



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Biopsia del ganglio centinela en pacientes mayores con melanoma: cohorte en la práctica real



Sentinel Lymph Node Biopsy in Elderly Melanoma Patients: A Real Practice Cohort

Sr. Director,

Los melanomas en los pacientes mayores representan el 40% de los melanomas diagnosticados, y suponen el 60,2% de las muertes¹. La biopsia del ganglio centinela (BGC) se recomienda actualmente como un método de estadificación para el melanoma de grosor intermedio (grosor de Breslow, $\geq 0,8$ mm). Las directrices ASCO establecen que debe recomendarse BGC en todas las edades, tras debatir los beneficios y riesgos potenciales del daño².

Los datos del Programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) sugieren que la incidencia de melanoma grueso es considerablemente más alta en los pacientes mayores de 60 años de edad, siendo la mortalidad superior que en otros grupos de edad. El grupo de edad con mayor porcentaje de muerte por melanoma está integrado por los pacientes de 75 a 84 años de edad. Además, un estudio que analizó tres cohortes diferentes —incluyendo la cohorte SEER— con más de 300.000 pacientes encontró que la edad predice una peor supervivencia específica del melanoma^{3,4}. La BGC sigue siendo controvertida, no habiendo sido estudiadas en profundidad las peculiaridades de las personas mayores.

El objetivo primario de nuestro estudio fue determinar si existe diferencia en cuanto a los factores predictivos del estado de la BGC en dos grupos de edad diferentes: los menores y mayores de 75 años de edad. Un objetivo secundario fue describir la diferencia en términos de complicaciones en ambos grupos.

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, unicéntrico, longitudinal, observacional con todos los pacientes a quienes se había realizado BGC desde enero de 2008 a

diciembre de 2020. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: todos los pacientes adultos consecutivos con melanoma cutáneo sometidos a BGC. La cohorte fue dividida en dos grupos de edad para realizar un análisis relacionado con la misma: menores y mayores de 75 años. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional, obteniéndose consentimiento informado de todos los pacientes.

Se seleccionaron las siguientes características clínicas e histológicas como variables independientes: sexo, edad, localización anatómica, subtipo histológico, grosor de Breslow, ulceración, regresión, invasión linfocelular, mitosis, localización de la BGC, y complicaciones de la misma.

Se realizaron análisis estadísticos utilizando el software SPSS versión 22.0 (IBM®, Armonk, NY, EE.UU.). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante las pruebas exacta de Fisher o *U* de Mann-Whitney, χ^2 de Pearson o *T* de muestras independientes, según el caso. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante con selección regresiva, para evaluar las asociaciones ($p < 0,1$).

Las características de los pacientes se resumen en la **tabla 1**. La muestra incluye un total de 150 pacientes sometidos a BGC, identificándose el ganglio centinela (GC) en 146 pacientes (97,3%). La edad media de los participantes fue de 70,6 años. La BGC positiva fue más frecuente en el grupo ≥ 75 años de edad (29,3% frente a 18,3%), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0,114$).

Los análisis bivariante y multivariante se resumen en las **tablas 2 y 3**. El análisis multivariante de regresión logística reflejó que, para el grupo ≥ 75 años, la ulceración estaba asociada a positividad de la BGC con un odds ratio de 13,3 (IC95% 2,7-65). De igual modo, el riesgo crece a medida que se incrementa la edad. De manera específica, el odds ratio se incrementa en un 19% cada año por encima de los 82 años, en el modelo de selección progresiva. Como objetivo secundario con relación a las complicaciones, el 86% de los pacientes no experimentaron ninguna, siendo el seroma, que afectó al 9,6% de los pacientes, la complicación más común, sin diferencia entre ambos grupos de edad.

