

Biopsia del ganglio centinela (BGC) en Melanoma y desarrollo de un score pronóstico en una cohorte prospectiva con seguimiento a largo plazo

Federico Nasroulah, Abel González, Julio Kaplan, Carlos Tajer, Juan M. O'connor, Matías Chacón, Victoria Costanzo, Juan P. Sade, Monica Varela, Reinaldo Chacón.

INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

INTRODUCCIÓN

- Varios hallazgos clínicos y patológicos se relacionan con evolución de melanomas en estadíos tempranos
 - Status del ganglio centinela
 - Presencia de ulceración
 - Profundidad de invasión de la lesión primaria
- Ausencia un método sistemático de estratificación del riesgo

OBJETIVOS

- Evaluación de evolución de los pacientes con melanoma en estadíos tempranos a los que se les realizó BGC en nuestra institución
- Evaluación de criterios clínico-patológicos asociados a muerte y recurrencia
- Identificación de factores pronósticos

MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio de cohorte prospectivo
- Se incluyeron pacientes a los que se les realizó BGC desde Noviembre de 1994 hasta Mayo de 2005.
- En ese período se realizaron 286 BGC en pacientes con melanoma en estadíos I/II

MÉTODOS

Criterios para inclusión de pacientes

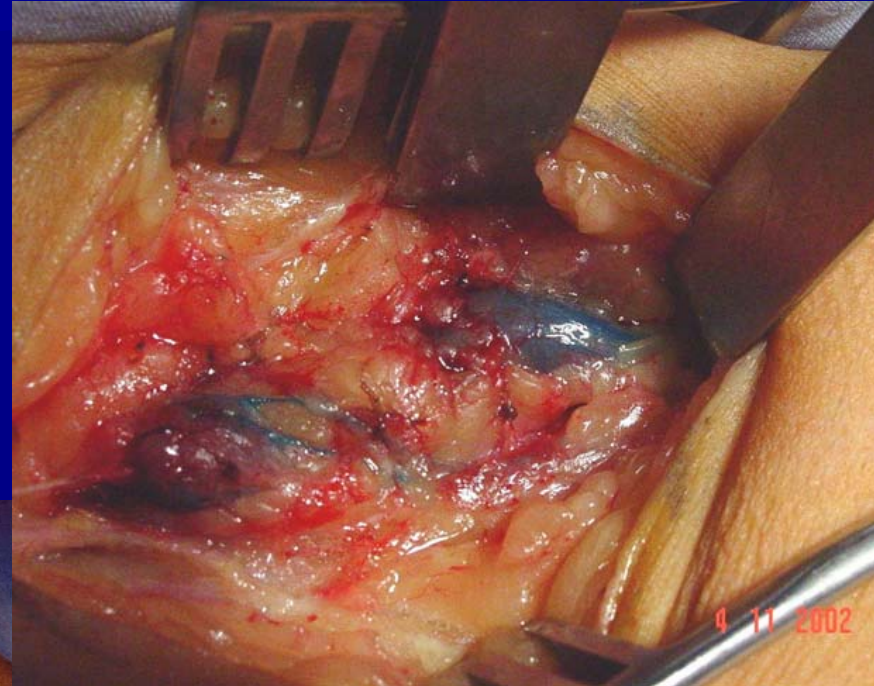
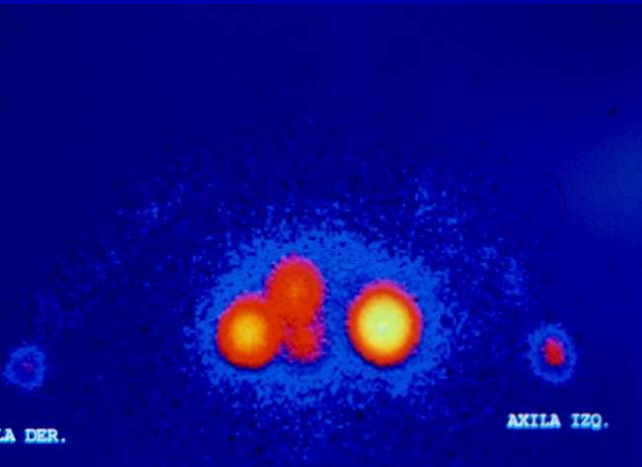
- Diagnóstico histológico de melanoma
- Ausencia de evidencia clínica de enfermedad metastásica o adenopatías regionales.
- Ausencia de progresión local (MTS en-tránsito o satelitosis)
- Breslow > 1 mm
- Breslow < 1 mm en ulcerados, con regresión, o por solicitud del paciente.

