido y otros MM	28	2,7%
Sin datos del tipo de melanoma	18	1,7%

Tabla II. Distribución del MMC en los pacientes de nuestro estudio según profundidad

TNM	Breslow	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
T0	« in situ	278	27,2%
T1	<1 mm	349	34,1%
T2	1,01-2,00 mm	168	16,4%
T3	2,01-4,00 mm	92	9%
T4	>4,00 mm	65	6,3%
No valorable		71	6,9%

Tabla III. Distribución del MMC en los pacientes de nuestro estudio según localización

Localización	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Cabeza y cuello	196	19,2%
Tronco	400	39,2%
EES*	121	11,9%
EEII**	295	28,8%
Mucosas	7	0,7%
Desconocido	4	0,4%

*EES: extremidades superiores; **EEII: extremidades inferiores

Tabla IV. Distribución de los pacientes de nuestro estudio según la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico

	Nº de pacientes sin metástasis	Nº de pacientes con metástasis ganglionares	Nº de pacientes con metástasis no ganglionares en el momento del diagnóstico
Frecuencia absoluta	953	65	5
Porcentaje	93,1	6,4	0,5

Tabla V. Distribución según Breslow y según Grupo A o Grupo B

Breslow/Grupo	Grupo A	Grupo B	Total	p*-valor
T0 (0 mm)	78	200	278	<0,001
T1 (0,01-1,00mm)	139	210	349	<0,001
T2 (1,01-2,00mm)	91	77	168	<0,001
T3 (2,01-4,00mm)	47	45	92	<0,001
T4(>4,01mm)	33	32	65	<0,001
Desconocido			71	<0,001

* p: pacientes

Tabla VI. Ulceración en melanoma y diferencias entre Grupo A y Grupo B

Ulceración/Grupo	Grupo A (antes del año 2000)	Grupo B (después del año 2000)	Total
Si	32	26	58
No	304	535	839
Desconocido			126

La Tabla I hace mención al tipo de lesión, la II a la profundidad y la III a la localización.

Hubo 953 (93,1%) pacientes que no presentaron metástasis ganglionares de debut, ni clínica ni anatomopatológicamente. Solo 65 (6,4%) de los pacientes presentaron clínicamente adenopatías metastásicas y 5 (0,5%) presentaban enfermedad a distancia (Tabla IV).

En el grupo B observamos una prevalencia más alta

de índices de Breslow menores en comparación con el grupo A (Tabla V).

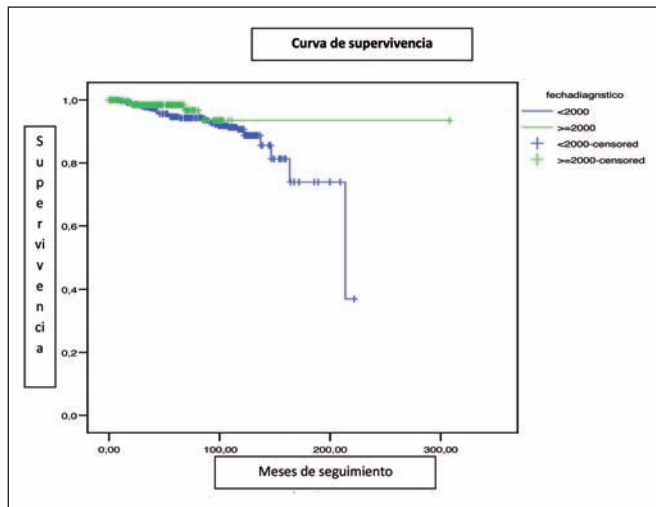
En cuanto a ulceración, no observamos diferencias significativas entre los 2 grupos (Tabla VI).

Comparando los resultados en los 2 grupos encontramos diferencias en la estadificación del MMC; en el grupo B observamos un incremento de Breslow más pequeños con una disminución de Breslow intermedios (<0,001).

Tabla VII. Mortalidad según Grupo A y Grupo B

	Pacientes fallecidos	Total pacientes	Frecuencia relativa
Grupo A (antes del 2000)	33	391	8,4
Grupo B (después del 2000)	7	561	1,2

Gráfico 1. Curvas de supervivencia del Grupo A (azul) y Grupo B (verde).