Muchos informes han encontrado factores pronósticos dependientes de la edad en el estado de la BGC, pero muchos ensayos aleatorizados y grandes estudios han excluido a los pacientes mayores de 70-75^{5,6}. Por tanto, se carece hasta la fecha de datos sobre la viabilidad y precisión diagnóstica del método en este grupo de pacientes. De igual modo, existen ciertos modelos para predecir el estado del GC en

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.043>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.009>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes de estudio

Variable	Cohorte		< 75 años		≥ 75 años		p
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Varón	85	56,7	40	53,3	45	60	0,410
Mujer	65	43,3	35	46,7	30	40	
Localización							
Tronco	61	40,7	28	37,3	33	44	0,337
Cabeza y cuello	18	12	10	13,3	8	10,7	
Extremidad superior	30	20	19	25,3	11	14,7	
Extremidad inferior	41	27,3	18	24	23	30,7	
Subtipo histológico							
<i>Lentigo maligno</i>	5	3,5	0	0	5	6,9	0,006
Melanoma de diseminación superficial	76	53,5	40	57,1	36	50	
Melanoma nodular	5	3,5	5	7,1	0	0	
Melanoma lentiginoso acral	8	5,6	6	8,6	2	2,8	
Otros	48	33,8	19	27,1	29	40,3	
Invasión linfovascular							
Ausencia	147	98,7	74	98,7	73	98,6	1,000
Presencia	2	1,3	1	1,3	1	1,4	
Ulceración							
Ausencia	119	79,3	57	76	62	82,7	0,313
Presencia	31	20,7	18	24	13	17,3	
Regresión							
Ausencia	144	96	72	96	72	96	1,000
Presencia	6	4	3	4	3	4	
Localización de la BGC							
Axilar	73	50,7	36	52,2	37	49,3	0,753
Cervical	13	9	6	8,7	7	9,3	
Inguinal	52	36,1	23	33,3	29	38,7	
Otra	6	4,2	4	5,8	2	2,7	
Resultado de la BGC							
Negativo	111	76	58	81,7	53	70,7	0,119
Positivo	35	24	13	18,3	22	29,3	
Resultado de la linfadenectomía							
Negativo	21	63,6	10	71,4	11	57,9	0,424
Positivo	12	36,4	4	28,6	8	42,1	
Metástasis ganglionares durante el seguimiento							
Ausencia	127	84,7	69	92	58	77,3	0,013
Presencia	23	15,3	6	8	17	22,7	
Metástasis viscerales durante el seguimiento							
Ausencia	132	88	69	92	63	84	0,132
Presencia	18	12	6	8	12	16	
Complicaciones de la BGC							
No	129	86	64	85,3	65	86,7	0,201
Seroma	14	9,3	6	8	8	10,7	
Parestesia	3	2	1	1,3	2	2,7	
GC no encontrado	4	2,7	4	5,3	0	0	
Desenlace complicación de la BGC							
Remisión completa	16	94,1	7	100	9	90	1,000
Persistencia	1	5,9	0	0	1	10	
Exitus							
No	133	88,7	70	93,3	63	84	0,071
Sí	17	11,3	5	6,7	12	16	

Tabla 1 (continuación)

	Media	Desv. Stndr.	Media	Desv. Stndr.	Media	Desv. Stndr.	p
Edad	70,6	15,9	58,4	13,2	82,8	5,6	(<0,001)
Índice de Breslow	2,6	2,1	2,6	2,1	2,6	2	0,914
Mitosis	3,8	6,1	4	5,7	3,6	6,4	0,707

BGC: biopsia del ganglio centinela; Desv. Stndr.: desviación estándar.