MÉTODOS

BGC: procedimiento

- Inyección del radiocoloide (Tc^{99}) y centellografía radioisotópica
- Inyección intradérmica de colorante azul patente al 3%
- Localización del centinela: 96.9%
 - Media: entre 1 y 2 (1.48).
 - Rango: 0-4

MÉTODOS Técnica



Abrahamson & Fleming

MÉTODOS

Técnica: Anatomía patológica

- GC analizado con cortes de 2 mm y luego desgaste seriado en 3 niveles
- Técnica de H y E. Microscopía óptica
- Si BGC – o dudoso se realizan técnicas de IHQ
 - CD 45 para identificar células linfoideas
 - HMB 45
 - S-100 (o Melan A)
 - Vimentina como control
- Si la BGC es positiva (por cualquier método): se realiza vaciamiento ganglionar regional

MÉTODOS

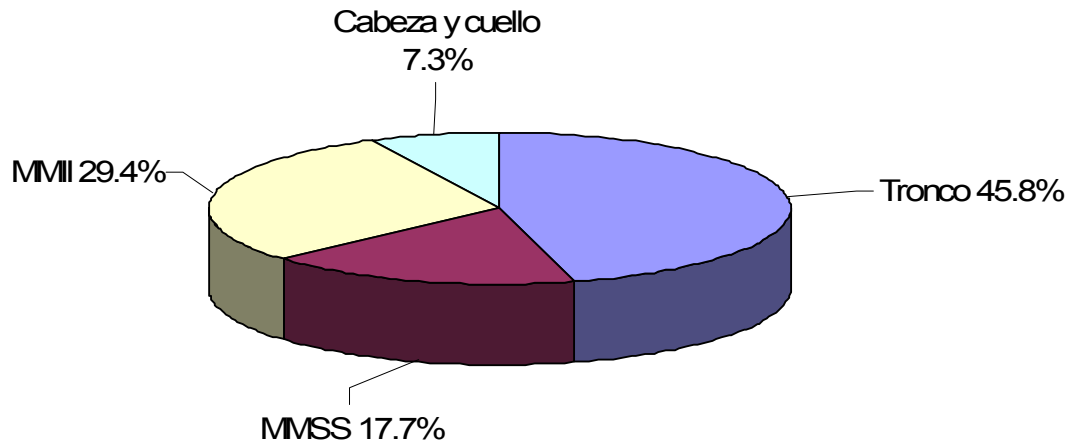
Análisis estadístico

- Las curvas de sobrevida fueron construidas usando el método de Kaplan-Meier
- Las diferencias en sobrevida fueron testeadas con el log-rank test
- El análisis multivariado se realizó con la regresión proporcional de cox
- El score: derivado de los coeficientes del análisis multivariado. Evaluado con curvas ROC

RESULTADOS

Características de la población

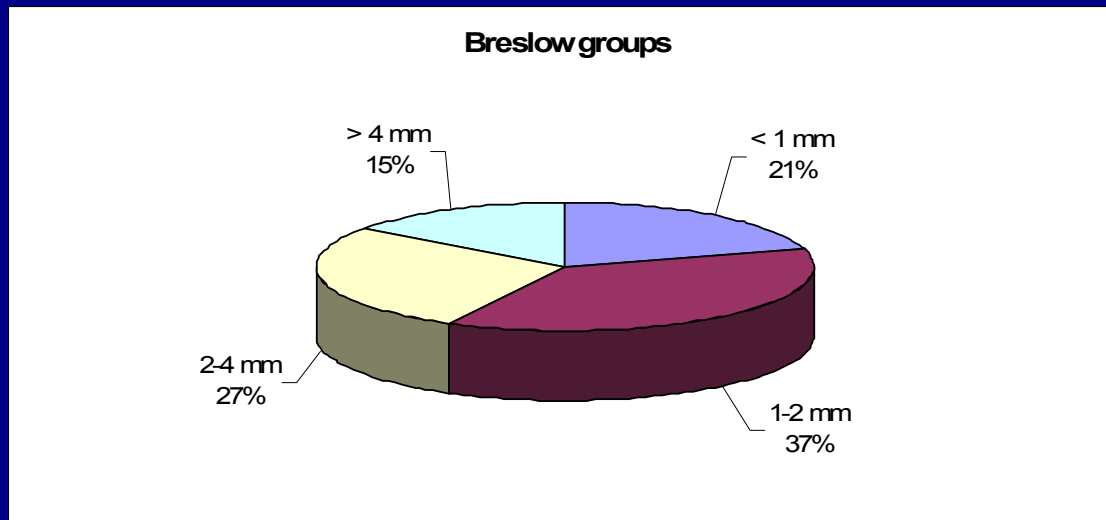
- n=286 (259 con datos completos)
- Edad mediana: 48 años
- Sexo: 54% hombres



RESULTADOS

Profundidad de invasión

- Mediana de Breslow: 1.8 mm



- Clark:

