



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

Implicaciones de la Biopsia Selectiva del  
Ganglio Centinela en la Estadificación  
del Melanoma Cutáneo

**D. Pablo Cerezuela Fuentes**

2017



**UNIVERSIDAD DE MURCIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

---

**Implicaciones de la biopsia selectiva del ganglio  
centinela en la estadificación del melanoma  
cutáneo**

---

**Directores:**

**Dr. D. Antonio Piñero Madrona**

Profesor Asociado de la Universidad de Murcia.

**Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos**

Profesor Asociado de la Cátedra de Enfermedad Tromboembólica de la UCAM.

**Doctorando:**

**D. Pablo Cerezuela Fuentes**

**2017**



Mister Witt retiró los gemelos y pensó: con la tierra y el mar, con la roca tostada  
por el sol, va la sangre de los hombres.

“Mr Witt en el Cantón”

Ramón J Sender. 1935



## DEDICATORIAS

A mi Luz, Laura.

A mis hijos, Pablo y Marta.

A mis padres, Candelario y M<sup>a</sup> del Carmen.





## AGRADECIMIENTOS

A los Dres D. Antonio Piñero Madrona y D. Antonio Javier Trujillo Santos directores de esta tesis, no sólo por el trabajo desarrollado, su dedicación y por su confianza en mí, sino también, y más importante, por mostrarme que la paciencia y la bondad son virtudes necesarias en el noble arte de enseñar, convirtiéndoles realmente en profesores.

A la Dra D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> José Martínez Ortiz por sobrevivir ambos en el esfuerzo diario.

Al Dr D Sebastián Ortiz Reina. Su disponibilidad y capacidad de resolución de problemas sólo es superada por la ilusión que entrega en todo lo que hace.

A todas las (muchas) personas que de una manera u otra han aportado su aliento para la realización de este trabajo.

A los pacientes que tratamos: todos los días me enseñan; a veces, también, Medicina.



## ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela.
CARM	Comunidad Autónoma de la Región de Murcia
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CGA	Campos de gran aumento
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTA	Células Tumorales Aisladas
CTLA-4	Antígeno 4 del linfocito T citotóxico
DE	Desviación estándar
FS	Fin de seguimiento
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
HGBD	Hospital General Básico de la Defensa
HGU	Hospital General Universitario
HGULAMM	Hospital General Universitario “Los Arcos del Mar Menor”
HGUSL	Hospital General Universitario “Santa Lucía”
HGUSMR	Hospital General Universitario “Santa María del Rosell”
HR:	Hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)
IC	Intervalo de confianza
IFN	Interferón
IMA	Infusión de miembro aislado

ISFAS	Instituto Social de las Fuerzas Armadas
LDH	Lactato deshidrogenasa
LP	Linfogrammagrafía prequirúrgica
Máx	Máximo
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MIA	Melanoma Inhibitory Activity
Mín	Mínimo
mm	Milímetros
mm <sup>2</sup>	Milímetros cuadrados
MNOS	Melanoma not otherwise specified
MUFACE	Mutualidad general de Funcionarios Civiles del Estado
ND	No disponible
NHC	Número de historia clínica
nm	Nanómetros
NS	No significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
PD-1	Proteína 1 de muerte celular programada
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones (PET) integrada con TC
PMA	Perfusión de miembro aislado
TC	Tomografía computarizada
RIC	Rango intercuartílico
RM	Resonancia magnética
SAP	Servicio de Anatomía Patológica

SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SNC	Sistema nervioso central
SPCT-CT	Single photon emission computed tomography
TIL	Linfocitos infiltrantes del tumor
UV	Ultravioleta
UVA	Radiaciones ultravioletas A
UVB	Radiaciones ultravioletas B
UICC	Union International for Cancer Control



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
<b>1.1 Definición</b>	<b>23</b>
<b>1.2 Epidemiología</b>	<b>24</b>
<b>1.3 Factores de riesgo</b>	<b>27</b>
1.3.1 Exposición solar y fuentes artificiales de radiación ultravioleta.	27
1.3.2 Antecedentes patológicos	29
1.3.3 Exposición ocupacional	29
1.3.4 Fenotipo	29
1.3.5 Antecedentes familiares	30
<b>1.4 Diagnóstico clínico.</b>	<b>31</b>
1.4.1 Introducción	31
1.4.2 La dermatoscopia	32
1.4.3 Formas clínicas de melanoma	33
<b>1.5 Valoración inicial del paciente con melanoma. Estudio de extensión</b>	<b>34</b>
1.5.1 La evaluación clínica	34
1.5.2 Exploraciones complementarias básicas en el estudio del paciente con melanoma	35
1.5.3 Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela	39
1.5.4 Ecografía de los territorios ganglionares regionales	40
1.5.5 Técnicas de imagen complementarias	40

<b>1.6. Histopatología del melanoma cutáneo</b>	<b>41</b>
1.6.1 Clasificación	41
1.6.2 Tipos histopatológicos más frecuentes de melanoma	43
1.6.3 Tipos histopatológicos menos frecuentes de melanomas	47
<b>1.7. Historia natural del melanoma</b>	<b>50</b>
1.7.1 Relación entre la diseminación locorregional y a distancia	50
1.7.2. Factores pronósticos predictores del curso natural de las metástasis	52
1.7.3. Factores pronósticos en la enfermedad recurrente	53
1.7.4. Influencia de la BSGC en la historia natural del melanoma cutáneo	55
1.7.5. Patrones de metástasis a distancia en modelos de autopsias	55
<b>1.8 Estadificación del melanoma</b>	<b>57</b>
<b>1.9 Factores pronósticos en melanoma</b>	<b>59</b>
1.9.1 La edad	59
1.9.2 El sexo	60
1.9.3 La localización tumoral	61
1.9.4 La afectación ganglionar	61
1.9.5 El grosor tumoral	62
1.9.6 La ulceración	63
1.9.7 El nivel de Clark	64
1.9.8 La vascularización tumoral	65
1.9.9 La invasión linfovascular	66



1.9.10 Las microsatélites o microsatelitosis	66
1.9.11 El índice mitótico	67
1.9.12 La regresión	68
1.9.13 Los linfocitos infiltrantes en el tumor	68
1.9.14 Presencia de mutaciones en BRAF	69
1.9.15 Presencia de metástasis a distancia	69
1.9.16 Nivel de lactato deshidrogenasa (LDH)	70
<b>1.10 Tratamiento</b>	<b>70</b>
1.10.1 Tratamiento quirúrgico	70
1.10.2 Tratamiento adyuvante	73
1. 10.3 Tratamiento del paciente con satelitosis o metástasis en tránsito	75
1. 10.4 Tratamiento de la enfermedad metastásica	76
<b>1.11 Seguimiento</b>	<b>80</b>
<b>2. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA</b>	<b>85</b>
<b>2.1 Introducción</b>	<b>87</b>
<b>2.2 Evidencia clínica</b>	<b>88</b>
<b>2.3 Uso clínico</b>	<b>91</b>
<b>2.4. Efectos secundarios de la BSGC</b>	<b>94</b>
<b>2.5 Controversias</b>	<b>94</b>
<b>2.6 Recomendaciones</b>	<b>95</b>

<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>97</b>
<b>3.1 JUSTIFICACIÓN</b>	<b>99</b>
<b>3.2 HIPÓTESIS</b>	<b>103</b>
<b>3.3 OBJETIVOS</b>	<b>105</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>107</b>
<b>4. 1 Población de referencia y de estudio</b>	<b>109</b>
4. 1. 1 Criterios de inclusión	110
4. 1. 2 Criterios de exclusión	110
<b>4. 2 Periodo preespecificado de estudio</b>	<b>111</b>
<b>4. 3 Diseño del estudio</b>	<b>111</b>
4. 3. 1 Tipo de estudio	111
4. 3. 2 Fuentes de datos	112
4. 3. 3 Tamaño muestral y tipo de muestreo	113
<b>4. 4 Variables</b>	<b>113</b>
4. 4. 1 Variables clínico-epidemiológicas	113
4. 4. 2 Variables histopatológicas	114
4. 4. 3 Variables del ganglio centinela	116
4. 4. 4 Variables del tratamiento	118
4. 4. 5 Variables de seguimiento	118
<b>4. 5 Recogida de datos</b>	<b>119</b>
<b>4. 6 Control de calidad en los datos recogidos</b>	<b>119</b>
<b>4.7 Análisis estadístico de los datos</b>	<b>120</b>

<b>4. 8 Dificultades y limitaciones del estudio</b>	<b>121</b>
<b>4.9 Cumplimiento de normas éticas y legales</b>	<b>122</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>125</b>
<b>5. 1. Análisis descriptivo de las variables de la muestra</b>	<b>127</b>
5. 1. 1 Análisis descriptivo de las variables clínicoepidemiológicas de la muestra	127
5. 1. 2 Análisis descriptivo de las variables histopatológicas de la muestra	130
5. 1. 3 Análisis descriptivo de las variables del ganglio centinela de la muestra	137
5. 1. 4 Análisis descriptivo de las características de las variables del tratamiento	143
5. 1. 5 Análisis descriptivo de las variables del seguimiento	146
<b>5. 2 Análisis comparativo de las variables de la muestra</b>	<b>151</b>
5. 2. 1 Análisis comparativo de las variables clínico-epidemiológicas de la muestra	151
5. 2. 2 Análisis comparativo de las variables histopatológicas de la muestra	152
5. 2. 3 Clasificación TNM y estadio previo y posterior a la BSGC	155
5. 2. 4 Análisis comparativo de las variables del tratamiento de la muestra	156
5. 2. 5 Análisis comparativo del seguimiento de los pacientes	165

<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>187</b>
<b>6. 1 Discusión respecto a las características clínico-epidemiológicas, histológicas y del ganglio centinela de la muestra.</b>	<b>191</b>
<b>6. 2 Discusión respecto a la modificación de la clasificación TNM y a las características del tratamiento</b>	<b>208</b>
<b>6. 3 Discusión respecto a las características del seguimiento</b>	<b>217</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>225</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>229</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>275</b>
<b>9.1 Anexo I. Cuaderno de recogida de datos</b>	<b>277</b>
<b>9.2 Anexo 2. Modelo de autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del HGUSL</b>	<b>280</b>

## 1. Introducción

---



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Definición

El melanoma es la neoplasia maligna cuya incidencia aumenta más rápidamente en el mundo. A pesar de que su localización, generalmente en piel, permitiría un diagnóstico fácil y precoz, su agresividad y su comportamiento impredecible hacen que los resultados del tratamiento no sean todo lo satisfactorios que se deseara. Este comportamiento que se denomina impredecible podría no ser tal y realmente se debería asumir la falta de conocimientos que permita determinar cómo y por qué se comporta un melanoma.

Melanoma es el nombre genérico del tumor melánico o pigmentado, que proviene del griego: *mélas* (μέλας gr.) "negro" + *-oma* (-ομα gr.) "tumor".

Aunque el sufijo **-oma** suele hacer referencia a tumores benignos en los tumores de estirpe melanocítica se produce una excepción a las normas de la nomenclatura, al denominarse los tumores malignos de los melanocitos como **melanomas**. Para tratar de paliar este error de nomenclatura, se suele añadir el adjetivo de maligno (melanoma maligno), reiteración innecesaria, ya que no existe ningún melanoma con un comportamiento benigno.

El melanoma es una tumoración maligna de estirpe neuroectodérmica, que en la mayoría de las ocasiones (más del 95%) se desarrolla en la piel<sup>(1)</sup>, bien de novo en una piel normal, en los melanocitos intraepidérmicos, situados entre los queratinocitos de la capa basal, o bien, con menor frecuencia, en los melanocitos dérmicos, que encontramos entre las células epiteliales de los anejos (por ejemplo, entre las células germinales de bulbo piloso) o en las células névicas de

una lesión melánica benigna preexistente. Aunque la mayoría de los melanomas surgen de los melanocitos de la unión dermo-epidermis o del componente juntural de un nevus melanocítico; sin embargo, la actividad proliferativa del nevus no está exclusivamente limitada a su componente juntural<sup>(2)</sup>.

Los melanocitos son las células productoras de la melanina y determinan la pigmentación de la piel. Derivan de células pluripotenciales de la cresta neural y sus inmediatos precursores, los melanoblastos, emigran durante el primer trimestre de la gestación desde la cresta neural a diversas regiones anatómicas como la piel, la úvea y el folículo piloso. La diferenciación progresiva de los melanoblastos en la piel durante el desarrollo embrionario, fetal y neonatal produce los melanocitos maduros de la epidermis del adulto, que son células dotadas de un citoplasma con prolongaciones dendríticas y un pigmento intracitoplasmático marronáceo insoluble (melanina). Estos melanocitos se localizan en la capa basal de la epidermis y contactan con los queratinocitos por medio de sus dendritas. La densidad de los melanocitos es variable y depende de la región anatómica (es mayor en la región genital y la areola mamaria).

### **1.2 Epidemiología**

El melanoma cutáneo no es un tumor muy frecuente, representando el 1.6% del total de los cánceres que se diagnostican en el mundo, que supusieron, en el año 2012, 232.130 nuevos casos de melanoma cutáneo, de los cuales 5004 ocurrieron en España y sólo en las mujeres aparece entre los diez cánceres más frecuentes<sup>(3)</sup>.

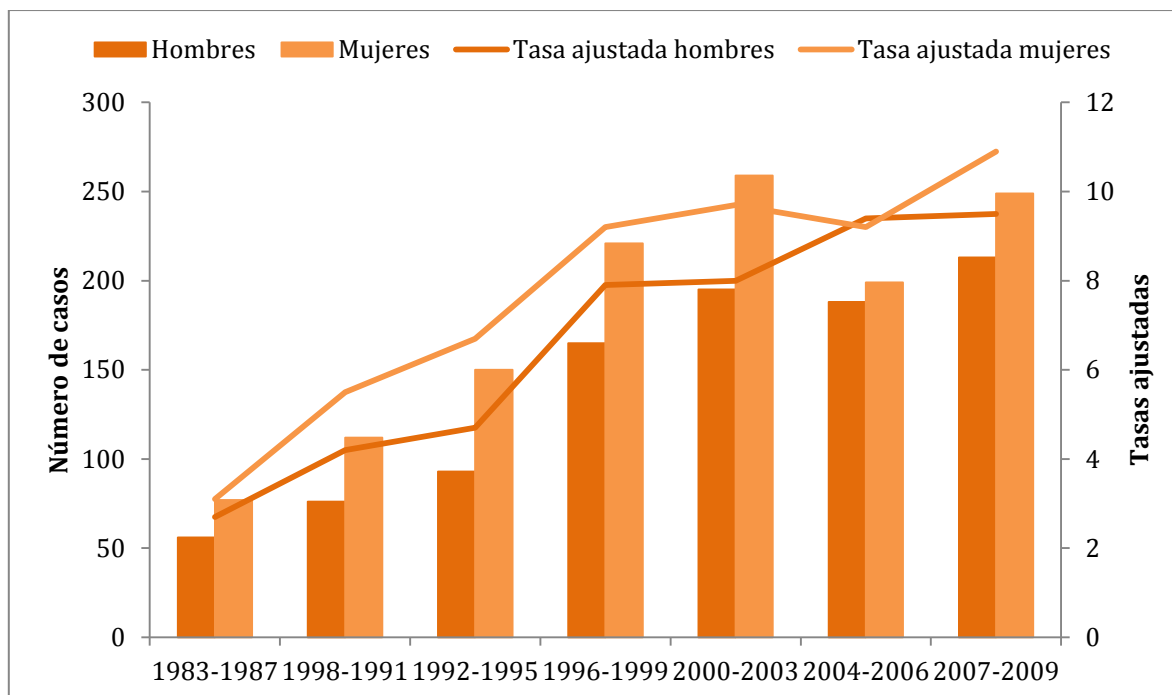


En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM) se dispone de datos de incidencia gracias al Registro de Cáncer de Murcia, que es un registro de ámbito poblacional de todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en las personas residentes en la región desde 1982. En la CARM se diagnosticaron 2253 casos nuevos de melanoma cutáneo entre 1983 y 2009, de los cuales el 56% ocurrieron en mujeres. Los melanomas cutáneos representaron el 94,8% de todos los melanomas registrados, el 3,3% fueron oculares y el resto de mucosas. La tasa de incidencia de melanoma cutáneo en el último trienio fue de 10,9 y 9,5 por cada 1000.000 mujeres y hombres, respectivamente (Tabla 1)<sup>(4)</sup>.