Tabla 2 Superior: Estudios bivariantes entre la categoría del estudio y los resultados utilizando las pruebas χ^2 , exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o T para muestras independientes, según el caso

Variable	< 75 años					≥ 75 años					p
	-BGC		+BGC		p	-BGC		+BGC		p	
	-58		-13			-53		-22			
	N	%	N	%		N	%	N	%		
Sexo											
Varón	30	51,7%	7	53,8%	0,89	33	62,3%	12	54,5%	0,534	
Mujer	28	48,3%	6	46,2%		20	37,7%	10	45,5%		
Sí	1	1,7%	1	7,7%		2	3,8%	0	0%		
Localización											
Tronco	23	39,7%	3	23,1%	0,725	25	47,2%	8	36,4%	0,102	
Cabeza y cuello	6	10,3%	2	15,4%		8	15,1%	0	0%		
Extremidad superior	15	25,9%	4	30,8%		7	13,2%	4	18,2%		
Extremidad inferior	14	24,1%	4	30,8%		13	24,5%	10	45,5%		
Subtipo histológico											
Lentigo maligno	32	59,3%	5	41,7%	0,642	5	9,6%	0	0%	0,002	
Melanoma de diseminación superficial	4	7,4%	1	8,3%		31	59,6%	5	25%		
Melanoma nodular	5	9,3%	1	8,3%		2	3,8%	0	0%		
Melanoma lentiginoso acral	13	24,1%	5	41,7%		14	26,9%	15	75%		
Invasión linfovascular											
Ausencia	57	98,3%	13	100%	1	52	98,1%	21	100%	1	
Presencia	1	1,7%	0	0%		1	1,9%	0	0%		
Ulceración											
Ausencia	45	77,6%	9	69,2%	0,496	49	92,5%	13	59,1%	0,001	
Presencia	13	22,4%	4	30,8%		4	7,5%	9	40,9%		
Regresión											
Ausencia	55	94,8%	13	100%	1	51	96,2%	21	95,5%	1	
Presencia	3	5,2%	0	0%		2	3,8%	1	4,5%		
Localización de la BGC											
Axilar	30	53,6%	6	46,2%	0,574	28	52,8%	9	40,9%	0,056	
Cervical	4	7,1%	2	15,4%		7	13,2%	0	0%		
Inguinal	18	32,1%	5	38,5%		16	30,2%	13	59,1%		
Otra	4	7,1%	0	0%		2	3,8%	0	0%		
Resultado de la linfadenectomía											
Negativo	3	60%	7	77,8%	0,58	0	0%	11	57,9%	-	
Positivo	2	40%	2	22,2%		0	0%	8	42,1%		
Exitus debido al melanoma											
Sí	4	100%	1	100%	-	6	100%	6	100%	-	
Complicación de la BGC											
No	53	91,4%	11	84,6%	0,553	44	83%	21	95,5%	0,333	
Seroma	4	6,9%	2	15,4%		7	13,2%	1	4,5%		
Parestesia	1	1,7%	0	0%		2	3,8%	0	0%		

Tabla 2 (continuación)

Variable	< 75 años					≥ 75 años				
	–BGC		+BGC		p	–BGC		+BGC		p
	–58		–13			–53		–22		
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Resultado de la complicación										
Remisión completa	5	100%	2	100%	–	8	88,9%	1	100%	1
Variable	–BGC			+BGC			t	p		
	N	Media	DT	N	Media	DT				
Edad	53	81,55	4,66	22	85,86	6,61	–2,788	0,009		
Índice de Breslow	52	2,25	1,98	20	3,37	1,98	–2,148	0,035		
Mitosis	53	3,19	5,74	22	4,50	7,89	–0,804	0,424		

BGC: biopsia del ganglio centinela. Inferior: Estudio bivalente entre la categoría de estudio y el resultado utilizando la prueba T para muestras independientes para las variables cuantitativas en el grupo ≥ 75 años de edad. Los valores $p < 0,1$ se consideraron estadísticamente significativos y formaron parte del modelo de regresión logística.

