

Metástasis de melanoma en ganglios no centinela en pacientes con ganglio centinela metastásico. ¿Podemos evitar la linfadenectomía complementaria?

Metastasis of melanoma in non-sentinel nodes in patients with metastatic sentinel node. Can we avoid complementary lymphadenectomy?

Ana L. Ramírez-Ocampo, José F. Gallegos-Hernández*, Dulce M. Hernández-Hernández y José A. Abrego-Vázquez

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es el procedimiento estándar de estadificación ganglionar en pacientes con melanoma cutáneo con grosor tumoral de 1 mm o mayor. Los pacientes que tienen metástasis en él deben ser sometidos a linfadenectomía complementaria; sin embargo, esta no ha mostrado mejorar la supervivencia. **Objetivo:** Conocer la prevalencia en nuestro medio de metástasis en el producto de linfadenectomía complementaria en pacientes con ganglio centinela metastásico. **Método:** Evaluación de una cohorte descriptiva, retrospectiva, observacional y analítica de pacientes con ganglio centinela metastásico sometidos a linfadenectomía, con análisis multivariado de grosor tumoral, invasión neural, localización, número de ganglios centinela, concentración sérica de deshidrogenasa láctica, ganglios disecados en linfadenectomía y ruptura capsular. **Resultados:** Hubo 67 pacientes (35 mujeres y 32 hombres), con una media de 66 años de edad, en el 22% hubo metástasis en ganglios de linfadenectomía complementaria y en el 19% ruptura capsular; sin relación con el nivel de Breslow. La ruptura capsular en el ganglio centinela, el tiempo de linfadenectomía y la invasión perineural fueron factores pronóstico de metástasis en ganglios no centinela. **Conclusiones:** En esta serie, el 22% de los pacientes tuvieron metástasis en ganglios no centinela, el 19% de ellos con ruptura capsular, lo cual justifica la linfadenectomía complementaria.

Palabras clave: Ganglio centinela. Biopsia. Melanoma cutáneo. Linfadenectomía.

Abstract

Background: Lymph mapping with sentinel node biopsy is the standard procedure for lymph node staging in patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 1 mm or greater. Patients who have metastases in sentinel node must undergo complementary lymphadenectomy; however, it has not been shown to improve survival. **Objective:** To know the prevalence in our setting of metastases in the product of complementary lymphadenectomy in patients with metastatic sentinel node. **Method:** Evaluation of a descriptive, retrospective, observational and analytical cohort of patients with metastatic sentinel node submitted to lymphadenectomy. Multivariate analysis of tumor thickness, neural invasion, location, sentinel node number, serum DHL level, lymph nodes dissected and extracapsular spread. **Results:** 67 patients, 35 women and 32 men with a mean of 66 years, 22% had metastases in lymph nodes from complementary lymphadenectomy, 19% of them with extracapsular spread; no relationship with the Breslow

Correspondencia:

*José F. Gallegos-Hernández

Avda. Cuauhtémoc 330

Col. Doctores

C.P. 06720, Ciudad de México, México

E-mail: jfgalh61@gmail.com

Fecha de recepción: 02-02-2021

Fecha de aceptación: 01-03-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000091

Cir Cir. 2022;90(4):525-528

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

level. Extracapsular spread in the sentinel node, lymphadenectomy time, and perineural invasion in the primary tumor were prognostic factors for non-sentinel node metastasis. **Conclusions:** In this series, 22% of the patients with a sentinel node-positive have metastases in the non-sentinel nodes, 19% of them with extracapsular spread, which justifies complementary lymphadenectomy.

Keywords: Sentinel node. Biopsy. Cutaneous melanoma. Lymphadenectomy.

Introducción

Durante muchos años se discutió si efectuar linfadenectomía electiva en pacientes con melanoma cutáneo (sin metástasis ganglionares) era útil o no. La discusión se centraba en la pobre utilidad oncológica y la alta tasa de complicaciones¹, pues hasta el 45% de los pacientes sometidos a linfadenectomía tenían complicaciones posoperatorias, principalmente linfedema.