Periodo	Nº de casos	Hombres	Mujeres	Tasa Bruta Hombres	Tasa Bruta Mujeres	Tasa ajustada Hombres	Tasa ajustada Mujeres
1983-1987	133	56	77	2.3	3	2.7	3.1
1988-1991	188	76	112	3.7	5.3	4.2	5.5
1992-1995	243	93	150	4.4	6.9	4.7	6.7
1996-1999	385	164	221	7.4	9.8	7.8	9.2
2000-2003	453	195	258	7.9	10.5	8	9,7
2004-2006	387	188	199	9.2	10.0	9.4	9.2
2007-2009	462	213	249	9.8	11.7	9.5	10.9

**Tabla 1. Melanoma cutáneo. Número de casos, tasas brutas y ajustadas (población europea estándar) por 100.000 habitantes, por periodo y sexo. 1983-2003. Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad<sup>(4)</sup>.**

La incidencia en la CARM se encuentra entre las más elevadas de las registradas en España en hombres y en una posición intermedia en mujeres, aunque muy alejada de las tasas más altas europeas o mundiales (Gráfico 1)<sup>(3,4)</sup>. Las tasas en mujeres superan a las de los hombres por edad, salvo a partir de los 70 años.



**Gráfico 1. Melanoma cutáneo. Número de casos y tasas ajustadas (población europea estándar) por periodo y sexo. Comunidad Autónoma de la Región de Murcia 1983-2009. Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad<sup>(4)</sup>.**

Las tasas ajustadas por edad han pasado de 3,1 a 10,9 y de 2,7 a 9,5 por 100.000 mujeres y hombres, entre 1983-87 y 2007-2009 respectivamente; es decir, la incidencia de melanoma se ha multiplicado por más de tres durante las casi tres décadas transcurridas de actividad del registro, siendo uno de los tumores malignos que ha experimentado una tendencia ascendente más marcada en la región, tanto en hombres como en mujeres.

La supervivencia en la CARM en los pacientes con melanoma es semejante a la media europea (83,2%) y a la de los registros españoles (84,6%). En la CARM, la supervivencia observada (definida como la supervivencia de la cohorte teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento del individuo y si éste ha fallecido o no) a los 5 años del diagnóstico en el periodo 2005-2009 fue del 75,6%, correspondiendo a

un 79,5% (IC 95%: 75,1-83,3) a mujeres y un 71,1 (IC 95%: 65,9-75,6) a varones. La supervivencia relativa (definida como la razón en porcentaje entre la supervivencia observada y la esperada a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica en la que residen) fue de 83,9% (IC 80,6-87,3), siendo en mujeres de un 84,7% (IC 80,3-89,1) y en hombres de un 81.7% (IC 76,5-86,9)<sup>(5)</sup>.

### **1.3 Factores de riesgo**

La identificación de los factores etiológicos responsables de la aparición del melanoma no sólo permite entender mejor los procesos biológicos implicados en su formación sino que además permite identificar factores de riesgo y define grupos de alto riesgo en la población general.

#### **1.3.1 Exposición solar y fuentes artificiales de radiación ultravioleta**

Desde hace décadas se conoce que las personas de piel clara tienen más riesgo de padecer melanoma y que este riesgo aumenta si pasan mucho tiempo al aire libre<sup>(6)</sup>. Bajo la luz solar, estamos expuestos a las radiaciones ultravioletas A y B (UVA y UVB). La UVB, más energética que la A, es inicialmente la más implicada en la génesis de lesiones tumorales en la piel<sup>(7)</sup>; es de energía intermedia y penetra a nivel epidérmico, si bien la capa de ozono la retiene en mayor medida debido a su menor longitud de onda (longitud de onda de 280 – 315 nanómetros --nm-). Debido a esto, la mayoría de la radiación ultravioleta que recibimos es de tipo A<sup>(8,9)</sup>, que tiene una longitud de onda de 315 – 400 nm; es de menor energía que las B pero llega a niveles profundos de la dermis, siendo responsables principalmente del bronceado y el envejecimiento prematuro. La UVB altera el

ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la formación de dímeros de pirimidinas, mientras que la UVA produce la oxidación del ADN; cualquiera de estos mecanismos puede causar mutaciones. El daño genético inducido por la radiación ultravioleta pone en marcha mecanismos de reparación del ADN, aumentando la tasa de reparación sustancialmente tras someter a las células a una exposición de radiación ultravioleta. Éste sería un excelente mecanismo de defensa frente a una exposición continuada al sol, estando este mecanismo siempre en funcionamiento en las personas con exposición crónica, mientras que las células de la piel expuestas de forma breve e intensa, no estarían suficientemente preparadas, siendo más fácil la presencia de mutaciones oncogénicas<sup>(10)</sup>.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) establece en 1992 que la exposición solar es el factor de riesgo más importante en el melanoma cutáneo<sup>(11)</sup> y, en 2009, la clasifica (tanto la solar como la artificial) como factor carcinogénico mayor (grupo I) para los humanos. El antecedente de quemaduras solares, especialmente durante la infancia, la exposición solar intermitente así como otras variables que indican un alto grado de exposición solar (cáncer cutáneo no melanoma, queratosis actínicas, léntigos) se asocian positivamente con un mayor riesgo de desarrollar melanoma cutáneo. Del mismo modo, el empleo de lámparas de radiación ultravioleta (UV) aumenta el riesgo de melanoma, incluso entre las personas que no habían sufrido quemaduras solares previamente a lo largo de su vida, siendo mayor la incidencia en mujeres que en hombres, y fundamentalmente en aquellas que comienzan esta actividad antes de los 40 años<sup>(12)</sup>.

### 1.3.2 Antecedentes patológicos

Destacan como factores de riesgo la historia familiar de melanoma, la personal de cáncer cutáneo no melanoma, la inmunosupresión postransplante, los trastornos linfoproliferativos, el síndrome de inmunodeficiencia humana, ciertos cuadros de déficit de reparación del ADN (como el xeroderma pigmentoso)<sup>(13)</sup> y, recientemente, la enfermedad de Parkinson<sup>(14)</sup>.

### 1.3.3 Exposición ocupacional

Se ha descrito un pequeño incremento en el riesgo relativo al desarrollo de melanoma, independientemente de la exposición solar, en los trabajadores de la industria del petróleo, química y papel, de impresión y litografía y en los agrícolas o ganaderos expuestos a determinados productos químicos (hidrocarburos policíclicos aromáticos, benzeno y sus derivados y pesticidas)<sup>(15,16)</sup>.

### 1.3.4 Fenotipo

La presencia de nevus melanocíticos es el rasgo fenotípico más importante asociado a melanoma. Así, más de 100 nevus comunes en un individuo multiplica por siete el riesgo de padecer melanoma sobre aquel con menos de 15 nevus<sup>(17)</sup>. El 6-8% de los sujetos con nevus melanocíticos congénitos gigantes, especialmente los axiales, desarrollan melanoma, generalmente antes de los 10 años de vida<sup>(18)</sup>.

El síndrome del nevus atípico (presencia de múltiples nevus comunes y nevus atípicos) puede indicar una susceptibilidad genética al melanoma. Este fenotipo se puede observar en los portadores de algunas mutaciones en el gen CDKN2A<sup>(19)</sup>.

Otras características fenotípicas asociadas con el melanoma se relacionan con el fototipo del individuo e incluyen la piel clara con dificultad para broncearse, color de pelo pelirrojo o rubio, color de ojos claro y un elevado número de nevus. Estudios genéticos han revelado la asociación entre estas características fenotípicas y la presencia de variantes alélicas en genes implicados en la pigmentación de la piel, el color del pelo y el color de los ojos (MC1R, TYR, ASIP, TYRP1)<sup>(20)</sup>.

### 1.3.5 Antecedentes familiares

La mayoría de los melanomas cutáneos surgen en relación con factores ambientales, sin formar parte de un síndrome hereditario, si bien hasta un 10% de los casos presenta agrupaciones familiares. Además de las alteraciones genéticas asociadas con un fenotipo específico, hasta en un 40% de los casos familiares se ha identificado la presencia de mutaciones germinales en dos genes no asociados con el tipo de la piel: CDK4 y CDKN2A. Se han identificado mutaciones en CDKN2A en un 30% de las familias en las que tres o más de sus miembros han desarrollado melanoma. También se han relacionado con genes reguladores críticos de la oncogénesis (BAP1, POT1, ACD, TERF2IP y TERT)<sup>(21)</sup>, lo que explica la asociación de la presencia de mutaciones en estos genes y el desarrollo de otros tipos de tumores (gliomas, melanoma uveal, mesotelioma, colangiocarcinoma, carcinoma renal o basalioma). En el caso de CDKN2A, la asociación con el desarrollo de cáncer de páncreas está ampliamente estudiada<sup>(22)</sup>. La identificación de familias con elevada predisposición al desarrollo de melanoma es muy relevante desde el punto de vista preventivo, dado que

constituyen un grupo de alto riesgo dentro de la población general. En la CARM, con una incidencia media-baja de melanoma, los factores que se asocian significativamente con las mutaciones en CDKN2A son la presencia de dos o más miembros de primer grado que han desarrollado melanoma, donde uno de ellos es un paciente con más de dos melanomas primarios<sup>(23)</sup>.

## **1.4 Diagnóstico clínico.**

### **1.4.1 Introducción**

La base para el diagnóstico del melanoma cutáneo es la exploración clínica. Cualquier lesión pigmentaria que experimente cambios en color, forma, contorno o tamaño, como regla general, precisa atención médica. La presencia del sangrado o la ulceración son signos de enfermedad local avanzada, no debiendo considerarse como referencia para el diagnóstico precoz del melanoma.

Una regla utilizada habitualmente en el diagnóstico diferencial del melanoma en las lesiones pigmentadas es la denominada “A-B-C-D-E- (F-G)”:

A: Asimetría (una mitad distinta de la otra en cualquiera de sus ejes).

B: Bordes (irregulares, mal delimitados).

C: Color (diverso, no homogéneo).

D: Diámetro (mayor de 6 mm), o Diferente (signo del “patito feo”) o Displásico o “Darkness”.

E: Evolución, variación o cambio del aspecto de la lesión en el tiempo, sobre todo crecimiento asimétrico o de forma brusca en pocos meses.

F: Historia Familiar.

G: Gran número de nevus.

El llamado “signo del patito feo”, hace referencia a la necesidad de evaluar cualquier lesión que destaque por ser claramente diferente (por su color, tamaño, etc) del resto de las lesiones melanocíticas presentes<sup>(24)</sup>. Estas recomendaciones son más importantes en personas de piel y/o pelo claros y con antecedentes familiares o personales de cáncer de piel. Los pacientes con una historia personal de melanoma cutáneo tienen tres veces más riesgo de desarrollar otro melanoma. Hay que considerar que aproximadamente del 1 al 8% de pacientes con melanoma desarrollarán melanomas primarios múltiples<sup>(25)</sup>.

### **1.4.2 La dermatoscopia**

La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite observar estructuras de la epidermis y de la dermis, mediante un sistema de ampliación de imagen y de iluminación que evita la distorsión producida por la reflexión y refracción de la superficie cutánea, mostrando los patrones de pigmento y vascularización invisibles a simple vista. Existen equipos de dermatoscopia manual y equipos digitales que posibilitan la obtención de mapas corporales en los pacientes con alto riesgo de padecer melanoma. Con la utilización de la dermatoscopia se puede lograr una mejoría en la precisión diagnóstica del 20-25% con respecto a la exploración visual simple<sup>(26)</sup>.

La técnica ha permitido la elaboración de unos patrones típicos para diferenciar si una lesión pigmentada es o no una lesión melanocítica, evaluar signos de determinadas lesiones no melanocíticas, como el carcinoma basocelular, la queratosis seborreica, el dermatofibroma o el hemangioma, entre otros, y la determinación de una serie de parámetros y patrones asociados al melanoma,



asignando incluso unas características dermatoscópicas según el tipo de melanoma (de extensión superficial, nodular, acral, melanoma léntigo maligno, amelanótico y de mucosas).

La dermatoscopia es además una herramienta muy útil en la selección de la zona a biopsiar, especialmente cuando las lesiones pigmentadas son extensas. En el caso concreto de la dermatoscopia digital, permite el seguimiento de pacientes con alto riesgo de melanoma (síndrome del nevus con atipia, melanoma múltiple, melanoma familiar) mediante mapas corporales, mejorando el diagnóstico precoz del melanoma, especialmente en lesiones incipientes y difíciles de detectar, y reduciendo el número de extirpaciones benignas innecesarias.

Los sistemas digitales permiten la captura de un gran número de imágenes para seguimiento y comparación posterior, además de poder amplificar y visualizar estructuras que no podrían ser analizadas con el dermatoscopio óptico como son los vasos de pequeño diámetro<sup>(27-29)</sup>.

### **1.4.3 Formas clínicas de melanoma**

Clínicamente se pueden distinguir cuatro formas clínicas principales de melanoma cutáneo que, habitualmente, se correlacionan con las cuatro formas principales histopatológicas<sup>(25)</sup>.

#### **1.4.3.1 Melanoma de extensión superficial**

Es el más frecuente en población caucásica. Puede aparecer en cualquier localización, típicamente en espalda en hombres y piernas en mujeres. Se asocia a exposiciones solares intermitentes (quemaduras solares).

#### **1.4.3.2 Melanoma nodular**

Es el segundo tipo más frecuente. Incluso los tumores más pequeños de esta variante tienen capacidad metastásica, al existir crecimiento vertical desde el inicio.

#### **1.4.3.3 Léntigo maligno melanoma**

Aparece en individuos mayores con exposición crónica al sol, sobre todo en la cara.

#### **1.4.3.4 Melanoma lentiginoso acral**

Predomina en la raza negra y asiática. Exige una sospecha clínica alta ante lesiones pigmentadas palmo-plantares adquiridas.

#### **1.4.3.5 Presentaciones clínicas atípicas**

Como el melanoma amelanótico (no pigmentado) o el melanoma verrucoso.

Tanto uno como otro pueden dar lugar a retrasos en el diagnóstico por confusión con procesos benignos. Ante la sospecha clínica se recomienda la realización de una biopsia de la lesión.

### **1.5 Valoración inicial del paciente con melanoma. Estudio de extensión**

#### **1.5.1 La evaluación clínica**

La evaluación clínica inicial de un paciente diagnosticado de melanoma debe incluir una historia clínica en la que se especifiquen los antecedentes familiares y personales de melanoma o de síndrome del nevo displásico, la historia oncológica

personal y familiar, el fototipo cutáneo, el patrón de exposición solar (intermitente, crónico, tiempo de trabajo o de actividades de ocio al aire libre, presencia y número de quemaduras solares graves, uso de lámparas de rayos UVA, etc.), los síntomas que motivan la consulta (prurito, dolor, sangrado, cambio de color o de tamaño, etc.) y localización y diámetro de la lesión anotando la presencia de zonas sugestivas de regresión, de nevus clínicamente atípicos o de lesión precursora previa. Es necesario también registrar aquellos síntomas sugestivos de la presencia de metástasis a distancia (cuadro constitucional, dolor localizado, tos, síntomas neurológicos, sangrado digestivo, etc.) y la presencia de enfermedades concomitantes, que pudieran limitar los tratamientos quirúrgicos y médicos posteriores.

La exploración física debe ser completa, con especial atención a posibles lesiones precursoras (nevus clínicamente atípicos), a otras lesiones pigmentadas sospechosas o a posibles metástasis cutáneas del melanoma primario (presencia de masas o nódulos subcutáneos); se debe prestar también especial atención al estado de los ganglios linfáticos regionales.