Es de destacar que la mortalidad del MMC fue mayor en el Grupo A y que la supervivencia fue mayor en el Grupo B (Gráfica 1) (Tabla VII), a pesar de que no observamos una diferencia estadísticamente significativa.

Vaciamientos electivos y biopsia del ganglio centinela

En nuestra muestra, observamos que en el grupo cN0 de 952 pacientes existían 40 fallecimientos atribuibles al MMC.

En el Grupo A se efectuaron 122 vaciamientos ganglionares electivos, de los que 32 (26,2%) resultaron positivos y 90 (73,7%) negativos.

En el Grupo B se efectuaron 200 procedimientos de BSGC, de los cuales 36 (18%) resultaron positivas y 164 (82%) negativas.

Otra diferencia importante es que en el Grupo B, en las LE realizadas, cuando la BSGC fue positiva se encontraron ganglios con afectación por MMC en 25 vaciamientos (70%), con respecto al Grupo A que presentó positividad en 32 (26,2%) de los pacientes ($p < 0,001$). Añadir además que el número de falsos negativos con la técnica del BSGC fue del 2%.

En comparación, el Grupo B presentó menos recidivas que el Grupo A ($p < 0,001$), a pesar de no haberseles realizado a estos pacientes tratamientos tan agresivos.

Discusión

Antes de la implantación de la biopsia selectiva del ganglio centinela, la linfadenectomía regional era el trata-

miento estandarizado aunque esa afectación ganglionar no fuera clínicamente evidente (6). Esta práctica se basaba en estudios en los que la supervivencia de los pacientes con LE era superior a la de aquellos en los que se realizaba linfadenectomía cuando se esperaba a la aparición de ganglios clínicamente sospechosa ($p < 0,001$) (12,13).

La linfadenectomía, por sí sola, conlleva complicaciones como linfedema crónico, lesiones nerviosas y complicaciones de la herida quirúrgica. Además se ha observado que en las LE solo un 20% resultan positivas (7). Por todas estas razones se inició la validación de la técnica de biopsia del ganglio centinela (8,9).

En la actualidad, la tasa de detección quirúrgica del ganglio centinela es superior al 95% (10). Un punto a valorar es el número de falsos negativos al realizar el estudio del ganglio centinela, que aunque reducido, en la literatura (y en consonancia con nuestra experiencia) es del 2%. A pesar de este dato la supervivencia de este grupo de pacientes no empeora, por tanto, a pesar de ser un dato a tener en cuenta, no nos descarta la técnica.

Con la BSGC se selecciona uno o varios ganglios y tras un estudio anatomopatológico exhaustivo, se decide la realización de linfadenectomía regional electiva si se detectan en ellos células de MMC. Por tanto, esta técnica ha quedado perfectamente definida para pacientes con melanoma de alto riesgo tras la publicación del estudio randomizado multicéntrico selectivo de linfadenectomía electiva (MSLT-1) (14). En este estudio se compara un primer grupo de pacientes a los que se le realizaba la técnica de ganglio centinela y si era positivo se les realizaba linfadenectomía, y un segundo grupo de pacientes a los que se le realizaba LE directamente, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a su supervivencia. Otros estudios muy similares confirman estos resultados (15,16). Esto motivó un cambio en la estrategia terapéutica de dicha enfermedad, ya que siendo menos agresivos en el tratamiento y evitando comorbilidades, se observó que los pacientes no presentaban peor pronóstico.

En la actualidad, la BSGC ha llegado a ser un estándar en el tratamiento y estadificación de MMC, siendo la LE una técnica dependiente del resultado del estudio del ganglio centinela. De esta manera se ha podido limitar de forma importante el número de pacientes que recibían tratamientos demasiado agresivos, sin alterar su pronóstico y evitando añadir complicaciones. Las recomendaciones estándar son: realizar BSGC en pacientes con melanoma primario mayor

de 1 mm en espesor y sin ganglios clínicamente positivos y en los IB con factores pronósticos adversos, como ulceración, alto grado de mitosis o regresión (17).