La discusión nunca acabó y no fue hasta 1992², al validar la técnica de mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (MLBGC), cuando se pudo identificar a los pacientes candidatos al procedimiento en los que la morbilidad estuviese justificada.

El MLBGC permite identificar el primer relevo ganglionar, el que tiene más riesgo de tener metástasis, y según el estado histológico de este podemos decidir si es necesario efectuar linfadenectomía o no. Los pacientes con ganglio centinela (GC) sin metástasis pueden ser vigilados, y los que tienen metástasis en el GC deben de ser sometidos en un segundo tiempo a linfadenectomía complementaria (LC).

El MLBGC permitió llegar a un consenso entre los que proponían la disección electiva o profiláctica y los que la indicaban en forma terapéutica (ante la recaída ganglionar). Sin embargo, actualmente se discute si todos los pacientes que tienen metástasis en el GC deben ser sometidos a LC o no, debido a que no necesariamente la LC sistemática mejora la supervivencia, pero sí implica mayor morbilidad.

Recientemente se ha demostrado que la LC en pacientes con GC metastásico no mejora la supervivencia global, aunque sí incrementa el control regional, pero por otro lado los pacientes que son sometidos a ella tienen mayor morbilidad que los que son observados³.

En torno al 11.5% de los pacientes con metástasis en el GC tienen metástasis en los ganglios no centinela (GNC), aunque esta frecuencia varía en la literatura y puede llegar hasta el 66%⁴. Estos pacientes, en algún momento de su seguimiento requerirán linfadenectomía terapéutica debido a la recaída ganglionar en la zona previamente mapeada, que si bien probablemente no vaya en deterioro de la supervivencia sí incrementa la tasa de complicaciones cuando

se compara con la LC en el momento del diagnóstico de metástasis en el GC³.

El reciente advenimiento de la terapia adyuvante con nivolumab en pacientes en etapa 3 exige una adecuada etapificación ganglionar, lo que hace aún más debatible el papel de la LC en los pacientes con GC metastásico⁴.

El objetivo del presente estudio es conocer las características de los GNC en pacientes sometidos a MLBGC con técnica combinada y que tuvieron metástasis de melanoma cutáneo en el GC, que eventualmente serían candidatos a LC.

Método

Cohorte descriptiva, retrospectiva, observacional y analítica de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo a quienes se realizó MLBGC y el GC fue positivo para malignidad por presencia de metástasis, y por lo tanto fueron sometidos posteriormente a disección ganglionar complementaria de la zona linfoportadora. Se recabaron los datos de los expedientes clínicos. El análisis estadístico fue analítico.

Se buscó de forma primordial determinar la prevalencia de metástasis en GNC en la LC. Se describen las características clínico-patológicas de los productos de la disección ganglionar en estos pacientes, así como las características clínico-patológicas del tumor primario y de los GC obtenidos por mapeo linfático en estos pacientes.

Las variables evaluadas fueron el tipo de melanoma, la etapa (pT) y la localización, el número de GC obtenidos, el número de ganglios metastásicos, la presencia de ruptura capsular en el GC, la comorbilidad y las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (DHL). En la LC se evaluaron el número de ganglios disecados, el número de ganglios metastásicos y la presencia o no de ruptura capsular ganglionar.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó mediante el paquete estadístico StatCalc Statistical, suponiendo una prevalencia de enfermedad ganglionar positiva del 11.5% con un poder del 80% o beta, y un alfa del 0.05%. Esto dio como resultado 67 pacientes a evaluar.

El estudio siguió todas las recomendaciones indicadas y normas éticas, así como el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para la buena práctica en investigación clínica. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el código de Núremberg, la declaración de Helsinki y su enmienda, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de los Estados Unidos.

El estudio se realizó con recursos de la institución, sin implicar gastos agregados a los habitualmente requeridos por la población a estudiar, en este caso pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo, requiriendo recolectar y analizar datos clínicos e histopatológicos determinados sistemáticamente en esta población.