- II: 14.3%
- III: 49.8%
- IV: 33.5%
- V: 2.4%

RESULTADOS

Informe de patología

- 46 pacientes (16.1%) tuvieron BGC +
 - 31 (10.8%) por H&E
 - 15 (5.3%) solo por IHQ

- Ulcerados: 31%

RESULTADOS

Disección ganglionar

- En 42 de los 46 pacientes con BGC +, se realizó vaciamiento ganglionar (los restantes rehusaron el procedimiento)
- 8 de ellos (19%) tuvieron 1 o mas ganglios positivos
- Número mediano de ganglios resecados: 17 (rango: 9-67)

RESULTADOS

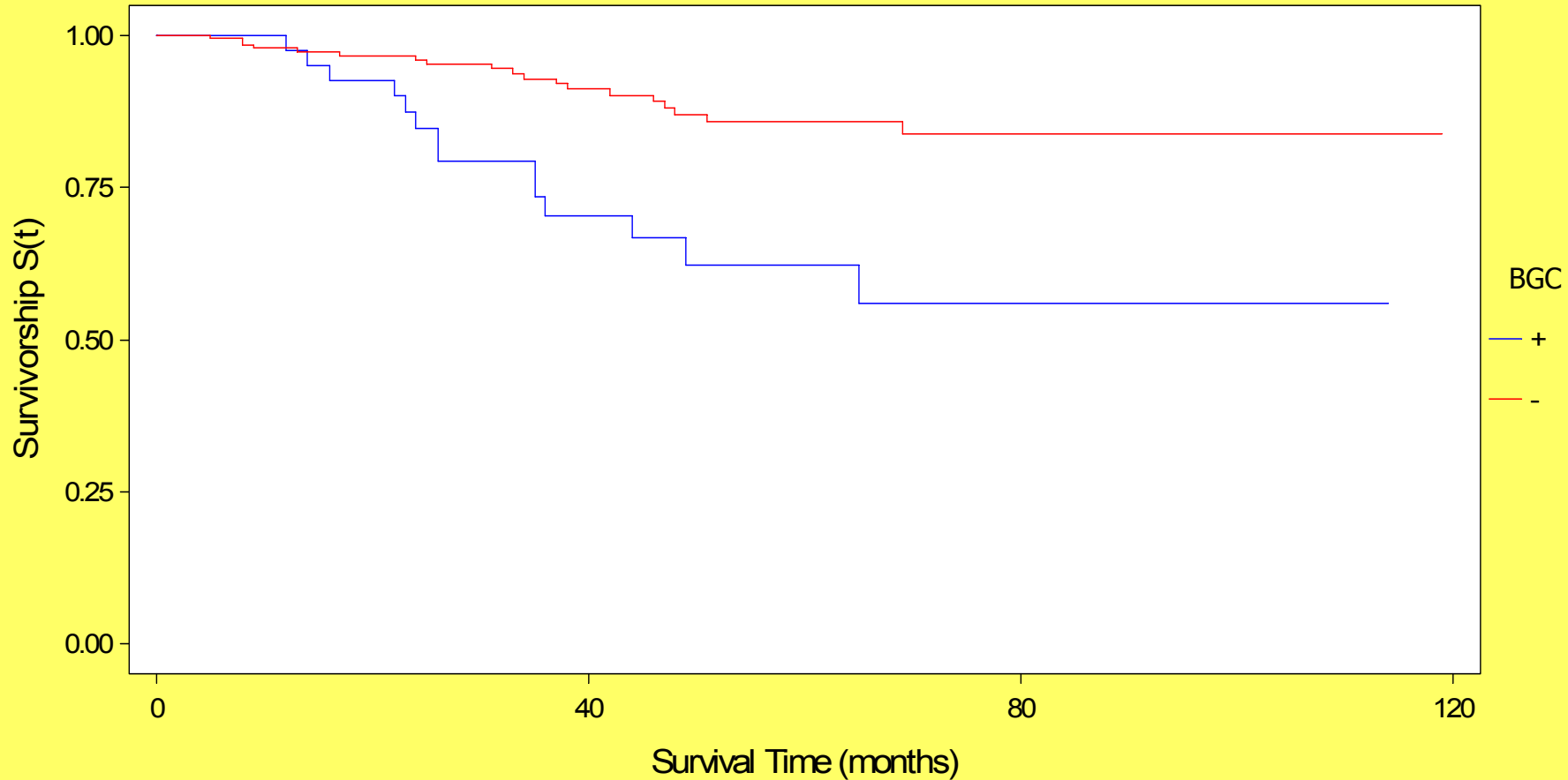
Sobrevida

Con un seguimiento mediano de 38 meses
(rango intercuartilos: 11-58)