Por todas estas razones, hemos realizado un estudio de nuestra muestra de pacientes con MMC y por tanto de nuestra experiencia previa y posterior a la introducción de la BSGC, corroborando la especificidad y sensibilidad de la técnica así como su seguridad en nuestra población. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y no estar diseñado para detectar diferencias entre LE y BSGC, nuestros resultados indican que no existe diferencia en la supervivencia de los pacientes tratados con el protocolo previo o con el posterior a la incorporación de la BSGC, y en cambio, sí se ha reducido la comorbilidad de la LE.

Es por ello que en el momento actual no se plantean dudas respecto a que la BSGC es un procedimiento diagnóstico muy válido que asocia pocos falsos negativos y proporciona una estadificación precisa de la afectación por MMC, además de ser un procedimiento de muy baja morbilidad (18,19). La principal ventaja de este método es que evita el 75-80% de las LE, identificándose así a aquellos pacientes con alto riesgo. De esta manera, se debe tener en cuenta que entre un 20-30% de los estudios de ganglio centinela realizados serán positivos (20).

Conclusiones

Ante el aumento en nuestro medio de la incidencia de melanoma cutáneo y tras estudiar comparativamente un amplio grupo de pacientes, concluimos que gracias a la biopsia de ganglio centinela se pueden evitar hasta un 75% de las linfadenectomías electivas realizadas en este tipo de patología, sin modificar los índices de supervivencia de los pacientes.

Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Bellvitge por la colaboración prestada por Cristina Masuet Aumatell, Andrea Juliana Sanabria Uribe e Isabel Román Romera.

Dirección del autor

Dr. Cristian Carrasco López
Departamento de Cirugía Plástica
Hospital Universitario de Bellvitge (HUB)
Feixa Llarga s/n
08907 Hospitalet del Llobregat, Barcelona. España
Correo electrónico: carralo@gmail.com

Bibliografía

1. **Geller AC, Swetter SM, Brooks K, Demierre MF, Yarovick AL.**: Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:555-572
2. **Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC.**: Early

3. **Merrill S, Ashrafi S, Subramanian A, Godar D.**: Exponentially increasing incidences of cutaneous malignant melanoma in Europe correlate with low personal annual UV doses and suggests 2 major risk factors. *Dermatoendocrinology.* 2015; 7:1 online.
4. **Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A.**: Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifilogr.* 2005;96:411-418.
5. **Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI.**: Evolución del melanoma maligno cutáneo en los últimos 19 años en un hospital terciario de la cuenca mediterránea. *Actas Dermosifilogr.* 2008; 99: 464-468.
6. **Scolyer R, Murali R, Satzger I, Thompson J.**: The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surgical Oncology* (2008; 17, 165e-174e.
7. **Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM.**: Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983; 51(11):2152e-2156e.
8. **Tsao H, Ph.D., Atkins M, Sober A.**: Management cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
9. **Morton DL, Wen D-R, Foshag LJ, Essner R, Cochran A.**: Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751-1756.
10. **Reintgen D, Thompson JF, Gershenwald JE.**: Intraoperative mapping and sentinel node technology. Cutaneous melanoma. 4th ed. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003, Pp: 353-377.
11. **Meyer HW, Gumpert SL.**: Malignant melanoma: appraisal of the disease and analysis of 105 cases. *Surgery* 1953; 138:643-658.
12. **Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al.**: A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg* 1981; 193:377- 388.
13. **Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, et al.**: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: Therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003; 238(4):538-549.
14. **Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Essner R, Elashoff R.**: Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in clinical stage I melanoma (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:710-715.
15. **Morton D, Thompson J, Cochran A, Mozzillo N, Elashoff R.**: Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N. Engl J Med* 2006 355: 1307-1317.
16. **Morton D; Thompson J; Essner R.**: Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma: A Multicenter Trial. *Ann. of Sur.* 1999; 230 (4): 453-465.
17. **Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF.**: Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365 (9460):687e-701e.
18. **Aguiar Barrón, P. et al.**: Descripción y seguimiento a largo plazo de 123 pacientes con melanoma y biopsia selectiva del ganglio centinela. *Cir. plást. iberolatinoam.* 2013, 39 (1):53-60.
19. **Martí Carrera, E. et al.**: El ganglio centinela en el melanoma: nuestra experiencia. *Cir. plást. iberolatinoam.* 2006, 32(2):.117-126.
20. **McMasters, K.M., Wong, S.L., Edwards, M.J., Chao, et al.**: Frequency of non sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann. of Surg. Oncol.*, 2002; 19(2):137-141.