### **1.5.2 Exploraciones complementarias básicas en el estudio del paciente con melanoma**

Las principales exploraciones complementarias utilizadas en el diagnóstico inicial, estudio de extensión y reevaluación tras el tratamiento del melanoma cutáneo son la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) integrada con TC (PET/TC).

El objetivo fundamental de los estudios de imagen en el diagnóstico inicial es

definir la extensión locorregional y a distancia del tumor, identificando la presencia de metástasis ganglionares regionales o de metástasis a distancia.

Tras el diagnóstico y tratamiento, los estudios complementarios tendrán el objetivo de descartar complicaciones derivadas del tratamiento así como evaluar la respuesta al mismo, confirmando la estabilidad, progresión o respuesta de la enfermedad.

En la actualidad la clasificación clinicopatológica recomendada para estadificar a los pacientes con melanoma es la clasificación pronóstica de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), publicada en el año 2009 (séptima edición; tabla 2)<sup>(30)</sup>, si bien se ha publicado recientemente una nueva edición (8ª) que empezará a usarse a partir del año 2018<sup>(31)</sup>. Para su aplicación es preciso realizar el estudio anatomopatológico del tumor primario y la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), en los casos en los que esta esté indicada.

Para la estadificación visceral del paciente, se recomienda<sup>(32)</sup> la realización de un análisis general (que debe incluir un hemograma y un estudio bioquímico con determinación de fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa –GGT- y lactato deshidrogenasa (LDH), no considerándose de forma habitual la determinación de otros marcadores como  $\beta$ S100 o MIA – Melanoma Inhibitory Activity -, entre otros)<sup>(33)</sup>, una radiografía simple de tórax posteroanterior y lateral y un electrocardiograma en aquellos casos en que esté indicada la BSGC como parte del preoperatorio y en los candidatos a tratamiento adyuvante con interferón (IFN).

Clasificación T	Grosor milimétrico de Bresow (mm)	Ulceración
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario	Cualquiera
<b>Tis</b>	in situ	Cualquiera
<b>T1</b>	≤ 1mm	a: sin ulceración y < 1 mitosis/mm <sup>2</sup> . b: con ulceración y ≥ 1 mitosis/mm <sup>2</sup> .
<b>T2</b>	1.01 – 2.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
<b>T3</b>	2.01 – 4.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
<b>T4</b>	> 4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
<b>Clasificación N</b>	<b>Número de ganglios</b>	<b>Tamaño del ganglio metastásico</b>
<b>N1</b>	1 ganglio	a: micrometástasis* b: macrometástasis**
<b>N2</b>	2-3 ganglios	a: micrometástasis* b: macrometástasis** c: metástasis satélite/en tránsito sin metástasis ganglionar
<b>N3</b>	4 o más ganglios, mazacote adenopático o metástasis satélite/en tránsito con cualquier metástasis ganglionar	
<b>Clasificación M</b>	<b>Localización</b>	<b>Valor sérico de LDH</b>
<b>M1a</b>	Piel distante, subcutáneo o metástasis ganglionar	Normal
<b>M1b</b>	Pulmón	Normal
<b>M1c</b>	Resto de localizaciones Cualquier localización	Normal Elevado

Estadificación clínica				Estadificación histológica			
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>		<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
<b>III</b>	Tx	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N2c	M0
				IIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					Tx	N3	M0
<b>IV</b>	Tx	Nx	M1	IV	Tx	Nx	M1

Tabla 2. Clasificación TNM según AJCC (2009)<sup>(30)</sup>.

\* micrometástasis: diagnosticadas tras biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía.

\*\* macrometástasis definida como metastasis ganglionar detectable clínicamente confirmada con linfadenectomía o cuando la metástasis ganglionar presenta extensión extracapsular.

### 1.5.3 Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

La BSGC permite estudiar de forma selectiva los ganglios linfáticos de la cadena ganglionar regional con mayor riesgo de diseminación metastásica, determinando la realización de tratamientos complementarios (quirúrgicos, como la linfadenectomía, o médicos adyuvantes, como el uso de IFN)<sup>(34)</sup>. Actualmente se considera que la principal utilidad de la BSGC en los pacientes con melanoma es su papel en la estadificación<sup>(35-37)</sup>, sin haberse podido demostrar un impacto beneficioso en la supervivencia global de los pacientes<sup>(38-45)</sup>.

Existen controversias en los criterios de indicación para la realización de una BSGC, aunque lo más aceptado es realizarla pacientes con melanomas con un índice de Breslow de 1 mm o mayor. Si este índice es menor a 1 mm puede considerarse su realización ante datos de “alto riesgo” para la positividad del ganglio centinela (ulceración, alta tasa mitótica, presencia de invasión linfovascular en el tumor primario, entre otros), individualizando su indicación en cada caso<sup>(46)</sup>.

La realización de la BSGC debe coincidir o ser previa al momento de la ampliación de los márgenes del tumor primario, para evitar distorsiones locales del sistema de drenaje linfático que afecten al resultado de la técnica. El estudio anatomopatológico del ganglio centinela debe ser exhaustivo y precisa un manejo que difiere sustancialmente del estudio histológico convencional de otras muestras ganglionares<sup>(47,48)</sup>. Los diferentes protocolos para el estudio del ganglio centinela incluyen la valoración de múltiples niveles de cada bloque de la muestra y el uso combinado de tinciones de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, desaconsejándose la congelación de muestras del ganglio centinela para obtener informes perioperatorios<sup>(33,49)</sup>.

### **1.5.4 Ecografía de los territorios ganglionares regionales**

La ecografía de los territorios ganglionares regionales en el estudio de extensión inicial en pacientes sin adenopatías clínicamente evidentes no debería sustituir en la práctica clínica habitual a la BSGC, si bien es planteable su realización antes que ésta en aquellos casos en los que la palpación clínica puede resultar dificultosa (pacientes obesos o con antecedentes quirúrgicos en el territorio a explorar)<sup>(50-52)</sup> o en casos que permitiese detectar enfermedad, confirmándola mediante PAAF o BAG ecoguiada, y descartando la realización de la BSGC.

### **1.5.5 Técnicas de imagen complementarias**

A los pacientes con melanoma de riesgo bajo o intermedio (estadios IA, IB y IIA) no se les realizan exploraciones complementarias adicionales de forma rutinaria, si bien en estadios IB y IIA algunos centros recomiendan practicar también una ecografía abdominal. En cualquier caso, ante la sospecha clínica de metástasis se solicitarán las exploraciones necesarias en cada caso (TC, ecografía, RM, gammagrafía, etc.) para determinar de la manera más cierta posible la extensión de la enfermedad.

En los pacientes con melanoma invasivo de alto riesgo (estadios IIB, IIC y III) es conveniente realizar exploraciones complementarias, a pesar de una exploración física anodina, debido a la probabilidad de que existan metástasis a distancia ocultas en el momento del diagnóstico. Se recomienda realizar una TC toracoabdominopélvica (o TC torácica y una ecografía abdominal si bien la TC toracoabdominal tiene una especificidad similar a la ecografía para valorar metástasis abdominales pero su sensibilidad es mayor -85% vs 57%-)<sup>(53,54)</sup>, RMN



o TC craneal (siendo opcional, la RM es útil para valorar lesiones en hígado, médula ósea, partes blandas y, especialmente, cerebrales), TC cervical (en el caso de tumores localizados en la cabeza o el cuello) y gammagrafía ósea (opcional) en la visita inicial de forma previa a la realización del tratamiento quirúrgico definitivo (BSGC o linfadenectomía)<sup>(35,53,55-65)</sup>.

La PET-TC muestra mayor sensibilidad y especificidad (95%) que la TAC y la posibilidad de estudiar localizaciones no visualizadas en un estudio TAC (miembros inferiores). Se han descrito cambios en el manejo terapéutico por los hallazgos en la PET-TC entre el 10 y el 36% de casos, y se ha destacado su utilidad para valorar la eficacia en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Puede estar indicada su utilización en el estudio inicial del melanoma de alto riesgo (estadios AJCC IIB, IIC o III), en la estadificación primaria del melanoma metastásico o en la sospecha de recidiva, especialmente si se plantea un tratamiento quirúrgico de metástasis única o en imágenes dudosas con otras exploraciones complementarias<sup>(66-70)</sup>.

## **1.6. Histopatología del melanoma cutáneo**

### **1.6.1 Clasificación**

La clasificación de los tumores cutáneos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(71)</sup> describe cuatro tipos principales de melanoma (melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral) y numerosas variantes (melanoma desmoplásico, melanoma sobre nevus azul, melanoma sobre nevus congénito, melanoma infantil, melanoma nevoide y

melanoma persistente, entre otros) con diferentes implicaciones diagnósticas, epidemiológicas, terapéuticas y pronósticas. Otras variantes de melanoma cutáneo menos frecuentes son el melanoma con desviación mínima, el de células en anillo de sello, el melanoma spitzoide, el melanoma dérmico y el melanoma pigmentado tipo animal o equino, entre otros.

La gran mayoría de los melanomas cutáneos pueden dividirse en dos patrones o fases de desarrollo: un patrón bifásico, compuesto de una fase de crecimiento horizontal o radial a lo largo de la cual se inicia una progresión vertical, y un patrón monofásico de crecimiento donde puede no evidenciarse la fase de crecimiento radial o, al menos, ésta es tan fugaz que no suele ser histopatológicamente reconocible y el tumor muestra exclusivamente proliferación de células melánicas en la epidermis que invaden directamente la dermis, bien como una masa o masas celulares contiguas o como células aisladas. En la fase de crecimiento radial o *in situ* se observa marcada acantosis, hiperqueratosis y elongación de la red de crestas, junto a una proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos. Estos se encuentran localizados en la capa basal de la epidermis, presentan grandes núcleos, marcados nucléolos y citoplasmas repletos de gránulos de melanina. En ocasiones muestran prolongaciones dendritiformes y aspecto lacunar. Las células tumorales se extienden a la dermis a lo largo de las glándulas sudoríparas y en las zonas más engrosadas forman nidos y tienden a ocupar las capas altas de la epidermis. La proliferación de las células del melanoma en el patrón bifásico de crecimiento se caracteriza por la persistencia de la proliferación celular, a nivel exclusivamente intraepidérmico o en dermis papilar durante un periodo de tiempo variable, transcurrido el cual las células del melanoma en alguna de las zonas de

crecimiento radial inician la invasión de la dermis, conocida como fase de crecimiento vertical. En esta fase de crecimiento vertical, o infiltrante, se observan nidos tumorales de células fusiformes y marcada respuesta estromal<sup>(71)</sup>.

## **1.6.2 Tipos histopatológicos más frecuentes de melanoma**

Los principales tipos de melanoma, por orden de frecuencia, son el melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular, el léntigo maligno y el melanoma lentiginoso acral.

### **1.6.2.1 Melanoma de extensión superficial**

También conocido como melanoma pagetoide<sup>(72)</sup>, es la forma más frecuente de melanoma, representando aproximadamente un 80% del total de los mismos<sup>(73)</sup>. Suele aparecer en áreas de exposición solar intermitente (parte superior de la espalda en hombres y extremidades inferiores en mujeres), de pacientes jóvenes y adultos de edad media, en forma de una lesión ligeramente sobreelevada, de bordes irregulares, con un color variable entre marrón, negro, rosáceo y azulado. La lesión, que inicialmente es intraepidérmica, cuando progresa desarrolla la fase de crecimiento vertical con invasión de la dermis formándose nódulos que pueden sangrar y ulcerar la epidermis. Se distinguen dos componentes en su histopatología:

#### **1.6.2.1.1 Componente intraepidérmico**

Se observa una lesión pobremente circunscrita y asimétrica, constituida por el crecimiento intraepidérmico de melanocitos atípicos con abundante citoplasma

pálido bien definido, grandes núcleos vesiculosos y nucléolos prominentes. En el epitelio se observa hiperqueratosis, paraqueratosis, atrofia o acantosis de distribución irregular, distorsión de las papilas y borramiento de la unión dermoepidérmica. Las mitosis, aunque suelen estar ausentes, cuando están presentes pueden mostrar formas atípicas. Su crecimiento es pagetoide e irregular y está constituido por células aisladas o nidos pequeños de forma variable y con tendencia a confluir.

Estas lesiones suelen presentar mala delimitación lateral con aparición de células atípicas aisladas a distancia de la lesión principal y con frecuencia se encuentran células neoplásicas en las capas externas de los conductos ecinos y en la vaina radicular externa del folículo piloso.

La respuesta estromal, inflamatoria o ambas, suele ser escasa o ausente. El daño actínico dérmico puede o no estar presente y es frecuente observar una lesión névica preexistente en la dermis papilar.

### **1.6.2.1.2 Componente intradérmico**

Cuando la lesión infiltra la dermis aparecen nidos asimétricos situados a una distancia variable entre sí, carentes de maduración, con presencia de pigmento de distribución irregular. Suelen verse mitosis, alguna de ellas atípicas, no siendo frecuente observar necrosis. En la base de la lesión puede encontrarse una respuesta inflamatoria linfocitaria acompañada de melanófagos que, por lo general, es más intensa que la observada en los nevus displásicos.

### 1.6.2.2 Melanoma nodular

Supone entre el 10-15 % de los melanomas<sup>(74)</sup> y cursa clínicamente como una pápula, nódulo o placa de color azul oscura, localizada generalmente en tronco, cabeza, cuello y extremidades superiores de pacientes adultos<sup>(75)</sup>. Suele presentar un crecimiento excrecente, no siendo infrecuente la aparición de lesiones polipoides o pediculadas con tendencia a ulcerarse.

Se trata de un tumor maligno constituido por melanocitos dérmicos, que aparecen "de novo" sobre una piel clínicamente normal sin fase de crecimiento radial preexistente, si bien también puede asociarse a nevus previos.

Aunque la lesión es fundamentalmente intradérmica, pueden encontrarse células tumorales intraepidérmicas, pero estas no se extienden más allá del componente dérmico.

En dermis suele encontrarse un nódulo constituido por pequeños nidos con crecimiento expansivo, normalmente de células epitelioides que no maduran, con núcleos hipercromáticos algo agrandados, de forma y tamaño variables, con marcados nucleolos. El citoplasma de los melanocitos tumorales es amplio, acidófilo, granular y puede contener gránulos de melanina de distribución, forma y tamaño variable.

En el estroma peritumoral se evidencia una respuesta inflamatoria crónica de variable intensidad, fibroplasia, telangiectasia y melanófagos.

Es la forma de melanoma con mayor riesgo de metastatizar.

### 1.6.2.3 Léntigo maligno

También denominado léntigo de Hutchinson o melanoma sobre sobre léntigo actínico<sup>(75)</sup>, aparece en superficies expuestas al sol de forma crónica y afecta típicamente a personas de raza blanca en la séptima u octava décadas. Se pueden distinguir dos formas de presentación clínico-patológicas:

Léntigo maligno: es la forma de melanoma *in situ*, de crecimiento lento y clínica de mácula discrómica pigmentada, localizada generalmente en la cara.

Melanoma léntigo maligno (melanoma invasor sobre léntigo maligno): Se produce por la progresión del léntigo maligno, adquiriendo la lesión carácter infiltrante con la aparición de invasión dérmica por melanocitos atípicos. La lesión adquiere mayor grosor y se transforma en placas sobreelevadas con pequeños nódulos.

Se caracterizan por la proliferación lineal y confluyente de melanocitos atípicos con presencia de nidos irregulares junturales en una piel atrófica con elastosis solar. Su localización es juntural, aunque puede observarse crecimiento pagetoide y tendencia a invadir la vaina radicular externa del folículo piloso.

Las células tumorales muestran marcado pleomorfismo, citoplasmas claros e irregularmente pigmentados, con artefacto citoplasmático de retracción y núcleos ovoides o estrellados.

En la dermis papilar, bajo la lesión, se puede observar elastosis solar, telangiectasia, fibroplasia e infiltrado inflamatorio linfocitario.