	BGC: +	BGC -	p
SVG a 5 años	56%	84%	0.0002
SLE a 5 años	52%	73%	0.0017

Sobrevida según el status del GC

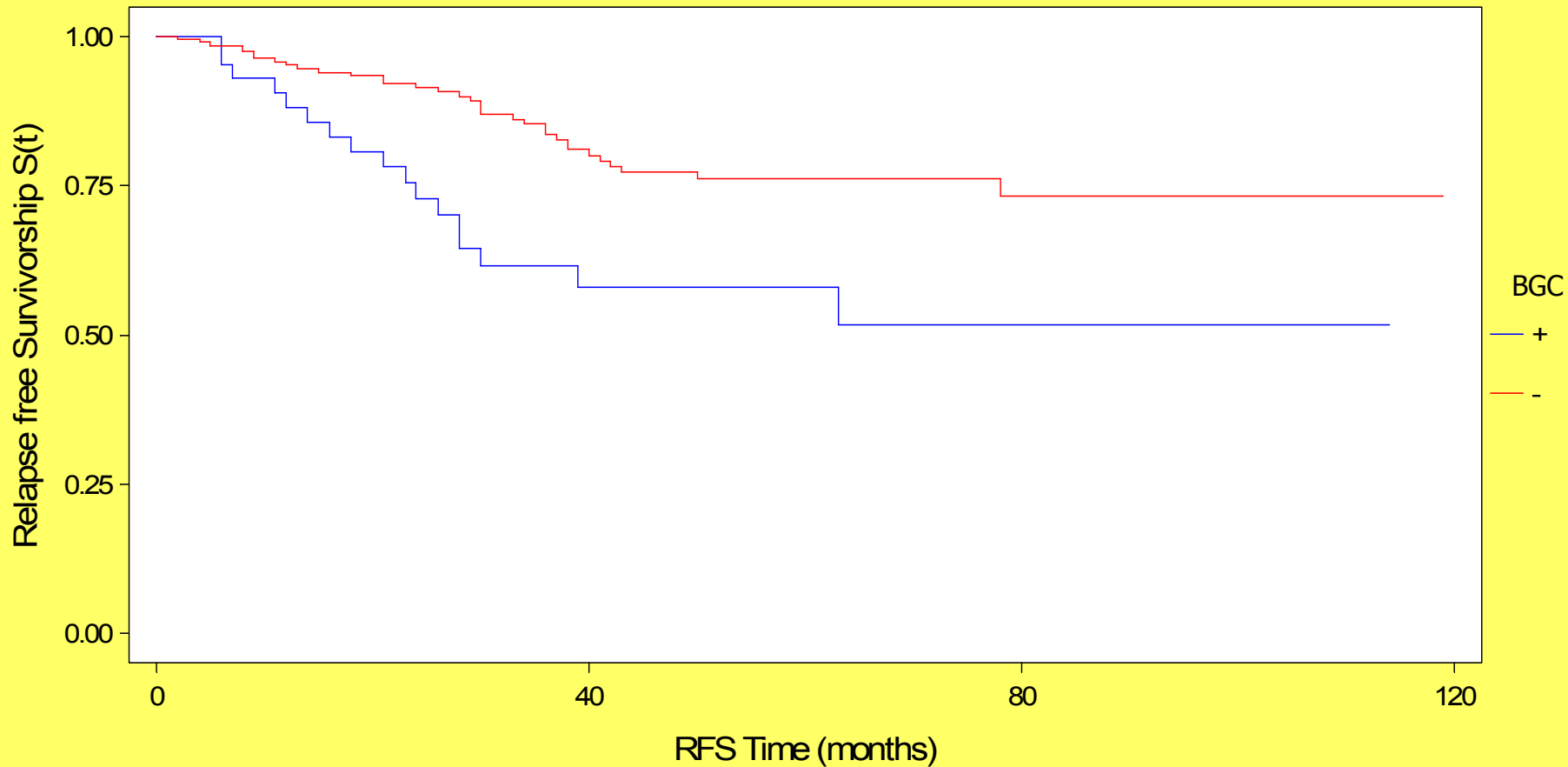
Kaplan-Meier PL Survivorship Function



Time variable: OS Event variable: DEATH

SLE según el status del GC

Kaplan-Meier PL RFS Function



Time variable: RFS Event variable: Relapse or Death

Sobrevida en BGC+: resultados de vaciamiento ganglionar completo (VGC)

- 42 pacientes con BGC+ → VGC
- 8 de ellos → otros ganglios positivos en VGC
- Este hecho afectó significativamente la SVG:
 - SVG a 5 años: 14% en ganglios + vs 68% en ganglios – en el VGC
 - $p=0.02$