Resultados

Se evaluaron 319 expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo, obteniendo 67 casos que cumplían con los criterios de selección. En todos ellos, el GC obtenido por la técnica de mapeo linfático con técnica combinada (coloide de renio y azul patente V) presentó metástasis de melanoma, y todos fueron sometidos a LC del área sometida a mapeo.

La distribución por sexos fue de 32 hombres (47.7%) y 35 (52.3%) mujeres, y la edad media fue de 66.07 años, con un rango de 42 a 85 años.

Hubo 26 pacientes (38.80%) con diabetes *mellitus* y 30 (44.77%) con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.

Se determinó la DHL preoperatoria en 42 pacientes (62.68%) y la cifra media fue 192.59 U/dl, con un rango de 92 a 472 U/dl. Los pacientes con LC negativa para metástasis tuvieron una media de DHL sérica de 181.2 U/dl, con un rango de 92 a 385 U/dl, mientras que aquellos con metástasis ganglionares en la LC tuvieron una cifra media de 229.88 U/dl, con un rango de 124 a 472 U/dl.

La media de GC disecados fue de 1.8, con un rango de 1 a 8 ganglios. La media de GNC disecados en la LC fue de 12.6, con un rango de 5 a 35.

De los 67 pacientes sometidos a LC, 15 (22.38%) tuvieron metástasis en al menos un GNC en la pieza de linfadenectomía, con un rango de 1 a 12 ganglios con metástasis de melanoma.

En el 19.40% de los pacientes con metástasis en los GNC se identificó ruptura capsular, y este porcentaje

fue mayor (23%) en los pacientes con localización del melanoma en las extremidades inferiores.

Los pacientes con metástasis ganglionares en la LC tuvieron una media de DHL sérica de 229.88 U/dl, frente a 181.2 U/dl en los pacientes con linfadenectomía negativa.

En el análisis multivariado, los factores que predijeron la presencia de metástasis en los GNC fueron la ruptura capsular del ganglio centinela ($p < 0.001$), el tiempo transcurrido entre el MLBGC y la LC (> 12 meses) y la infiltración perineural en el tumor primario ($p = 0.009$).

No encontramos diferencia en cuanto a Breslow, pero la distribución de grosores tumorales no fue homogénea y el 80% de nuestros pacientes tuvieron un grosor tumoral > 2 mm.

Discusión

El MLBGC con técnica combinada es el estándar para la etapificación ganglionar en los pacientes con melanoma cutáneo con grosores tumorales de 1 mm o más^{5,6}. El GC ofrece información pronóstica e identifica a los pacientes con mayor riesgo de tener metástasis ocultas en los GNC, en quienes se debe plantear la posibilidad de efectuar linfadenectomía.

El MLBGC disminuye la morbilidad de la disección sistemática al identificar qué pacientes no son candidatos a este procedimiento quirúrgico de forma sistemática^{7,8}.

Los pacientes con GC metastásicos presentan mayor riesgo de tener metástasis ocultas. En esta serie, el 22.3% de los pacientes con metástasis en el GC tuvieron metástasis en los GNC, y el 19% tuvieron ruptura capsular, lo cual es un factor pronóstico adverso para recaída ganglionar. La LC en estos pacientes permitió identificarlos.

La LC en pacientes con GC metastásico no ha mostrado mejorar la supervivencia específica por melanoma en los dos estudios aleatorizados más importantes: MSLT II y DeCOG-SLT^{9,10}. Sin embargo, en ambos estudios el control regional es mejor en los pacientes sometidos a LC que en los observados.