El componente invasivo del melanoma léntigo maligno está constituido mayoritariamente por melanocitos fusiformes que se acompañan en distinta proporción de células epitelioides, células pequeñas nevoides y células gigantes, que se disponen en grupos cohesivos, bandas y células aisladas mezcladas con

linfocitos y melanófagos. Sus citoplasmas se encuentran variablemente pigmentados (encontrándose células sin pigmento y células hiperpigmentadas).

#### **1.6.2.4 Melanoma lentiginoso acral**

En la raza blanca, constituye menos del 5 % de todos los melanomas siendo más frecuente en asiáticos y en la raza negra. No parece tener relación con la exposición solar y se localiza en palmas, plantas y región subungueal, siendo su aspecto histopatológico muy característico, aunque no patognomónico<sup>(73,75)</sup>.

### **1.6.3 Tipos histopatológicos menos frecuentes de melanomas**

Existen otras formas de presentación de lesiones melánicas malignas menos frecuentes, que muestran peculiaridades clínico-patológicas, entre las que merecen mencionarse<sup>(71,76)</sup>:

#### **1.6.3.1 Melanoma desmoplásico**

Representa aproximadamente del 1 al 4 % de los melanomas. Aparece en zonas fotoexpuestas, fundamentalmente cara y cuello de adultos. Se caracteriza por la presencia de melanocitos fusiformes, no pigmentados, que se entremezclan con un prominente estroma fibroso o fibras de colágeno, por lo que suelen confundirse con lesiones tumorales y reactivas de origen mesenquimal. No suele presentar componente juntural y se asocia a un profuso infiltrado linfoplasmocitario.

Tiene tendencia a disponerse alrededor de los nervios periféricos, neurotropismo, siendo poco frecuente las mitosis y la invasión vascular.

Aunque su extensión linfática regional es excepcional, presentan agresividad biológica local con frecuentes recidivas.

### **1.6.3.2 Melanoma sobre nevus azul**

Melanoma que se desarrolla sobre una melanocitosis dérmica previa, es decir la presencia de melanocitos intradérmicos, que puede ser congénita o adquirida y asociarse a lesiones pigmentadas previas como el nevus azul celular, nevus azul común, nevus de Ota y nevus de Ito, entre otros.

El melanoma sobre nevus azul presenta dos aspectos histopatológicos reseñables. Por un lado, su presentación es intradérmica, afectando a dermis reticular e incluso hipodermis; por otro lado, presenta características morfológicas de nevus azul celular o común.

### **1.6.3.3 Melanoma sobre nevus congénito gigante**

Aproximadamente el 1% de los niños presenta una lesión pigmentada congénita. De estos 1 de cada 20.000 padecen un nevus congénito gigante con un riesgo de transformación maligna estimada entre el 5 y el 20 %<sup>(77)</sup>.

Es una forma de melanoma infantil con distribución bimodal (un pico de incidencia antes de los 10 años y un segundo pico en la vida adulta).

El nevus congénito, aunque puede aparecer en cualquier área corporal, es más frecuente en el tronco, cabeza y cuello, presentándose como grandes lesiones verrucosas pigmentadas de hasta 20 cm con pelos en su superficie. Cuando se maligniza aparece un nódulo de rápido crecimiento asimétrico y de distinta pigmentación.



Su aspecto histopatológico es el de una lesión pigmentada melánica con características de nevus congénito, con presencia de nódulos constituidos por melanocitos atípicos epitelioides, con pigmento melánico citoplasmático y frecuentes mitosis, que no maduran y presentan una brusca transición con las células névicas adyacentes.

Puede acompañarse de una respuesta linfocitaria, desmoplásica o depósitos focales de mucina, y es importante hacer un diagnóstico diferencial con nódulos proliferativos adyacentes al nevus congénito.

#### **1.6.3.4 Melanoma de la infancia**

Caracterizado por la edad de presentación, dato fundamental para orientar el diagnóstico, y según la cual se distinguen tres subtipos:

- Melanoma congénito: presente al nacer.
- Melanoma infantil: en menores de 1 año.
- Melanoma juvenil: hasta la pubertad.

#### **1.6.3.5 Melanoma nevoide**

Se trata de un melanoma muy poco frecuente, que representa menos del 1 % de los melanomas y simula patrones histológicos de lesiones melanocíticas benignas (generalmente nevus melanocítico).

Está compuesto por células citológicamente atípicas, bien delimitadas de los territorios adyacentes, que adquieren un mayor tamaño en la profundidad de la lesión, presentan múltiples mitosis, y es escaso (incluso ausente) el infiltrado

linfocitario. La expresión de HMB-45 y Melan A es variable, y el índice de proliferación Ki67 es más intenso en la profundidad de la lesión.

### **1.7. Historia natural del melanoma**

La historia natural del melanoma cutáneo viene determinada por su capacidad de diseminación dependiendo ésta del grosor, ulceración, localización o subtipo histológico de la lesión primaria, entre otros factores.

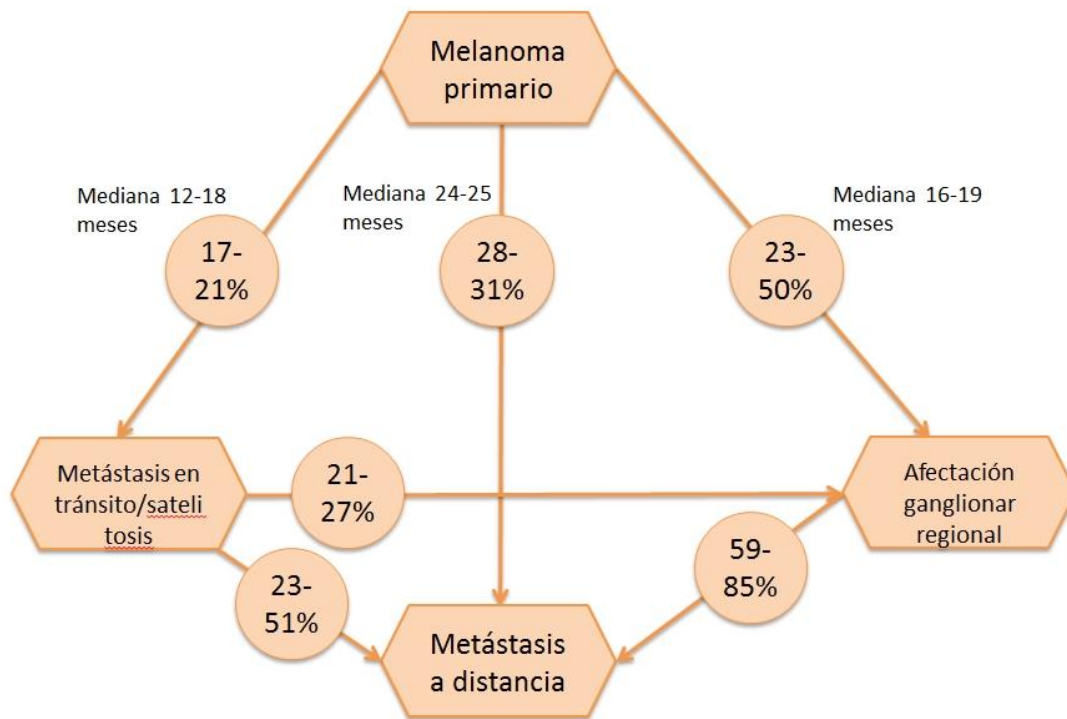
La diseminación metastásica puede originarse desde lesiones muy pequeñas o en tumores de gran volumen. En aproximadamente dos tercios de los casos la diseminación se realiza inicialmente como una metástasis locorregional y en el tercio restante como metástasis a distancia<sup>(78,79)</sup>.

Las metástasis locorregionales comprenden el concepto de satelitosis (definida como el desarrollo de nódulos metastásicos a menos de dos centímetros de la lesión inicial), metástasis en tránsito y en ganglios regionales. Las metástasis en tránsito se desarrollan en el área de drenaje del tumor, antes de alcanzar la primera estación ganglionar regional, precediendo en algunos pacientes ésta diseminación al desarrollo de metástasis ganglionares.

#### **1.7.1 Relación entre la diseminación locorregional y a distancia**

La progresión tumoral ocurre hasta en un tercio de los melanomas cutáneos<sup>(79-83)</sup>; hasta el 50% de los pacientes con tumores de más de 4 mm presentarán recurrencia, un 50-80% de los que presentan afectación ganglionar y el 95% con afectación metastásica a distancia<sup>(84)</sup>.

Como se ha expuesto previamente el melanoma cutáneo puede diseminarse a través de tres vías: mediante satelitosis o metástasis en tránsito (20%), mediante metástasis ganglionares (50%) o directamente a distancia (30%)<sup>(80,85)</sup>. Diversos estudios han evidenciado el desarrollo de metástasis ganglionares en dos tercios de los pacientes y directamente a distancia en un tercio<sup>(79,81,83,86)</sup> (figura 1).



**Figura 1. Principales vías de diseminación del melanoma cutáneo. Frecuencias respectivas de diseminación. Existe un porcentaje de transición de satelitosis/metástasis en tránsito a afectación ganglionar regional y a metástasis a distancia y de afectación ganglionar a metástasis a distancia (modificado de Leiter U et al<sup>(87)</sup>).**

Los plazos entre el diagnóstico del tumor primario y el desarrollo de la primera metástasis difieren de manera importante según la vía metastásica. La metástasis directa a distancia ocurre más tardíamente (tras una mediana de 24-25 meses) que la afectación ganglionar directa (tras una mediana de 16-19 meses) y que la satelitosis y las metástasis en tránsito (tras una mediana de 17 meses)<sup>(85,86,88-91)</sup>,

comprobandose la presencia de diferentes periodos silentes en las células tumorales antes del desarrollo de metástasis a distancia o locorregionales sin que hasta la fecha tengamos una clara explicación a este fenómeno.

### **1.7.2. Factores pronósticos predictores del curso natural de las metástasis**

Se han determinado en grandes series los factores pronósticos en estadios I y II para el paso a estadio III siendo el estadio de la enfermedad al diagnóstico el factor pronóstico más importante<sup>(92)</sup>. En estadios I y II los factores pronósticos independientes son el grosor de la lesión, el nivel de la invasión, la edad, el sexo (masculino), la localización anatómica del primario (el tronco y la región de la cabeza y el cuello) y la presencia de ulceración. Además, en el estadio III, se suman como factores pronósticos el número de ganglios afectados y el tipo de recurrencia<sup>(79,80,85,88,92-94)</sup>.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de las diferentes vías de diseminación parece ser la localización del tumor primario encontrándose diferentes patrones para el tronco y la extremidades superiores que para las inferiores y la región de cabeza y cuello<sup>(79,85,95,96)</sup>. Hasta el 30% de los pacientes con melanomas cutáneos localizados en el tronco o en las extremidades superiores desarrollaran metástasis a distancia directamente, mientras que más del 30% de los pacientes con lesiones en las extremidades inferiores o en la región de la cabeza y el cuello desarrollaran inicialmente metástasis en tránsito o satelitis<sup>(85)</sup>. Estudios posteriores mostraron que los melanomas localizados en el tronco desarrollaban más frecuentemente metástasis a distancia (41%) que los localizados en las extremidades (22%) o que los localizados en la cabeza y cuello

(5%)<sup>(95,97)</sup>. En éstos últimos son más frecuentes las recurrencias locales y en las lesiones en extremidades inferiores más frecuentes las metástasis en tránsito<sup>(81)</sup>.

Estos hechos resaltan la importancia pronóstica de la localización anatómica del tumor primario especulándose que sea el drenaje linfático el responsable de estas diferencias pronósticas<sup>(87)</sup>. Esta dependencia de la localización anatómica explicaría también la importancia pronóstica del sexo, pues las lesiones en extremidades inferiores son más frecuentes en mujeres, y las del tronco en varones<sup>(96,98)</sup>. Sí se ha verificado una diferencia en la presencia de satelitosis y metástasis en tránsito entre hombres (16.7%) y mujeres (26.4%)<sup>(85)</sup> y una mayor tendencia a la progresión ganglionar en varones en diferentes estudios<sup>(85,92,94,99,100)</sup>; sin embargo, el patrón de diseminación no varía en función de que el melanoma tenga o no carga familiar<sup>(101)</sup>.

### **1.7.3. Factores pronósticos en la enfermedad recurrente**

El principal factor pronóstico tras la recurrencia es el tipo de ésta<sup>(82)</sup>, el intervalo libre de enfermedad, y la presencia o no de metástasis sistémicas<sup>(79)</sup>. La supervivencia tras la recurrencia difiere de manera importante según que la localización de ésta sea local, regional o a distancia, con supervivencias a 5 años del 55% en las recaídas locales, 51% para las ganglionares regionales y 20% para las metástasis a distancia<sup>(102)</sup>.

Tras una recurrencia local el grosor del tumor, el nivel de invasión y la presencia de ulceración siguen siendo factores pronósticos de supervivencia; así un melanoma en tronco que recae tras un corto intervalo libre de enfermedad se asocia con un mal pronóstico. La supervivencia a largo plazo tras una recaída

local es baja, con cifras del 51% a 5 años y presencia subsecuente de enfermedad local en el 31%, de afectación ganglionar en el 27% y de recaídas sistémicas en el 23% de los pacientes<sup>(94)</sup>.

En las recurrencias regionales la supervivencia se asocia de manera significativa al número de ganglios afectados y a su carga tumoral (por ejemplo recaída macro o microscópica), a la presencia de ulceración en el primario y a la existencia o no de recurrencia local<sup>(78,80)</sup>.

En los melanomas diseminados desde el inicio hay dos variables pronósticas dominantes que preciden el curso clínico de los pacientes: el número de localizaciones metastásicas y la localización de las metástasis. En el análisis multivariable dejan de tener peso la edad, el sexo, la localización anatómica así como las características histológicas del primario<sup>(91)</sup>. Las diferencias más significativas en cuanto al pronóstico se observan entre las metástasis viscerales y las no viscerales. La mediana de supervivencia en los estadios IV raramente excede los 12 meses; si bien en situación de metástasis ganglionares a distancia, subcutáneas, intradérmicas o pulmonares, la mediana es de hasta dos años, mientras la supervivencia en pacientes con afectación hepática, ósea o cerebral raramente excede los 6-8 meses<sup>(78,92,103)</sup>. Además un aumento del número de localizaciones metastásicas (velocidad del crecimiento tumoral), el sexo masculino, un mal estado funcional y unos niveles altos de LDH se mostraron como factores de mal pronóstico<sup>(80,102,104)</sup>.

#### **1.7.4. Influencia de la BSGC en la historia natural del melanoma cutáneo**

La detección de micrometástasis en los ganglios regionales mediante la BSGC puede ser predictiva del curso posterior de la enfermedad<sup>(93)</sup>. Las micrometástasis aparecen hasta en el 20% de las BSGC de los tumores de más de 1 mm siendo éste un importante y significativo factor pronóstico en el análisis multivariante en los paciente en estadios I y II<sup>(30,78,93,105,106)</sup>, del mismo modo que la carga tumoral en el ganglio, pues los pacientes con depósitos mayores de 2 mm presentan una supervivencia significativamente menor<sup>(106)</sup>. La supervivencia libre de enfermedad es significativamente mayor en pacientes con BSGC negativa<sup>(107)</sup>. En cualquier caso, no todos los pacientes que desarrollan metástasis pueden ser identificados mediante una BSGC; un estudio de Gershenwald muestra que hasta el 11% de los pacientes con BSGC negativa desarrollaron, tras una mediana de 35 meses de seguimiento, recaída (en tránsito, local, regional o a distancia)<sup>(108)</sup>. En un estudio más reciente, un mayor porcentaje de pacientes (hasta un 50%) desarrollaron metástasis en tránsito, satelitosis o incluso metástasis sin presentar afectación ganglionar regional<sup>(85)</sup>.

#### **1.7.5. Patrones de metástasis a distancia en modelos de autopsias**

Dado el impredecible comportamiento biológico del melanoma, las metástasis pueden afectar prácticamente cualquier órgano o tejido<sup>(91)</sup>, si bien existen algunos patrones de diseminación.