RESULTADOS

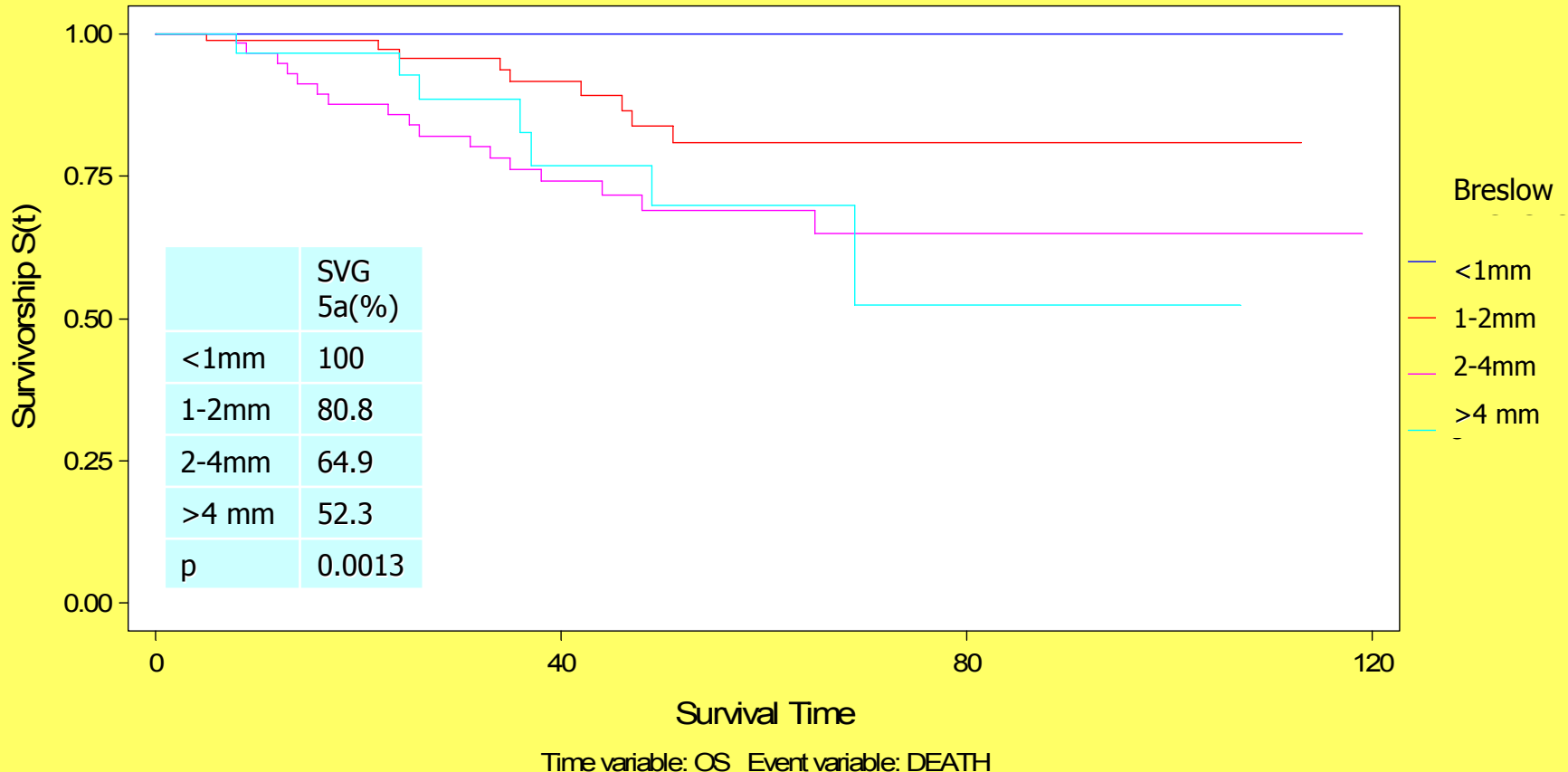
Sobrevida en BGC +: H&E vs IHQ

- 46 pacientes tuvieron BGC +
 - 31 en la evaluación con H&E
 - 15 solo en la IHQ
- El análisis de sobrevida mostró una tendencia a mejor evolución en los pacientes con BGC+ solo por IHQ
 - $p=0.09$ para la diferencia en SVG

RESULTADOS

Sobrevida según grupo de Breslow

Kaplan-Meier PL Survivorship Function



RESULTADOS

Análisis univariado

FACTORES PRONÓSTICOS PARA MORTALIDAD	p
Sexo masculino	0.0120
Edad > 50 años	0.0375
BGC positiva	0.0002
Breslow	0.0013
Clark	0.0458
Ulceración	0.0002
Sitio del primario	0.1719