Es importante mencionar que los dos estudios muestran debilidades. En el MSLT-II, el seguimiento es de 43 meses, el 38% de los pacientes no aceptaron la aleatorización y solo el 30% de ellos tuvieron GC con metástasis > 1 mm. Por otro lado, en el ensayo DeCOG-SLT el seguimiento fue de 35 meses, el reclutamiento fue mucho menor que el esperado (lo cual resta poder al ensayo), el 60% de los pacientes

tuvieron metástasis en el GC de 1 mm o menos (lo cual implica mucha menor posibilidad de metástasis en los GNC y por consecuencia una etapa menor), se excluyeron pacientes con melanoma localizado en la cabeza y el cuello, y el 60% de los pacientes recibieron tratamiento con interferón adyuvante (lo cual retrasa la recaída ganglionar y podría hacer que los 35 meses de seguimiento sea poco tiempo para poder concluir en una adecuada evaluación, y los resultados a largo plazo podrían cambiar).

A pesar de ello, en la actualidad se considera que la LC no es el estándar de tratamiento en los pacientes con metástasis de melanoma en el GC, y que la observación es una alternativa adecuada siempre y cuando sea estrecha (cada 3 meses en los primeros 2 años, tanto clínicamente como por ultrasonido de alta resolución)⁵.

En nuestra propia experiencia y en nuestra población, la cual presenta grosores tumorales mayores y una mayor carga tumoral metastásica en el GC, observamos que más del 20% de los pacientes tienen metástasis en los demás ganglios de la zona linfoprotectora cuando el GC tiene metástasis, y casi el 20% de ellos tienen ruptura capsular ganglionar, lo cual es un factor pronóstico adverso para recaída regional, por lo que consideramos que no tenemos la suficiente evidencia para obviar la LC en estos pacientes.

Aunque en el presente estudio no encontramos diferencia en las metástasis en los GNC en relación al Breslow, ya que la mayoría de nuestros pacientes tienen grosores > 2mm, tal vez, de acuerdo con los resultados de la literatura, los pacientes con grosores intermedios (entre 1 y 2 mm) y con metástasis microscópicas en el GC podrían ser candidatos a seguimiento en nuestro medio siempre y cuando este sea posible.

La falta de evidencia del seguimiento con GC positivo en pacientes con melanoma localizado en la cabeza y el cuello nos hace indicar que todo paciente con estas características debería ser sometido a parotidectomía o disección radical modificada de cuello, o ambas, según la localización del tumor primario.

Conclusiones

El estado histológico del GC en los pacientes con melanoma cutáneo es el factor pronóstico más importante y en la presente serie se asocia a un 22% de metástasis en los GNC, el 19% de ellos con ruptura

capsular, lo cual nos permite concluir que todo paciente con metástasis de melanoma en el GC debe ser sometido a LC. Esta nos permite ofrecer un mejor control regional y seleccionar a pacientes con alto riesgo candidatos a terapias adyuvantes, ya sea regionales (radioterapia) o sistémicas.

Financiamiento

Los autores declaran que para la realización del presente documento no recibieron subvención económica alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Pharis DB. Cutaneous melanoma: therapeutic lymph node and elective lymph node dissection, lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Dermatol Ther.* 2005;18:397-406.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FJ, et al. Technical details of intraoperative lymphatic zapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
3. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF The history of sentinel node biopsy. *Cancer J.* 2015;21:3-6.
4. Nieweg OE, Gallegos-Hernández JF. Cutaneous malignant melanoma and the new drugs. *Cir Cir.* 2015;83:175-80.
5. Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney: Cancer Council Australia. 2018 update. Disponible en: <https://wiki.cancer.org.au>
6. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma correlation and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1075-81.
7. Gallegos-Hernández JF. Melanoma cutáneo. Etapificación ganglionar con base en la evidencia actual. *Gac Med Mex.* 2018;154:712-5.
8. Shuivoerder D, Bubic I, Fortino J, Massimino KP, Vetto JT. Patients with sentinel lymph node positive melanoma: who needs completion lymph node dissection? *Am J Surg.* 2018;215:868-72.
9. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy vs nodal observation in melanoma. *New Engl J Med.* 2014;370:599-609.
10. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final analysis of the DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol.* 2019;37:3000-8.