Los órganos más frecuentemente afectados por las metástasis a distancia son la piel (13-38%), los ganglios a distancia (5-34%), el tejido celular subcutáneo a distancia (32%), los pulmones (18-36%), el hígado (14-20%), el sistema nervioso

central –SNC- (2-20%), el hueso (4-17%) y, menos frecuentemente, el tracto gastrointestinal (1-8%), la pleura (3%) y las glándulas adrenales (1-11%)<sup>(90,91,102,109,110)</sup>. En cualquier caso, con las técnicas de imagen actualmente disponibles, a menudo no se evidencian metástasis en órganos como el corazón, el intestino, páncreas, riñones, adrenales o tiroides; estas metástasis suelen ser silentes en la mayoría de pacientes, siendo detectadas en ocasiones en las autopsias, por lo que la distribución de las metástasis en series autópsicas difiere de la de las series clínicas (Tabla 3).

Así, por ejemplo, el melanoma es el tumor con mayor capacidad de metástasis al tracto gastrointestinal, encontrándose en autopsias hasta en el 60% de los pacientes<sup>(111,112)</sup>, siendo menos del 5% diagnosticadas en vida<sup>(97,113,114)</sup>; generalmente asientan en intestino delgado (50%), colon (31.3%) y región anorectal (25%)<sup>(115)</sup>. Las metástasis cardíacas son habitualmente halladas en las autopsias, variando su frecuencia del 19 al 45%<sup>(111,112,116–118)</sup>.



Localización	Clínica y técnicas de imagen	Autopsia
<b>Piel, tejido subcutáneo y ganglios a distancia</b>	37-59%	50-75%
<b>Pulmón</b>	18-36%	70-87%
<b>Hígado</b>	14-20%	54-77%
<b>Sistema nervioso central</b>	2-20%	36-54%
<b>Hueso</b>	4-17%	23-49%
<b>Tracto gastrointestinal</b>	1-8%	26-60%
<b>Corazón</b>	<1%	19-45%
<b>Páncreas</b>	3%	38-53%
<b>Gándulas adrenales</b>	1-11%	36-54%
<b>Riñón</b>	<1%	5-48%
<b>Glándula tiroides</b>	<1%	25-39%

Tabla 3. Localizaciones metastásicas habituales por melanoma detectadas clínicamente o por técnicas de imagen y por autopsias<sup>(87)</sup>.

### 1.8 Estadificación del melanoma

La estadificación del melanoma, como la de los tumores en general, es un sistema de gradación de la enfermedad en función de una serie de factores que pretende no sólo tener un valor pronóstico en cuanto a la posibilidad de recaída y supervivencia por la enfermedad, sino también un valor práctico en relación a la toma de decisiones con respecto a los tratamientos a administrar o seguimientos a realizar, permitiendo homogeneizar la práctica clínica habitual al disponer de un

lenguaje único para toda la comunidad científica, unificando la toma de decisiones y por tanto haciendo comparables los resultados obtenidos por distintas organizaciones o grupos de trabajo en el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, la estadificación de los tumores es fundamental para la clasificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo, determinación del pronóstico y selección del tratamiento y unificación de criterios para la realización de ensayos clínicos. En este sentido la Union International for Cancer Control (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) establecieron un sistema de estadificación universal, el más ampliamente extendido, conocido como TNM (en las que T hace referencia al tamaño del tumor, N al estado ganglionar y M a la presencia o no de metástasis a distancia), que es diferente según la localización del tumor primario y varía en función del momento de la evolución clínica.

Así pues, la clasificación clinicopatológica recomendada para estadificar a los pacientes con melanoma es la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su séptima edición del año 2009 (Tabla 2)<sup>(30)</sup>, que muestra como novedades la inclusión del índice mitótico como criterio de definición del estadio Ib (reemplazando al nivel de Clark), la detección de metástasis por inmunohistoquímica como criterio para el estadio III y el concepto de satelitosis microscópica como criterio N2c. Actualmente se ha publicado ya la 8ª edición, que no considera el índice mitótico como variable a la hora de subclasificar el estadio T1<sup>(31)</sup>.

En función de las diversas combinaciones de TNM se establecen los distintos estadios de la enfermedad, que pueden ser clínicos (resultante de la estadificación mediante la exploración física y la pruebas radiológicas) o patológicos (pTNM o

estadio obtenido tras el estudio anatomopatológico del espécimen quirúrgico) (Tabla 2).

### 1.9 Factores pronósticos en melanoma

Diversos factores (Tabla 4) influyen, de una manera mejor o peor caracterizada, en el pronóstico en los pacientes con melanoma.

Factor	Mejor pronóstico
<b>Clínicos</b>	
Edad	<65 años
Sexo	Mujeres
Localización	Extremidades
Nº de ganglios afectos	Ninguno
Metástasis a distancia	Ausentes
Nivel de LDH	Normal
<b>Histológicos</b>	
Grosor	<1.0 mm
Ulceración	Ninguno
Nivel de Clark	Nivel I
Vascularización tumoral	Ausente
Invasión vascular	Ausente
Microsatélites	Ninguna
Índice mitótico	Bajo
Regresión	Ausente
Infiltrado linfocitario tumoral	Presente

**Tabla 4. Factores pronósticos en melanoma<sup>(119)</sup>.**

#### 1.9.1 La edad

Los pacientes de más edad a menudo presentan lesiones más gruesas y ulceradas<sup>(92)</sup>, considerándose en muchos estudios la edad como un factor pronóstico independiente<sup>(87,120)</sup>. El estudio que analiza y valida los factores

pronósticos en 17600 pacientes y da pie a la última revisión de la estadificación del melanoma según AJCC<sup>(78)</sup> evidencia que cada 10 años de aumento en la edad, se asocia a una disminución de los índices de supervivencia a 5 y 10 años. Los pacientes menores de 30 años de edad tenían una supervivencia a 5 años del 87% frente al 78%, 71% y 60% para aquellos con 60, 70 y 80 o más años, respectivamente. Un pequeño estudio de 488 pacientes sin evidencia de enfermedad a distancia mostró una supervivencia a 10 años del 84% en pacientes menores de 60 años comparada con un 57% para pacientes de 65 años o mayores (*odds ratio* 3.0)<sup>(121)</sup>. Otro estudio con 442 pacientes con estadio I y II mostró una supervivencia libre de recaída a 5 años del 55% en pacientes mayores de 65 años frente al 65% en pacientes menores de 65 años<sup>(122)</sup>. Se evidenció también un beneficio en la supervivencia en aquellos pacientes menores de 60 años en los que se realizaba disección axilar frente a observación en 740 pacientes con melanoma en estadio inicial<sup>(123)</sup>.

### 1.9.2 El sexo

Múltiples estudios han comunicado que las mujeres tienen un mejor pronóstico que los hombres, incluso en pacientes con afectación ganglionar<sup>(121,124-126)</sup>. Un estudio con pacientes en estadios iniciales mostró una supervivencia a 10 años del 86% en mujeres frente a un 68% en varones<sup>(121)</sup>. Sin embargo la influencia del sexo puede verse confundida por las diferencias en grosor, ulceración y localización anatómica de la lesión inicial. Las mujeres presentan lesiones más finas y menos frecuentemente ulceradas que los hombres<sup>(92,126)</sup>. El riesgo de melanoma no se relaciona con la edad a la menarquia, el estado menopáusico, ni

el uso de terapia hormonal sustitutiva; tampoco con la paridad, la edad al primer nacimiento ni el uso previo de contracepción oral<sup>(127,128)</sup>.

### **1.9.3 La localización tumoral**

Diversos estudios han comunicado la relación existente entre el pronóstico y la localización anatómica del tumor, teniendo mejor pronóstico los melanomas en las extremidades que en la cabeza, el cuello o el tronco<sup>(121,124)</sup>. En una serie de 5093 pacientes con melanoma cutáneo, las localizaciones asociadas a un riesgo de muerte por melanoma significativamente mayor fueron la espalda, el tórax, el brazo, el cuello y el cuero cabelludo<sup>(129)</sup>. En ausencia de enfermedad metastásica y para todos los grosores de tumor, la supervivencia a 10 años era del 90% si el melanoma se encontraba en las extremidades frente a un 70% si era en el tronco, cabeza o cuello<sup>(121)</sup>.

### **1.9.4 La afectación ganglionar**

En el estudio de Balch, con más de 17000 pacientes con melanoma, para validar el sistema de estadificación de la AJCC de 2001<sup>(78)</sup>, la supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes con afectación ganglionar (N1 afectación de un solo ganglio, N2 de 2 ó 3 y N3 la de 4 o más ganglios) era del 49% y 37% respectivamente<sup>(78,130)</sup>. Esta agrupación según el número de ganglios afectados fue la que mejor se correlacionó con la supervivencia a 5 años (tabla 5)<sup>(78,130)</sup>. La estadificación para los pacientes sin ganglios afectados y con melanomas intermedios o gruesos (esto es, mayores de 1 mm) ha mejorado con el uso del mapeo linfático y la BSGC<sup>(131)</sup>. Las metástasis ganglionares documentadas patológicamente (bien por BSGC o

por disección ganglionar) se definen como microscópicas o macroscópicas (las documentadas clínica o radiológicamente). Las supervivencias de estos dos grupos de pacientes son significativamente diferentes, llegando al 63% a 10 años en la afectación microscópica frente al 47% en las macroscópicas) (Tabla 5)<sup>(78)</sup>.

Porcentaje de supervivencia a 5 años		
	Ulcerado	No ulcerado
<b>Profundidad (mm)*</b>		
≤ 1,0	91	95
1,01 - 2,0	77	89
2,01 – 4,0	63	79
> 4,0	45	67
<b>Nº de ganglios afectados (afectación microscópica)</b>		
1	52	69
2 – 3	50	63
4 o más	37	27

**Tabla 5. Efectos de la ulceración, nº de ganglios linfáticos y grosor tumoral en la supervivencia a 5 años<sup>(78)</sup>.** \* Enfermedad sin afectación ganglionar.

### 1.9.5 El grosor tumoral

Tanto el grosor tumoral como la ulceración son los factores pronósticos independientes más importantes en el melanoma cutáneo no metastásico<sup>(78,121,132,133)</sup>. La profundidad tumoral es medida en mm desde la capa granular de la epidermis hasta la presencia de la célula tumoral más profunda (índice de Breslow). A mayor grosor tumoral, peor pronóstico. A diferencia de la

clasificación en estadios del melanoma en su versión de 1997 en la que el punto de corte entre un melanoma T1 y T2 se definía en los 0.75 mm<sup>(134)</sup> en el sistema de estadificación de la AJCC de 2002 el grosor de melanoma se estratifica en cuatro categorías:  $\leq 1,0$  mm, 1,01–2,0 mm, 2,01–4,0 mm, y  $>4,0$  mm<sup>(130)</sup>. La nueva edición<sup>(31)</sup>, pendiente aún de ser aplicada, pone el punto de corte en 0,8 mm. La supervivencia a 5 años en las cuatro categorías, con o sin ulceración, se muestra en la tabla 5. La supervivencia global a 5 años en pacientes con tumores “finos” sin otros factores pronósticos adversos es del 95% o mayor<sup>(130,135)</sup>. Menos de 5% de estos pacientes tienen micrometástasis en los ganglios de drenaje regionales<sup>(93)</sup>.

### 1.9.6 La ulceración

La ulceración se define histológicamente como la ausencia de una epidermis intacta que recubra una porción significativa del tumor primario<sup>(136)</sup>. La ulceración (característica no incluida en el sistema previo de estadificación), junto con el grosor tumoral, son las dos características independientes pronósticas del tumor primario de mayor importancia. Estos dos factores se correlacionan íntimamente entre sí, de tal manera que la incidencia de ulceración aumenta con el grosor tumoral, variando del 6%-12,5% para melanomas “finos” al 63%–72.5% para lesiones de más de 4.0 mm<sup>(78,136)</sup>. La presencia de ulceración disminuye la supervivencia independientemente del grosor (tabla 5). Los tumores ulcerados finos (1,0 mm) presentan una disminución del 4% en la supervivencia a 5 años con respecto a los no ulcerados. La disminución de la supervivencia llega al 22% en tumores gruesos (4,0 mm)<sup>(78)</sup>. Estas observaciones llevaron a considerar la

ulceración como el segundo determinante del tamaño tumoral (T) en el sistema de clasificación de la AJCC en su séptima edición<sup>(30)</sup> y el único factor primario del tumor que modifica el pronóstico en la afectación ganglionar<sup>(137)</sup>.

### **1.9.7 El nivel de Clark**

El nivel de Clark (Tabla 6) ha sido usado para describir la afectación anatómica del tumor en las estructuras cutáneas y subcutáneas. El nivel I hace referencia al crecimiento intraepidérmico manteniendo intacta la membrana basal. El nivel II representa la invasión de la dermis papilar y el III la ocupación de la dermis papilar y de la unión entre la dermis papilar y reticular. El nivel IV corresponde a la invasión del tumor en la dermis reticular y el V la de las células tumorales en la grasa subcutánea<sup>(138)</sup>.

El nivel de Clark es el factor predictivo de supervivencia en melanomas de menos de 1 mm, considerándose previamente como parte del sistema de estadificación sólo en melanomas con estos espesores<sup>(139)</sup>, habiendo perdido relevancia como factor pronóstico, al ser una medida subjetiva y dependiente de la localización del melanoma. El 84% de los melanomas finos tienen un nivel de Clark de II o III y menos del 1% son nivel V. De hecho, diversos estudios muestran que el nivel de Clark no es un factor pronóstico ni siquiera en melanomas finos<sup>(140)</sup> siendo, en tumores de más de 1 mm, menos predictivo que la ulceración, la edad o la localización anatómica.



Niveles de Clark		Supervivencia a 5 años (%)
<b>Nivel I</b>	Tumor confinado a la epidermis	
<b>Nivel II</b>	Tumor que infiltra parcialmente la dermis papilar	95
<b>Nivel III</b>	Tumor que ocupa toda la dermis papilar	80-85
<b>Nivel IV</b>	Tumor que infiltra la dermis reticular	80-85
<b>Nivel V</b>	Tumor que llega hasta el tejido celular subcutáneo	55

**Tabla 6. Niveles de Clark y supervivencia a 5 años<sup>(138)</sup>.**

### 1.9.8 La vascularización tumoral

La vascularización tumoral es la formación de nuevos microvasos en la dermis en un melanoma invasivo y se asocia al desarrollo de la fase de crecimiento vertical en melanomas finos<sup>(141,142)</sup>. Se han descrito cuatro patrones de vascularización tumoral: ausente, escaso, moderado y prominente. Una mayor vascularización tumoral es más factible en tumores gruesos y ulcerados<sup>(143,144)</sup>, siendo la media del grosor de los melanomas con vascularización tumoral prominente de 4.01 mm, comparada con la de 1.5 mm en los que la vascularización es ausente; casi el 50% de los tumores con vascularización prominente están ulcerados. El riesgo de recidiva y mortalidad a los dos años en los tumores con vascularización prominente es del 69 y 42% respectivamente, frente al 33 y 12% en los de vascularización ausente ( $p < .00005$ )<sup>(143)</sup>. Sin embargo, la utilidad de este factor está limitada por la subjetividad del patólogo a la hora de medir la vascularización tumoral; actualmente se considera que se requieren más estudios para determinar el verdadero impacto de la vascularización tumoral en la predicción de la supervivencia<sup>(143)</sup>.