RESULTADOS

Análisis multivariado

VARIABLE	COEFI-CIENTE	p	RIESGO RELATIVO
BGC positivo	0.85876	0.0167	2.36
Nivel de Breslow	0.50524	0.0136	1.66 (para c/estadio T)
Ulceración	0.85451	0.0233	2.35

Chi² global para el modelo: 25.13

P < 0.0001

RESULTADOS

Construcción del score

- Basándonos en dicho modelo multivariado, desarrollamos el siguiente score pronóstico:
 - BGC +:.....5 puntos (0 si negativo)
 - Ulceración:.....4 puntos (0 si no ulcerado)
 - Breslow < 1mm:.....0 puntos
 - 1-2mm:.....2 puntos
 - 2-4mm:.....4 puntos
 - > 4mm:.....6 puntos

RESULTADOS

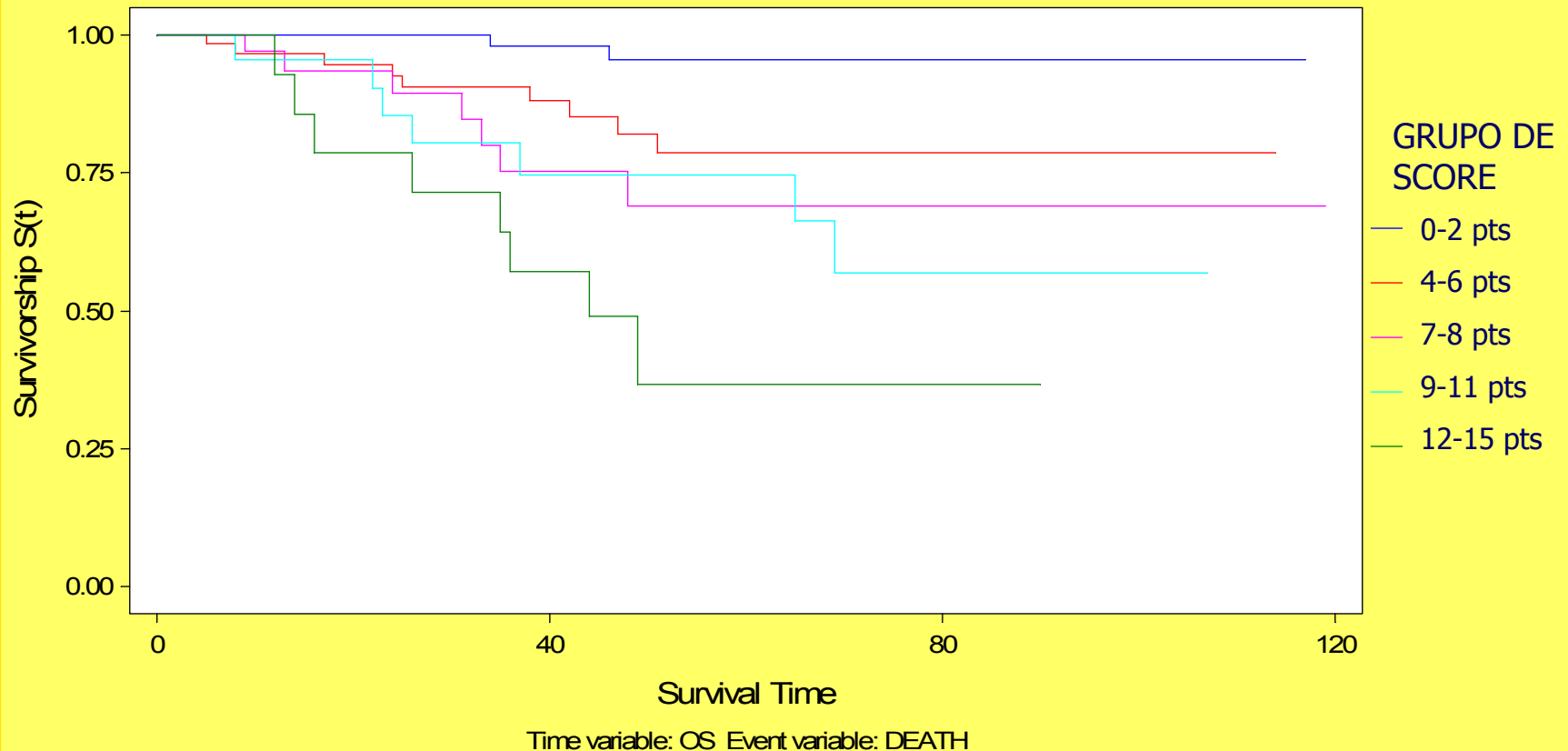
Construcción del score

- De esta manera dividimos a los pacientes en 5 grupos según el puntaje asignado por el score:
 - 0-2 pts
 - 4-6 pts
 - 7-8 pts
 - 9-11 pts
 - 12-15 pts
- Y evaluamos la sobrevida global y libre de enfermedad