Tabla 3 Modelo de regresión logística para el comportamiento de las variables utilizando un modelo de selección regresiva. Las variables seleccionadas para realizar el estudio se eligen entre las que reflejaron significación estadística en el modelo de regresión

	Introducción forzada de la variable						Selección regresiva					
	B	ET(B)	Sig.	OR	IC95% Inferior	OR Superior	B	ET(B)	Sig.	OR	IC95% Inferior	OR Superior
Ulceración	1,046	1,139	0,359	2,846	0,305	26,556	1,945	0,869	0,025	6,997	1,275	38,404
Edad ≥ 82	0,277	0,092	0,003	1,32	1,101	1,581	1,418	0,801	0,077	4,127	0,859	1,834

Incluye todas las variables donde $p < 0,1$ en el análisis bivalente. $\chi^2 = 24,41$; $gl = 3$; $p \leq 0,001$; $R^2_L = 0,287$; $R^2_{\text{Cox\&Snell}} = 0,288$; $R^2_{\text{Nagalkerke}} = 0,415$.

los pacientes con melanoma que combinan los factores clinicopatológicos dependiendo del tumor primario, pero no consideran o no son específicos para las personas mayores⁷. Ha sido postulado que la BGC es un mal predictor del pronóstico en los pacientes mayores, porque su positividad se reduce a medida que se incrementa la edad⁸. En un gran estudio ($n = 858$), la frecuencia de metástasis del GC se redujo al aumentar la edad de 18 a 70 años, a pesar del incremento de otros factores pronósticos débiles. La cuestión de si esto representa o no una menor sensibilidad del procedimiento, o un comportamiento biológico diferente de los melanomas en los pacientes mayores sigue sin respuesta⁹. En nuestra cohorte, la positividad fue 11 puntos superior en el grupo ≥ 75 de edad (29,3% frente a 18,3%).

Los pacientes del grupo ≥ 75 de edad, con melanoma ulcerado, mayores de 82 años, tienen mayor probabilidad de positividad en la BGC en nuestra cohorte. El presente estudio se centra en los pacientes mayores de 75 años. Dado su carácter retrospectivo, pueden existir sesgos. El estudio confirma que la BGC puede recomendarse a los mayores de manera segura. Aunque esta prueba sigue siendo controvertida dada su falta de impacto en la supervivencia, sigue siendo el mejor sistema de estadificación de las micrometástasis. A juicio de los autores, debería ofrecerse a los pacientes mayores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a AM por la realización de las estadísticas, y a MGG por la corrección del idioma inglés.

Bibliografía

- Iglesias-Pena N, Paradela S, Tejera-Vaquero A, Boada A, Fonseca E. Cutaneous melanoma in the elderly: review of a growing problem. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:434–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.11.009>.
- Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Arivan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American society of clinical Oncology and society of surgical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:399–413.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Program Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute [online]. Melanoma of the skin – Cancer Stat Fact [consultado 16 Sep 2021]. doi:10.1083/jcb.144.6.1219.

4. Weiss SA, Han J, Darvishian F, Tchack J, Han SW, Malecek K, et al. Impact of aging on host immune response and survival in melanoma: an analysis of 3 patient cohorts. *J Transl Med.* 2016;14.
 5. Chao C, Martin RC II, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:259–64.
 6. Bello DM, Faries MB. The landmark series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (management of lymph nodes). *Ann Surg Oncol.* 2020;27:15–21.
 7. Bhutiani N, Egger ME, Stromberg AJ, Gershenwald JE, Ross MI, Philips P, et al. A model for predicting low probability of non-sentinel lymph node positivity in melanoma patients with a single positive sentinel lymph node. *J Surg Oncol.* 2018;118: 922–7.
 8. Kanzler MH. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma: a re-evaluation of the evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:880–4.
 9. 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.
- P. Rodríguez-Jiménez^{a,b,*}, A. Reymundo-Jiménez^{a,b}, Y. Delgado-Jiménez^{a,b}, E. Gallo^{a,b}, R. Navarro^{a,b}, E. Vargas^{a,b}, V. Castillo^c, I. Hernández^c, E. Torres^d, F. Rodríguez-Campo^e y A. Tejera-Vaquerizo^f
- ^a *Department of Dermatology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*
^b *Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*
^c *Department of Nuclear Medicine, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*
^d *Department of General Surgery, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*
^e *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*
^f *Instituto Globalderm, Palma del Río, Córdoba, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com (P. Rodríguez-Jiménez).