### 1.9.9 La invasión linfovascular

La afectación vascular implica la invasión de las células tumorales en la microvasculatura de la dermis, ya adosadas al endotelio (invasión incipiente) o penetrando en el endotelio y alojándose dentro de la luz del vaso (invasión vascular). Diversos estudios señalan que la invasión vascular aumenta de manera significativa el riesgo de recaída, de afectación ganglionar, de metástasis a distancia y de muerte, siendo su impacto en la evolución del melanoma similar al de la ulceración<sup>(145,146)</sup>. Un estudio con 102 pacientes<sup>(147)</sup> mostró que la invasión vascular estaba presente al diagnóstico en el 57% de los melanomas nodulares con afectación ganglionar frente a solo el 12% de aquellos confinados a la piel ( $p=0.001$ ). Un estudio con 526 pacientes detectó metástasis a distancia hasta en el 74% de los pacientes con afectación vascular y sólo en el 22% de los pacientes sin ésta<sup>(145)</sup>. En melanomas gruesos ( $>4$  mm) la presencia de afectación vascular por las células tumorales se asoció con una supervivencia global a 5 años del 25% frente al 50% sin afectación vascular<sup>(148)</sup>. Se ha demostrado que la invasión vascular es más frecuente en el caso de aumento de la vascularización<sup>(149)</sup> implicándose a la vía de señalización que afecta al factor nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) en el desarrollo de estos factores vasculares.

### 1.9.10 Las microsatélites o microsatelitos

Las lesiones microsatélites se definen como pequeños nidos tumorales mayores de 0,05 mm separados del tumor inicial por colágeno dérmico reticular normal o grasa subcutánea<sup>(150)</sup>. Pocos estudios han evaluado el papel de las microsatélites como factor pronóstico en el melanoma cutáneo, sabiendo que su presencia

aumenta del 4,6% en tumores menores de 1,5 mm hasta el 65% en los mayores de 4 mm<sup>(150,151)</sup>. Si bien su presencia es infrecuente en tumores menores de 1.5 mm, la supervivencia a 5 años pasa del 89 al 36% en función de que aparezcan en estos tumores<sup>(150)</sup>. Su presencia se asocia también a una mayor frecuencia de afectación ganglionar regional (del 12 al 53%) en tumores mayores de 1,5 mm<sup>(151)</sup>. La presencia de satelitosis microscópica o clínica cercana al tumor primario o la de metástasis en tránsito entre el primario y los ganglios regionales se incluyó en la 7ª clasificación del TNM de la AJCC como N2c (estadio III)<sup>(130)</sup>.

### 1.9.11 El índice mitótico

El índice mitótico queda definido como el número de mitosis por milímetro cuadrado ( $\text{mm}^2$ )<sup>(152)</sup>, sugiriéndose que un mayor índice mitótico reflejaría la presencia de células con mayor capacidad proliferativa, de crecimiento e invasión de estructuras vasculares, y por lo tanto un predictor de mal pronóstico<sup>(153)</sup>. La *odds ratio* ajustada para supervivencia en pacientes con un índice mitótico de  $0/\text{mm}^2$  fue de 12 veces mejor que para aquellos con índice mitótico mayor de  $6/\text{mm}^2$  en estadio I<sup>(135)</sup>. En el mismo estadio, sólo el 4% de las lesiones que mostraban una baja actividad mitótica recurrían, frente al 24% de aquellas con un elevado índice mitótico<sup>(148)</sup>. El índice mitótico y una edad joven se consideran predictores de positividad del ganglio centinela<sup>(154,155)</sup>. Por todo esto, el papel del índice mitótico como un factor pronóstico independiente es especialmente importante<sup>(156)</sup>, si bien ha sido retirado como variable principal para la subclasificación de las lesiones T1 en la nueva clasificación de la AJCC<sup>(31)</sup>, al comprobarse una mayor correlación con la supervivencia el uso de un punto de

corte, en el índice de Breslow, en 0,8 mm en vez del índice mitótico; en cualquier caso, se recomienda su determinación y registro al mantenerse como un importante factor pronóstico independiente del grosor de la lesión<sup>(31)</sup>.

### 1.9.12 La regresión

Se define la regresión como la sustitución del tejido tumoral por fibrosis, células de melanoma degeneradas, proliferación linfocítica y formación de telangiectasias<sup>(152)</sup>.

La incidencia de regresión llega hasta el 58% en melanomas de 0,75 mm o menores<sup>(157)</sup>. La regresión es un factor pronóstico de supervivencia adverso o de presencia de metastasis en melanomas finos<sup>(125,158)</sup>, si bien ni todos los estudios la asocian con la supervivencia ni en todos la definición del concepto y medida de lo que es la regresión es consistente<sup>(157,159–162)</sup>.

En algunos centros hospitalarios la presencia de regresión se considera como un factor que apoya la indicación de BSGC en melanomas menores de 1 mm<sup>(163)</sup>.

### 1.9.13 Los linfocitos infiltrantes en el tumor

Se considera que los linfocitos que infiltran el tumor (TIL) representan la respuesta inmune a las células del melanoma, midiéndose ésta a través del nivel de TIL presentes en la base de la fase del crecimiento vertical del tumor y categorizada habitualmente como intensa, no intensa o ausente<sup>(164)</sup>. La respuesta con TIL más intensa se encuentra en los melanomas finos<sup>(165)</sup>. Las supervivencias a 5 y 10 años respectivas son del 77 y 55% en melanomas con fase de crecimiento vertical e infiltrado intenso, 53 y 45% para tumor con respuesta no intensa y del 37 y 27% si la respuesta se considera ausente<sup>(165)</sup>.

Antes de que el papel de los TIL pueda ser clarificado hay una necesidad de una definición uniforme de la respuesta del huésped en terminos del tipo y localización del infiltrado, lo que podría aportar datos acerca del uso de la inmunoterapia en estos pacientes<sup>(166,167)</sup>.

#### **1.9.14 Presencia de mutaciones en BRAF**

Las mutaciones en el gen BRAF es la más frecuentemente observada (60%–80%) en el melanoma humano<sup>(168,169)</sup>. Hasta el 80% de estas mutaciones se localizan en el exon 15, generalmente por sustitución de un residuo de aminoácido (habitualmente valina por ácido glutámico -V600E-). Esta mutación genera un aumento de la actividad kinasa y de la señalización a través de la vía MAPK (mitogen-activated protein kinase) mediante la activación del factor de transcripción Brn-3<sup>(170–173)</sup>. Este evento ocurre con una elevada frecuencia no solo en melanoma, sino también en nevus benignos<sup>(174)</sup>. En algunos estudios la presencia de mutación de BRAF se ha asociado a un peor pronóstico<sup>(175)</sup>.

#### **1.9.15 Presencia de metástasis a distancia**

Un estudio comunicó que la supervivencia mediana de 1521 pacientes tratados por melanoma cutáneo con metástasis a distancia era de 7.5 meses<sup>(103)</sup>. El TNM, en su séptima edición, divide el estadio IV o metastásico en 3 grupos en función del órgano afecto: diseminación subcutánea o ganglionar a distancia (M1a), pulmonar (M1b) y resto de localizaciones (M1c), encontrándose diferencias en la mediana de supervivencia entre estos tres grupos de hasta años. Los pacientes con afectación ganglionar a distancia o subcutánea tiene mejor pronóstico que

aqueños con metástasis pulmonares o en otros órganos (porcentajes de supervivencia respectivos a un año de 59%, 57%, y 41%)<sup>(78,130)</sup>. Además de la localización de las metástasis, el intervalo libre de enfermedad antes de la aparición de las metástasis y el estadio de la enfermedad al inicio parecen jugar un papel en el predicción de la supervivencia en la enfermedad metastásica<sup>(176)</sup>.

### **1.9.16 Nivel de lactato deshidrogenasa (LDH)**

El nivel en suero de LDH es uno de los factores pronóstico más importantes en los análisis multivariantes, incluso tras considerar la localización y número de metástasis<sup>(130)</sup>, presentando su elevación una sensibilidad del 79% y una especificidad del 92% en la detección de la progresión en los melanomas en estadio IV<sup>(131,177)</sup>, de tal manera, que modifica el estadio IV en el sentido de que, que independientemente de la localización, un paciente con melanoma metastásico se estadifica como estadio M1c si presenta elevación del nivel sérico de la LDH. Existen otros marcadores pronósticos como S100, actividad inhibitoria de melanoma (MIA) o TA90 pero sus resultados aún no permiten su uso en la práctica habitual<sup>(33)</sup>.

## **1.10 Tratamiento**

### **1.10.1 Tratamiento quirúrgico**

Una vez sospechada clínicamente la presencia de un melanoma debe realizarse una biopsia escisional, recomendándose un margen lateral no mayor de 2 mm para no alterar el drenaje linfático, siendo el margen profundo el limitado por el tejido celular subcutáneo. La biopsia incisional, en la que se obtiene un fragmento

de la lesión, sin extirparla completamente, sólo estaría indicada en lesiones extensas o con una localización anatómica que impidan una adecuada resección sin necesidad de técnicas quirúrgicas agresivas o especiales, como un injerto. Debe ser lo suficientemente profunda para alcanzar el fondo de la lesión y se debe realizar en la zona clínicamente más irregular, más oscura o en la que se aprecie mayor elevación o induración<sup>(46,178)</sup>.

Tras la confirmación histológica, debe realizarse una escisión con márgenes profundos que lleguen a la fascia. Hasta siete estudios randomizados han estudiado los márgenes quirúrgicos en función del grosor según el índice de Breslow del melanoma, llegándose al consenso de obtener unos márgenes de 1 cm para melanomas de hasta 1 mm de grosor, de 1-2 cms para melanomas con un Breslow de 1-2 mm y de 2 cms por encima de un grosor de 2 mm. Los estudios comparando 2 vs 4 cms de margen no otorgaron ningún beneficio a los márgenes más amplios en melanomas de más de 2 mm de grosor. Se disponen de pocos datos para melanomas de más de 4 mm de grosor, si bien se consideran que unos márgenes mayores de 3 cms no son beneficiosos (Tabla 7)<sup>(179-181)</sup>.

La ampliación de márgenes debe realizarse siempre que sea posible en el mismo acto que la BSGC. Las dudas sobre la fiabilidad de la BSGC en los pacientes que ya han sido sometidos a una escisión local amplia del tumor primario, en particular si se han usado grandes colgajos para la reconstrucción, hacen cuestionable las ventajas de la BSGC en estos pacientes, pues no está claro que el drenaje linfático de la piel remanente sea el mismo que el de la piel que había previamente al lado de la lesión inicial<sup>(182)</sup>.

Índice de Breslow (mm)	Márgenes recomendados (cms)
<b>Melanoma <i>in situ</i></b>	0,5
<b>Menos de 1</b>	1
<b>1-2</b>	1-2
<b>Mayor de 2</b>	2

**Tabla 7. Recomendación del margen quirúrgico según el índice de Breslow del melanoma.**

Tras la biopsia y el diagnóstico histopatológico de melanoma, se plantea la realización de una BSGC, indicada en los melanomas con un índice de Breslow mayor de 1 mm; en los pacientes con melanomas con grosor de 0,75-1 mm y algunos factores de riesgo como la ulceración, la edad menor de 40 años, un nivel de Clark IV, la regresión o un índice mitótico elevada puede considerarse la realización de la BSGC, pues algunos estudios<sup>(183)</sup> ha mostrado en estos pacientes hasta un 20% de afectación ganglionar.

La linfadenectomía consiste en la disección anatómica completa de la estación ganglionar afecta y debe realizarse si la BSGC es positiva o los ganglios son clínicamente positivos siempre y cuando el territorio ganglionar lo permita; en ocasiones la linfadenectomía conlleva la extirpación de órganos asociados en aras de la radicalidad, como es el caso de la necesidad de parotidectomía en la afectación de ganglios linfáticos intraparotídeos. En aquellos casos de drenajes a territorios en los que no es posible una adecuada técnica quirúrgica, como en algunos drenajes relacionados con tumores en cabeza y cuello, una opción es la administración de radioterapia sobre el territorio implicado<sup>(178)</sup>.



Como afectación metastásica loco-regionales están las metastasis “en tránsito” y las metástasis ganglionares linfáticas regionales.

Las metástasis linfáticas pueden caracterizarse desde el punto de vista clínico como metástasis satélites (cutáneas-subcutáneas visibles a 2 cm del melanoma primario), o metástasis “*en tránsito*” (cutáneas-subcutáneas regionales identificadas a una distancia mayor de 2 cm del melanoma primario y hasta el territorio correspondiente de drenaje linfático). El corte de 2 cm es consistente con las definiciones de estadificación de AJCC y no tiene relevancia clínica conocida.

Se debe diferenciar entre el concepto de metástasis “*en tránsito*” de la verdadera recurrencia sobre la cicatriz, definida por la presencia en ésta última de la fase de crecimiento *in situ*, radial o ambas. Mientras que la recidiva es subsidiaria de nueva escisión, las metástasis en tránsito, además de su exéresis, debe plantear terapias complementarias, como el uso de la quimioterapia de miembro aislado con hipertermia, entre otras<sup>(46,55,184)</sup>.

En los casos de enfermedad metastásica a distancia, la cirugía podría estar indicada. Estudios retrospectivos demuestran una supervivencia a 5 años del 20-30 tras la resección de metástasis aisladas<sup>(178,180)</sup>.

### 1.10.2 Tratamiento adyuvante

A pesar de un adecuado tratamiento quirúrgico, un porcentaje importante de los pacientes pueden sufrir recaídas, siendo los principales factores pronósticos de la recaída el grosor tumoral, el índice mitótico, la presencia de ulceración y la afectación ganglionar, lo que permite dividir a la enfermedad en<sup>(163)</sup>:

- 1.- Enfermedad de bajo riesgo: Correspondería a los estadios I y IIA (T1-3

sin ulceración y T1-2 con ulceración) en los que no se ha demostrado eficacia de los tratamientos adyuvantes.

2.- Enfermedad de alto riesgo: Corresponde a los estadios IIB-C (T3 con ulceración o T4 ulcerado o no) y III (presencia de afectación ganglionar). Estos pacientes se consideran candidatos a tratamiento adyuvante.

El primer fármaco aprobado en el tratamiento adyuvante de la enfermedad de alto riesgo fue el interferón alfa 2b, a partir de los resultados del ensayo ECOG 1681 en el que los pacientes asignados al brazo de tratamiento con interferón alfa presentaron un beneficio significativo en la supervivencia libre de recaída frente al brazo de observación<sup>(185)</sup> así como en la supervivencia global si bien, éste último beneficio, se pierde en el seguimiento a 12 años<sup>(186)</sup>. Diversos estudios posteriores han evaluado no sólo la eficacia sino también el perfil de seguridad del interferón con respecto a otros fármacos o a diferentes esquemas y dosis; los esquemas alternativos con bajas dosis de interferón alfa durante 18 meses mostraron un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad en los estadios II pero sin beneficio en la supervivencia global<sup>(187)</sup> y al ser evaluado en un contexto global de población de alto riesgo (estadios II y III) la supervivencia libre de enfermedad no solo era inferior al esquema de altas dosis, sino también al brazo de observación<sup>(188)</sup>; los resultados con los esquemas de dosis bajas no se mejoraron añadiendo esquemas de inducción inicial ni prolongado el tiempo de tratamiento.

A raíz de estos resultados conflictivos en cuanto al posible beneficio en la supervivencia global diversos meta-análisis han intentado contestar esta pregunta, confirmándose en algunos<sup>(189)</sup> el beneficio en la supervivencia libre de recaída pero no en la global mientras que otros<sup>(190,191)</sup> demuestran un beneficio

significativo en la supervivencia global. Sin embargo, ninguno ha sido capaz de responder a la pregunta acerca de cuál es el esquema óptimo de tratamiento con interferón y qué subgrupos de pacientes son los que más se benefician.

Actualmente a los pacientes con melanoma de alto riesgo se les debe ofrecer la posibilidad de tratamiento con interferón. Dadas las recientes incorporaciones terapéuticas en el tratamiento del melanoma metastásico, se está a la espera de los datos de ensayos con nuevos fármacos (básicamente inmunoterapia e inhibidores de BRAF y MEK) en situación adyuvante para evaluar de manera definitiva su actividad en estos pacientes. De hecho el uso de ipilimumab en adyuvancia ha sido ya aprobado en Estados Unidos<sup>(192)</sup>.

La radioterapia adyuvante es escasamente utilizada, contemplándose cuando no es posible obtener márgenes de resección adecuados, tanto en lesiones primarias como metastásicas, y en melanomas desmoplásicos por su tendencia a la recurrencia local<sup>(193,194)</sup>. La radioterapia adyuvante puede también considerarse en pacientes con afectación ganglionar y factores de alto riesgo, que varían en función de la localización, como son el número y tamaño de los ganglios afectados o la presencia de extensión extracapsular<sup>(55,195–199)</sup>.