RESULTADOS

Sobrevida según el grupo de score

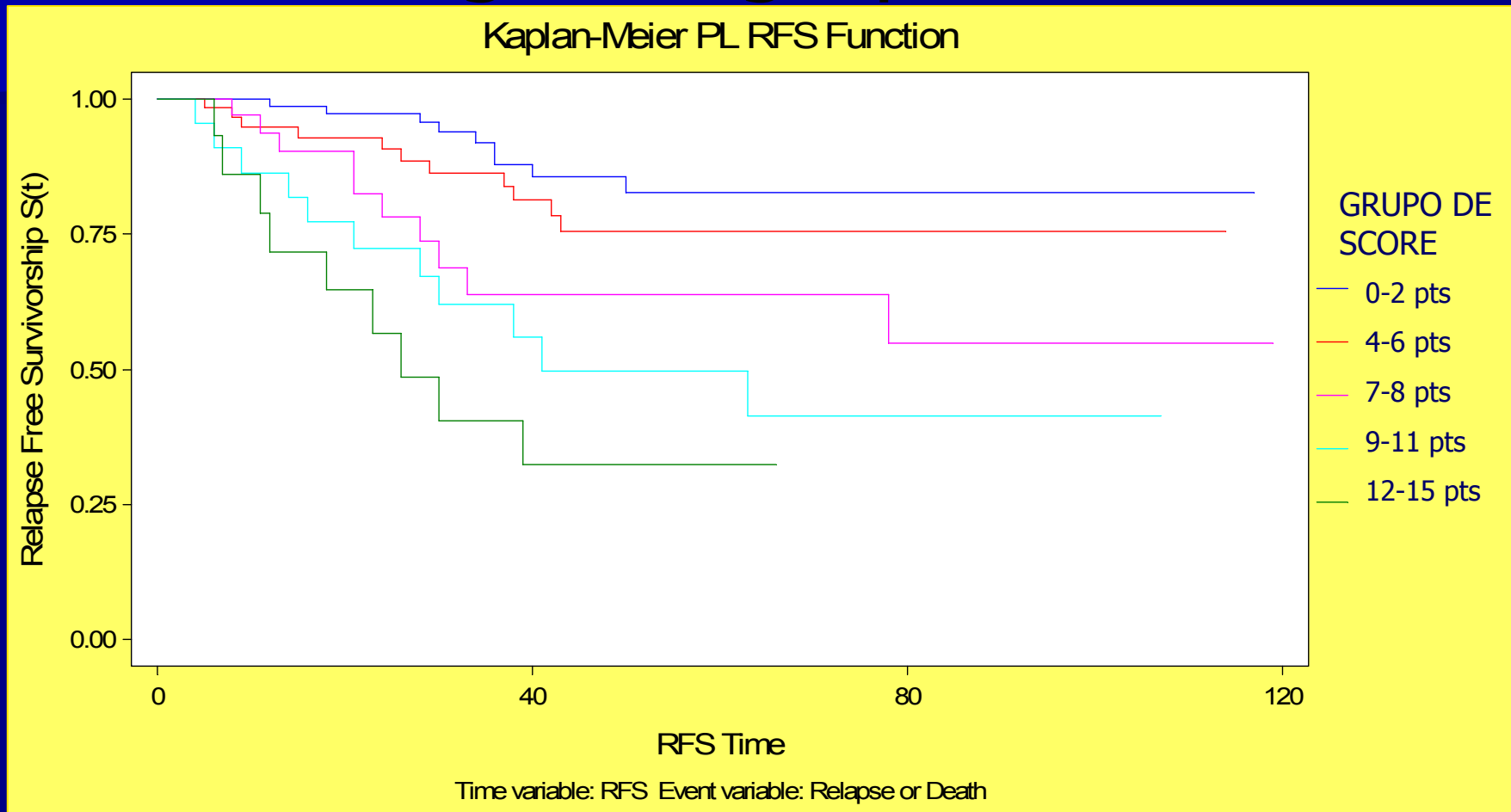
Kaplan-Meier PL Survivorship Function



$p < 0.00001$ por logrank test

RESULTADOS

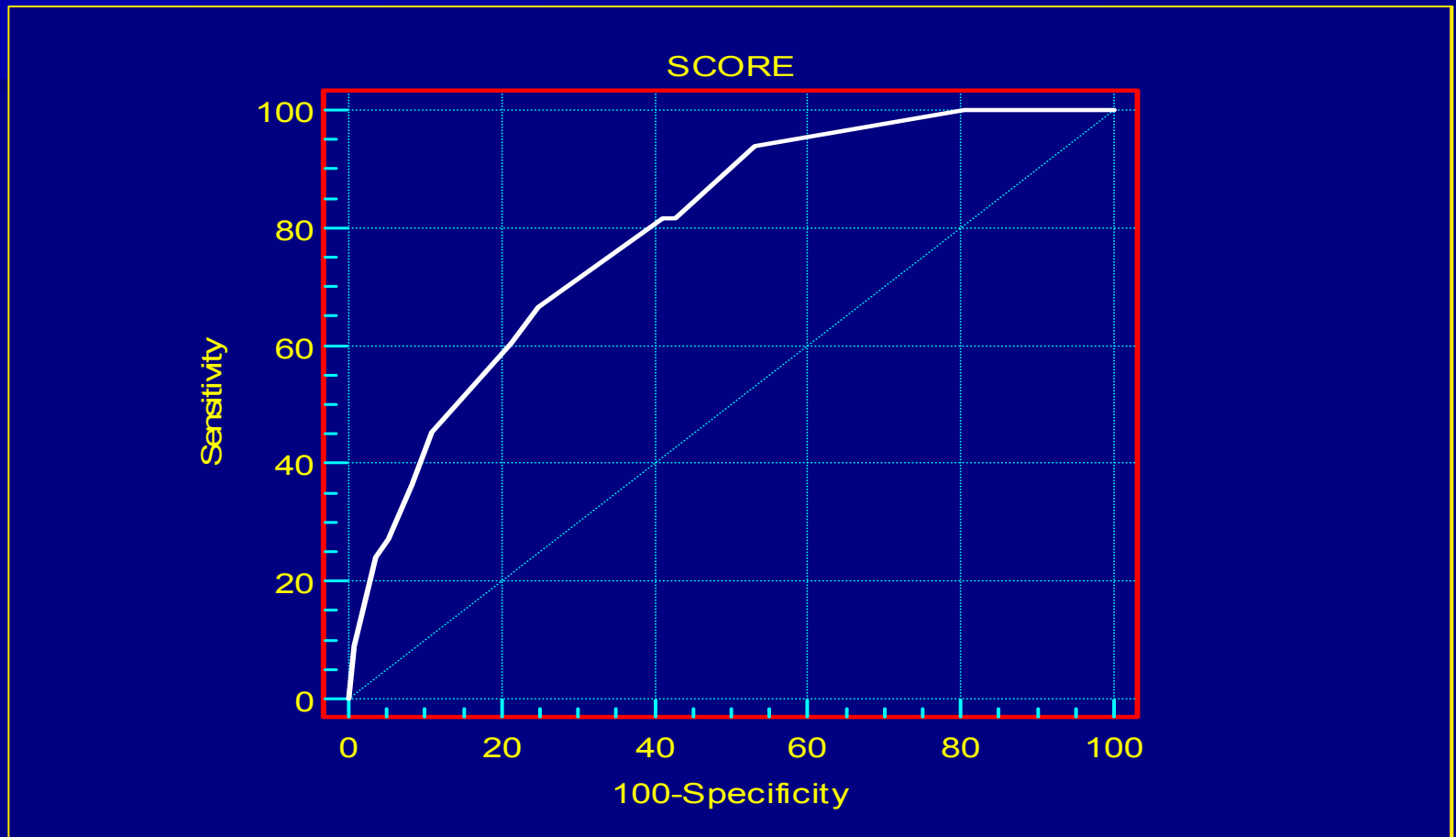
SLE según el grupo de score



$p < 0.00001$ por logrank test

RESULTADOS

Curva ROC: score pronóstico



Area bajo la curva ROC = 0,79
(95% IC: 0,74 a 0,84)

RESULTADOS

EVOLUCIÓN SEGÚN EL SCORE

SCORE	Nºpts	Mortalidad		Muertes o recurrencias	
		N	%	N	%
0-2	108	2	1.85	9	8.3
4-6	73	9	12.83	11	15.1
7-8	38	7	18.42	10	26.3
9-11	24	7	27.17	11	45.0
12-15	16	8	50.00	9	56.0
Indice C		0.79 (95% IC: 0.74 a 0.84)		0,73 (95% IC: 0,67 a 0,78)	

CONCLUSIONES I

- El status del GC, el nivel de Breslow, y la ulceración fueron, en concordancia con la literatura, factores pronósticos estadísticamente significativos
- Esto nos permitió construir un score pronóstico simple con una buena correlación con el pronóstico (Índice C: 0.79)

CONCLUSIONES II

- Este score podría ser una herramienta útil:
 - Para la práctica clínica
 - Para ensayos clínicos futuros
- Sin embargo se requiere validación en otras poblaciones.

MUCHAS GRACIAS