### **1. 10.3 Tratamiento del paciente con satelitosis o metástasis en tránsito**

Los pacientes en estadio III con metástasis en tránsito o satelitosis tienen diferentes alternativas de tratamiento en función del tamaño, localización y número de lesiones. Debe contemplarse la cirugía siempre que no existan metástasis a distancia y se pueda hacer una resección completa (macro y microscópica) de las lesiones.

Para los pacientes en los que la resección no es posible, han progresado a ésta o la rechazan, es planteable la administración intralesional con fármacos (*Talimogene Laherparepvec*, interleukina 2, interferón, Bacilo de Calmette Guérin o rosa de Bengala, entre otros)<sup>(200–208)</sup>, la ablación local con láser, la administración tópica de imiquimod<sup>(209,210)</sup> o la radioterapia, planteable si ni la cirugía ni la perfusión de miembro aislado son posibles.

En el caso de pacientes con múltiples metástasis cutáneas en una extremidad, no quirúrgicas, debe valorarse el uso de la perfusión o infusión de miembro aislado (PMA o IMA), técnicas ambas diseñadas para administrar altas dosis de quimioterapia a una extremidad evitando las toxicidades asociadas a la exposición sistémica a ésta. Es posible, con estas técnicas, la administración de quimioterapia en condiciones de hipertermia, lo que podría aumentar la eficacia de la quimioterapia<sup>(211–213)</sup>.

### **1. 10.4 Tratamiento de la enfermedad metastásica**

El tratamiento del melanoma metastásico está cambiando rápidamente gracias al desarrollo de nuevos agentes que han demostrado ser más eficaces que la quimioterapia tradicional. La primera generación de estos fármacos (terapias dirigidas como vemurafenib y dabrafenib, o inmunoterapia como ipilimumab) demostraron una mejora significativa de las respuestas y la supervivencia con respecto a tratamientos convencionales, tras lo que una serie de ensayos fase II y III utilizando estos agentes han obtenido resultados importantes. Una segunda generación de agentes y regímenes de combinación están ahora disponibles para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico<sup>(200,214–226)</sup>.

### 1. 10.4.1 Inhibidores de puntos de control inmune

El sistema inmune debe ser capaz de identificar y destruir las células malignas en un proceso denominado inmunovigilancia al que, al desarrollarse un tumor, escapan éstas<sup>(227-229)</sup>, proliferando y dando lugar a nuevas células que siguen evadiendo el sistema inmune.

La inmunoterapia pretende estimular la respuesta inmune para revertir los mecanismos de evasión de las células tumorales, por ejemplo, estimulando la activación de los linfocitos T-helper tras la unión a antígenos en la célula presentadora de antígeno. El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) son dos ejemplos de receptores en las células T que al activar el ligando desencadenan una cascada de señalización que inhibe la activación de las células T, limitando la respuesta inmunitaria<sup>(230-232)</sup>. Los anticuerpos contra estos receptores (ipilimumab como antiCTLA-4 y nivolumab o pembrolizumab como antiPD-1) eliminan la inhibición de la activación de las células T, permitiendo la actividad de estos linfocitos sobre la respuesta inmune<sup>(233)</sup>.

#### 1. 10.4.1.1 Ipilimumab

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CTLA-4 que ha mostrado en dos ensayos fase III en pacientes con melanoma estadio IV o III irresecable mejorar las respuestas, la supervivencia libre de progresión y la global con respecto al tratamiento habitual (dacarbacina)<sup>(234,235)</sup>. Pero lo más importante es que el seguimiento prolongado muestra una supervivencia a largo plazo del 20% de los pacientes (SG a 5 años del 18% frente al 9% con dacarbacina)<sup>(236)</sup>; esta

mejoría en resultados no está exenta de unos efectos adversos relacionados con la inmunidad que pueden llegar a ser importantes.

#### **1. 10.4.1.2 Agentes antiPD-1**

A diferencia de los agentes antiCTLA-4 que interfieren en la señalización entre las células T y las células presentadoras de antígenos, los agentes antiPD-1 lo hacen directamente en la interrelación entre las células T y las células tumorales<sup>(225)</sup>.

##### **1. 10.4.1.2.1 Pembrolizumab**

Los ensayos aleatorizados en pacientes con melanoma en estadio III irresecable o IV han mostrado que pembrolizumab en monoterapia, como nivolumab, mejora las respuestas y la supervivencia libre de progresión sobre la quimioterapia o ipilimumab, con menos riesgo además de presentar efectos adversos. Pembrolizumab demuestra también una mejoría en la supervivencia global comparado con ipilimumab<sup>(225)</sup>.

##### **1. 10.4.1.2.2 Nivolumab**

Dos ensayos fase III han demostrado la eficacia de nivolumab (más respuesta y mayor supervivencia libre de progresión y global que con quimioterapia) en pacientes en primera línea de tratamiento con melanoma metastásico en estadio III irresecable o IV; además el porcentaje de efectos adversos grado 3-4 fue menor con nivolumab que con quimioterapia<sup>(221)</sup>; la comparación de nivolumab con ipilimumab mostró, para nivolumab, una mejoría de las respuestas y de la supervivencia libre de progresión, con menor toxicidad<sup>(217)</sup>.

### 1. 10.4.1.2.3 Tratamiento combinado antiCTLA-4 y antiPD-1

Dos ensayos aleatorizados<sup>(217,224)</sup> han demostrado que la combinación de ipilimumab y de nivolumab aumenta las respuestas y la supervivencia libre de progresión comparada con el tratamiento con ipilimumab en monoterapia en pacientes en primera línea de tratamiento por melanoma estadio III no resecable o IV, a expensas de una mayor toxicidad.

### 1. 10.4.2 Terapias diana

Hasta un 50% de los pacientes con melanoma cutáneo metastásico presentan una mutación activadora de BRAF, una kinasa de señalización intracelular en la vía MAPK<sup>(237)</sup>. La mayoría de las mutaciones activadoras de BRAF en melanomas ocurren en el residuo V600, generalmente en V600E, si bien existen diversas mutaciones como la V600K, entre otras<sup>(237,238)</sup>. La inhibición de BRAF ha demostrado tener actividad clínica en estos pacientes. La inhibición de MEK, una molécula de señalización por debajo de BRAF en la vía MAPK, potencia esta actividad, de tal manera que actualmente se considera obligatorio la determinación del estado de BRAF para la elección del tratamiento, siendo necesaria la presencia de mutación de BRAF V-600 para el uso de inhibidores de BRAF y de MEK. En los pacientes en primera línea de tratamiento con mutación de BRAF y en estadio IIIC irresecable o IV hasta tres ensayos fase III han demostrado que la combinación de un inhibidor de BRAF con un inhibidor de MEK es más activa que el uso en monoterapia de un inhibidor de BRAF<sup>(218,219,222)</sup>, con unas respuestas objetivas obtenidas en aproximadamente dos tercios de los pacientes, un tiempo de supervivencia libre de progresión de hasta 12 meses y una supervivencia

global que supera los dos años. El uso en monoterapia de un inhibidor de BRAF sólo debe contemplarse si no es posible usar la combinación con un inhibidor de MEK<sup>(239,240)</sup> obteniéndose un 50% de respuestas, unos 6-8 meses de tiempo a la progresión y una mediana de supervivencia global de 16-18 meses. Trametinib (un inhibidor de MEK), como agente único es más activo que la dacarbacina, pero menos eficaz que los inhibidores de BRAF.

Los inhibidores de BRAF son también activos en pacientes con metástasis cerebrales, con unas respuestas del 30-39% y una supervivencia global de 8 meses<sup>(241)</sup>, no recomendándose su uso concomitante con radioterapia por el aumento de toxicidad observado<sup>(242)</sup>.

La inmunoterapia no ha sido comparada directamente con las terapias dirigidas en los pacientes con melanoma avanzado, si bien los ensayos demuestran que la actividad de la inmunoterapia no se ve afectada por el estado de mutación de BRAF<sup>(243)</sup>.

Diversos resultados de pacientes aislados y de un ensayo fase II con un inhibidor de Kit (imatinib) sugieren respuestas en algunos pacientes (10-20%) con melanoma con mutación de Kit, más frecuente en melanomas acrales y de mucosas<sup>(244)</sup>.

### **1.11 Seguimiento**

El objetivo del seguimiento en los pacientes diagnosticados de melanoma es doble pues pretende tanto un diagnóstico precoz de la recurrencia, a través de las exploraciones y pruebas complementarias adaptadas a la historia natural del proceso, como de un segundo melanoma, si bien no existen unas



recomendaciones uniformes ni en cuanto a qué pruebas hacer ni al tiempo que se debe mantener a un paciente en seguimiento. El seguimiento debiera estar justificado por la existencia de opciones eficaces de tratamiento a la recaída, si bien ningún estudio ha demostrado que la realización de seguimientos periódicos a los pacientes incrementa la supervivencia<sup>(35,55,245)</sup>. En estadio I-III las recurrencias ocurren en su mayoría (47%) en el primer año tras el diagnóstico y el 80% de las recaídas aparecen en los tres primeros años; si bien las recaídas tardías están bien documentadas en los pacientes con melanoma, menos del 5% de las recaídas ocurren después de los 10 años. El desarrollo de un segundo melanoma ocurre hasta en el 8-10% de los pacientes con melanoma cutáneo, desarrollándose la mayoría en los dos primeros años tras el diagnóstico del inicial, sin embargo la aparición de segundos melanomas incluso tras 30 años del primario, sugiere la conveniencia de un examen dermatológico prolongado<sup>(163)</sup>. Así que una recomendación general podría ser un control durante un mínimo de 5 años en los estadios 0 o IA y de 10 años para el resto de los estadios. Los pacientes con melanoma, independientemente del estadio, y antecedentes familiares de melanoma se deberían controlar de por vida por el riesgo de aparición de un segundo melanoma<sup>(34,246)</sup>.

La autoexploración es un componente esencial del seguimiento, debiéndose instruir a los pacientes para ello, lo que puede llevar a una detección precoz bien de una recaída, bien de un segundo melanoma. La exploración física en los estadios I-III ha demostrado ser el procedimiento más eficaz en la detección precoz del melanoma<sup>(247)</sup> y debe realizarse a todos los pacientes durante el seguimiento. Recientemente se ha demostrado el beneficio económico de la

vigilancia dermatológica en pacientes de alto riesgo<sup>(248)</sup>, sin haberse demostrado la eficacia de los análisis rutinarios de sangre en la detección de la recurrencia<sup>(249,250)</sup>.

De particular importancia es la detección precoz de las metástasis ganglionares locorregionales, siendo la ecografía de estas áreas la técnica más sensible y específica y de especial importancia si la exploración física es dudosa<sup>(34,51,52,251)</sup>.

No es posible establecer unas recomendaciones generales en cuanto a las técnicas de imagen a utilizar en el seguimiento, dado que no hay estudios que determinen cuál es el impacto de una detección precoz de una recurrencia en la supervivencia global con los tratamientos actuales, por lo que se sugiere que los seguimientos se individualicen en función del riesgo de recaída<sup>(163)</sup>. En la Tabla 8 se muestra las recomendaciones sobre el seguimiento utilizadas en la CARM<sup>(252)</sup>.

R E C O M E N D A C I O N E S	Estadio	EF	Ecografía partes blandas y ganglionar	Análisis*	Rx de tórax	Ecografía abdominal	Otras
	0	RB: anual RI: 6 m RA: 3-4 m	No procede				
IA	6-12 m x 5 a → anual						
IB	c/3-6 m x 3 a	c/6 m x 3 a →	c/ 6 m x 3 a →	c/ 6 m x 3 a →	c/ 6 m x 3 a →	No procede	
IIA	6-12 m x 2 → anual	anual x 2 a	anual x 2 a	anual x 2 a	anual 2 a		
IIB-IIC	c/3-6 m x 5 a → c/ 6 m	c/ 3-6 m x 5 a →	c/ 3-6 m x 5 a	c/ 3-6 m x 5 a →	c/ 3-6 m x 5 a →	TC o PET-TC +/-RMN cerebral s/e	
III	x 5 a → anual	anual x 10 a	→ anual	anual x 10 a	anual x 10 a		
IV	EF y pruebas complementarias según guías, tratamientos y comité						

**Tabla 8. Recomendaciones de seguimiento en función del estadio. Referencia<sup>(252)</sup>.** Abreviaturas: a: años; c/: cada; EF: Exploración física; m: meses; RB: Riesgo bajo; RI: Riesgo intermedio; RA: Riesgo alto. x: por; →: posteriormente; s/e: según evolución.



## 2. Biopsia selectiva del ganglio centinela

---



## 2. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

### 2.1 Introducción

La biopsia de una lesión sospechosa seguida de una adecuada valoración histológica proporciona no sólo el diagnóstico definitivo sino también la información esencial sobre el tumor primario, definiendo el estadio y prediciendo el riesgo de metástasis ocultas en ganglios regionales, al proporcionar datos como el grosor, la presencia de ulceración y el índice mitótico, y permitiendo elaborar unas recomendaciones terapéuticas<sup>(30)</sup>.

La técnica de la linfogramografía prequirúrgica (LP) y de la BSGC fue propuesta inicialmente por Morton y colaboradores en los 80 como un procedimiento mínimamente invasor para la identificación de pacientes con melanoma en estadio clínico I y II y enfermedad microscópica oculta<sup>(253,254)</sup>. El racional de la BSGC se basa en el concepto de que las diferentes regiones de la piel tienen unos patrones específicos de drenaje linfático a los ganglios regionales y por tanto, para una región dérmica determinada, hay al menos un ganglio específico en el drenaje linfático regional al que primero drenan los linfáticos cutáneos aferentes, siendo este ganglio la localización más frecuente de la primera metástasis, por lo que es llamado centinela, de tal manera que si la BSGC es negativa es improbable que en los restantes ganglios en el drenaje de la linfogramografía se presente la enfermedad<sup>(254,255)</sup>.

## 2.2 Evidencia clínica

La BSGC pretende identificar a aquellos pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente negativa que en realidad presentan metástasis ganglionares; teóricamente en estos pacientes se mejorarían los resultados al prevenir el desarrollo de las metástasis ganglionares. El objetivo de la biopsia de ganglio centinela incluye pues una estadificación ganglionar más precisa, una mejora del control de la enfermedad a nivel regional y un aumento de la supervivencia. Además, permitiría discriminar a quien se le ofrece el uso de tratamiento adyuvante, lo que debería influir también en los resultados a largo plazo.

La seguridad de la evaluación ganglionar mediante la BSGC se ha determinado, presentando un 5% de resultados falsos negativos tras la realización de una linfadenectomía completa en el momento de llevar a cabo la BSGC<sup>(253-256)</sup>, porcentaje corroborado por las tasas de recurrencias observadas en una región ganglionar (3-6%) tras una BSGC negativa<sup>(44,108,257)</sup>.

La BSGC permite pues una mejor estadificación de lo que lo hace la evaluación clínica sola sin la necesidad de una disección ganglionar completa.

Se ha evaluado también la eficacia del control regional de la enfermedad a partir de los resultados de la BSGC, con un 2-10% de recaídas en un área de drenaje ganglionar regional tras una linfadenectomía realizada a raíz de una BSGC positiva<sup>(257,258)</sup>, siendo del 20-50% tras una linfadenectomía realizada por enfermedad clínicamente palpable<sup>(199,259)</sup>.

El único ensayo aleatorizado realizado hasta la fecha para evaluar el potencial beneficio en la supervivencia es el “*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*



(MSLT I)” en el que 1269 pacientes con melanoma primario de al menos 1 mm de espesor se randomizaron a BSGC (y linfadenectomía si ésta era positiva) u observación ganglionar (y linfadenectomía si posteriormente se desarrollaba clínicamente una recurrencia local). En un análisis interino no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre el grupo de observación y el de BSGC en cuanto a la supervivencia específica por melanoma a 5 años (86,6% vs 87,1%; hazard ratio, 0,92; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,67-1,25;  $p=0,58$ )<sup>(44)</sup>. Sin embargo, en un análisis preespecificado, se valoró esta supervivencia en los pacientes del grupo de observación que desarrollaron recaída ganglionar (y que por tanto se sometieron posteriormente a una linfadenectomía) presentando una supervivencia específica por melanoma a 5 años significativamente peor que aquellos con BSGC positiva y sometidos por tanto a una linfadenectomía “precoz” (52,4% vs 72,3%; hazard ratio, 0,51; IC95%: 0,32-0,81;  $p=0,007$ ). Esta comparación se acepta como válida al asumir que todas las micrometástasis presentes en la BSGC habrían progresado a enfermedad clínica si no se hubiesen tratado<sup>(260,261)</sup>.

El análisis final del estudio MSLT-I se publicó en 2014<sup>(45)</sup> sin encontrarse diferencias significativas relacionada con el tratamiento en la supervivencia específica por melanoma a 10 años en la población total del estudio. La media de la supervivencia libre de enfermedad a 10 años mejoró de manera significativa en el grupo en el que se realizó BSGC frente al grupo de comparación en los pacientes con melanomas intermedios definidos como los melanomas de 1,20 a 3,5 mm ( $71,3\pm 1,8\%$  vs  $64,7\pm 2,3\%$ ; hazard ratio para recurrencia o metástasis de 0,76;  $p=0,01$ ) y para aquellos con melanomas gruesos, definidos como aquellos

con más de 3,50 mm ( $50,7\pm 4,0\%$  vs  $40,5\pm 4,7\%$ ; hazard ratio de 0,70;  $p=0,03$ ). Para los pacientes con melanomas de espesor intermedio la supervivencia específica por melanoma a 10 años fue del  $62,1\pm 4,8\%$  si presentaban metástasis frente a  $85,1\pm 1,5\%$  si no la presentaban (hazard ratio de muerte por melanoma de 3,09;  $p < 0,001$ ); entre pacientes con melanomas gruesos los porcentajes respectivos fueron de  $48,0\pm 7,0\%$  y  $64,6\pm 4,9\%$  (hazard ratio de 1,75;  $p=0,03$ ). El manejo de los pacientes mediante la BSGC mejoró la supervivencia libre de enfermedad a distancia a 10 años (hazard ratio para metástasis a distancia de 0,62;  $p=0,02$ ) y la supervivencia específica por melanoma (hazard ratio de fallecer por melanoma de 0,56;  $p=0,006$ ) en los pacientes con melanoma de espesor intermedio y afectación ganglionar.

Los autores concluyen que la estadificación mediante la BSGC de los melanomas de espesor intermedio o grueso proporciona una importante información pronóstica e identifica a los pacientes con afectación ganglionar que podrían beneficiarse de una linfadenectomía de inicio. El manejo de los pacientes basado en la BSGC prolonga la supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes y la supervivencia libre de enfermedad a distancia, así como la supervivencia específica por melanoma en los pacientes con afectación ganglionar en melanomas de espesor intermedio.

Actualmente el grupo de Morton está llevando a cabo otro gran ensayo en melanoma, el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II* (MSLT II; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297895>) que pretende, teniendo en cuenta que hasta en un 80% de los pacientes con BSGC positiva la linfadenectomía no evidencia enfermedad y la morbilidad asociada a la propia linfadenectomía,

determinar el potencial beneficio de la linfadenectomía en los pacientes con BSGC positiva, esperándose sus resultados para 2022.

### 2.3 Uso clínico

La recomendación de realizar una BSGC se basa en el riesgo de que existan metástasis ganglionares regionales ocultas siendo el grosor tumoral y la ulceración factores predictores independientes de afectación del ganglio centinela<sup>(262,263)</sup>, así como un elevado índice mitótico y la invasión linfovascular<sup>(154,264–267)</sup>. En líneas generales se considera que los pacientes con melanoma cutáneo candidatos a la realización de una BSGC son aquellos con un tumor de al menos 1 mm de espesor o, si el espesor es menor de 1 mm, cuando presentan características de mal pronóstico como la ulceración, un índice mitótico elevado ( $\geq 1$  mitosis por milímetro cuadrado), la invasión linfovascular, un nivel de Clark IV o superior o un margen profundo positivo en la biopsia. En varios centros, además, se considera individualmente la realización de BSGC si la lesión presenta algún tipo de regresión<sup>(159,160,268)</sup>.

Evidentemente la afectación ganglionar regional hace innecesaria la BSGC; la sospecha clínica debe excluirse mediante ecografía y punción para examen histológico antes de realizarla.

Técnicamente se utiliza la inyección de un trazador isotópico con 99mTecnecio, asociado o no a un colorante vital, para determinar mediante gammagrafía preoperatoria el o los drenajes linfáticos desde el tumor primario<sup>(269)</sup> y, posteriormente, de forma intraoperatoria detectar el ganglio (o los ganglios) que presenta actividad al recibir el citado trazador (y tinción azul si se ha usado

colorante vital)<sup>(46)</sup>. La gammagrafía preoperatoria facilita la planificación quirúrgica, dado que algunas localizaciones como el tronco y la región de cabeza y cuello, pueden presentar diversas áreas de drenaje linfático. En estas localizaciones, el uso de SPCT-CT (single-photon-emission computed tomography) mejora la localización prequirúrgica del ganglio centinela<sup>(270)</sup>.

Tanto el radiotrazador como el colorante vital (habitualmente azul de isosulfán) se inyectan intradérmicamente alrededor del lugar de la biopsia previa del melanoma primario o del mismo si no se ha extirpado completamente (biopsia incisional inicial). La localización intraoperatoria del ganglio se realiza habitualmente con una sonda de detección de radiación gamma que detecta la radioactividad emitida desde el radiotrazador acumulado en el ganglio centinela. Se detecta el punto más activo de manera transcutánea y posteriormente se realiza una incisión sobre dicha área. Mediante disección guiada por la sonda se localiza y biopsia el ganglio centinela, facilitada por la eventual tinción del ganglio centinela por el colorante en caso de usarse éste.

El examen microscópico detallado del ganglio(s) centinela(s) se realiza habitualmente mediante el uso de tinciones de hematoxilina y eosina en las diferentes secciones y de tinciones de inmunohistoquímica de cada ganglio<sup>(271)</sup>. Si bien la forma más adecuada de realizar las secciones y las tinciones no se ha determinado, hay un consenso general de que la evaluación del ganglio centinela de manera inmediata (intraoperatoria) en secciones congeladas no se recomienda al ser menos sensible que el examen en tejido fijado con formalina<sup>(272)</sup>.

En el centro donde se ha realizado la investigación se siguen las siguientes recomendaciones<sup>(273)</sup>:

Para el estudio macroscópico se recomienda la realización de cortes perpendiculares al eje mayor del ganglio cada 2 mm, incluyéndose el mayor número posible de fragmentos en un mismo bloque. Los ganglios menores de 5 mm pueden incluirse sin seccionar.

Para el estudio microscópico se recomienda la realización de cortes seriados cada 250 micras hasta agotar la muestra; en cada uno de estos niveles se recogen 5 laminillas para las tinciones con hematoxilina-eosina, HMB-45 y Melan-A, quedando dos cortes sin teñir por si se precisaran otras tinciones o repetir alguna de las anteriores.

La sola presencia de escasas células de melanoma identificadas bien con hematoxilina-eosina o mediante inmunohistoquímica, son diagnósticas. Se recomienda que el informe incluya el número de ganglios afectados del total remitido, así como la “carga tumoral” (midiendo el tamaño del mayor depósito tumoral en mm) y la localización de la metástasis (subcapsular o intraparenquimatosa o extracapsular).

Si la BSGC es negativa, no es necesario realizar más intervenciones, salvo la mencionada ampliación de márgenes. En los pacientes con una BSGC positiva, se debe completar el tratamiento con una linfadenectomía, que si bien proporciona un control prolongado del drenaje regional, su efecto sobre la supervivencia específica por melanoma es controvertido<sup>(44,274)</sup>. El conocimiento del estadio ganglionar puede suponer un cambio en las opciones del tratamiento, pues la

adyuvancia con interferón está indicada en estos pacientes y en un subgrupo de pacientes con ganglio centinela negativo<sup>(185)</sup>.

#### **2.4. Efectos secundarios de la BSGC**

La cirugía sobre el drenaje ganglionar no está exenta de complicaciones y efectos adversos como las derivadas de la herida quirúrgica (infección, dehiscencia, formación de seromas o de hematomas), o las complicaciones regionales (linfedema, tromboflebitis, dolor, entumecimiento o limitación del movimiento), siendo menos frecuente en la BSGC que en la linfadenectomía: 10,1 vs 37,2% de complicaciones en el ensayo MSLT I<sup>(275)</sup> y 4,6 vs 23,2% en el Sunbelt Melanoma Trial<sup>(276)</sup>; además en el MSLT I, hubo menor incidencia de linfedema y una estancia hospitalaria más corta en los pacientes en los que se realizó linfadenectomía inmediata (tras BSGC positiva) que en los que se realizó de manera diferida (tras recaída ganglionar)<sup>(277)</sup>.

#### **2.5 Controversias**

Existe cierta controversia sobre el papel de la BSGC en pacientes con melanomas gruesos, de más de 4 mm, por el elevado riesgo de estos pacientes de desarrollar metástasis a distancia tras el tratamiento del tumor primario; sin embargo, el estado ganglionar sigue siendo el factor predictor de supervivencia independiente más importante, incluso en estos pacientes<sup>(105,278,279)</sup>.

Por otro lado siguen existiendo algunos pacientes con melanoma finos (<1 mm) y riesgo elevado de afectación ganglionar en los que no está claro si realizar o no BSGC; en estos pacientes ciertas características del tumor, como la presencia de

ulceración, el nivel de Clark (IV o V), la presencia de 1 o más mitosis por milímetro cuadrado, un grosor de al menos 0,75 mm, la edad, la invasión linfovascular o la presencia de regresión, son algunos de los factores usados como criterios que apoyan la realización de la BSGC<sup>(158–160,280)</sup>.

Hasta un 85% de los pacientes que se someten a una linfadenectomía tras una BSGC positiva no presentan más afectación ganglionar<sup>(281)</sup>, quedando pues por contestar en qué pacientes podría ser evitable esta linfadenectomía, proponiéndose diversos criterios de selección (como el tamaño de las metástasis del ganglio centinela o el grosor del tumor primario)<sup>(281,282)</sup> sin que se haya podido establecer unas recomendaciones acerca de en qué pacientes podría obviarse esta linfadenectomía, que quizá se contesten con los resultados del MSLT II (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297895>).

Tampoco está bien definido el papel de la ecografía del área de drenaje ganglionar con punción-aspiración con aguja fina (PAAF) como una alternativa a la BSGC existiendo diversos estudios con resultados contradictorios<sup>(283–285)</sup>.

## 2.6 Recomendaciones

Actualmente la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) considera que se debe proponer una BSGC a aquellos pacientes con melanomas de 1 mm de Breslow y a aquellos con melanomas con un Breslow entre 0,75 y 1 mm en el que se asocie algún factor de riesgo como la ulceración, una edad menor de 40 años, un nivel de Clark IV, la presencia de regresión o un índice mitótico elevado<sup>(163)</sup>. Tras una BSGC positiva debe realizarse una linfadenectomía completa.





### 3. Hipótesis y objetivos

---



### 3.1 Justificación

Recientemente se han desarrollado grandes avances en el tratamiento del melanoma metastásico, derivados principalmente de una mejor comprensión de las vías moleculares que regulan la señalización intracelular que controla los mecanismos de proliferación y diferenciación celular<sup>(239,286)</sup>, pese a lo cual no se han mejorado aún los resultados en el tratamiento adyuvante del melanoma.

La situación de adyuvancia queda definida cuando la enfermedad ha sido totalmente erradicada, generalmente con cirugía, al menos de manera macroscópica. En estos pacientes, la posibilidad de recaída es real y va a depender de numerosos factores. La instauración de un tratamiento con la intención de disminuir al máximo las posibilidades de recaída es lo que en oncología médica se denomina un tratamiento adyuvante. Para ello debe considerarse el escenario de una enfermedad con elevadas posibilidades de recurrencia y, además, disponer de fármacos eficaces que hayan demostrado en estudios adecuadamente realizados que su administración tras la exéresis del melanoma mejora los resultados sobre aquellos pacientes a los que no se les administra, entendiéndose por “mejoría del resultado” principalmente, si bien no únicamente, la supervivencia.

Hoy por hoy el único tratamiento adyuvante reconocido como eficaz en melanoma es el IFN alfa 2b cuando se utiliza en un esquema de altas dosis<sup>(185,186,190)</sup> en pacientes con enfermedad bien en estadio II con lesión ulcerada o espesor mayor de 4 mm, bien en estadio III, es decir con afectación ganglionar, si bien sus

resultados han sido y son motivo de acaloradas discusiones científicas y su administración no es una pauta extendida ni habitual.

La mayoría de los pacientes con melanoma clínicamente localizado de grosor intermedio se pueden considerar curados con la resección del tumor, pero hasta un 15-20% de éstos desarrollan metástasis ganglionares regionales<sup>(30)</sup>. Dado que las metástasis ganglionares son el factor pronóstico más importante en los pacientes en estadios iniciales con melanoma, se ha invocado a la linfadenectomía como técnica para mejorar la estadificación y, posiblemente, la supervivencia. Sin embargo si bien la linfadenectomía podría ser beneficiosa en una minoría de pacientes con metástasis ganglionares ocultas, genera complicaciones y no ha demostrado mejoría de la supervivencia global, existiendo además evidentes dificultades en la definición de los territorios ganglionares dependiendo de la localización anatómica del melanoma<sup>(78,280,287-289)</sup>.

En la situación de adyuvancia el principal cambio referido a la estadificación surgió hace años con la descripción por parte de Morton y colaboradores de la técnica de la BSGC<sup>(253)</sup>. Este procedimiento se ha extendido hasta convertirse en práctica clínica habitual de tal modo que, hoy día, no debería abordarse el manejo de ningún paciente con melanoma no metastásico sin tener en cuenta esta técnica<sup>(44,290)</sup>.

Si bien los estudios iniciales con la BSGC se hicieron comparando la evolución de pacientes a los que se les hizo o no ésta, poco se sabe de cómo ha cambiado esta práctica en el manejo de los pacientes, en aspectos como el impacto de la BSGC

en la decisión en cuanto al tratamiento a realizar y en el pronóstico final de los pacientes. Es preciso pues el desarrollo de estudios que nos indiquen si la realización de la BSGC implica un cambio en el enfoque terapéutico de estos pacientes.

Esto sería especialmente interesante en los pacientes donde la BSGC aporta una información que puede modificar la actitud: los casos con ganglios clínicamente negativos, con riesgo intermedio de progresión y, por tanto subsidiarios de tratamiento sistémico si se evidencia extensión ganglionar.

De otro lado estarían los casos con estadios II con lesión ulcerada o espesor mayor de 4 mm y los pacientes en estadio III por metástasis en tránsito o por satelitosis a los que, teóricamente, se les debe ofrecer tratamiento con interferón independientemente de la afectación ganglionar o no, por lo que la BSGC podría cambiar el estadio, pero no la indicación de recibir tratamiento.

En este sentido debe tenerse en cuenta que no a todos los pacientes con teórica indicación de recibir tratamiento adyuvante se les ofrece éste (por práctica habitual en su centro, por edad, comorbilidades, experiencia del oncólogo que asume el tratamiento, etc).

Así, si el hecho de detectar mediante la BSGC la presencia de metástasis ocultas ganglionares modifica la propuesta terapéutica, y ésta disminuye la posibilidad de recaída o de fallecer por melanoma, parece conveniente estudiar, en una serie con suficiente seguimiento, si la modificación de la propuesta de tratamiento a raíz de

los resultados de la BSGC implica una modificación en la actitud y el pronóstico de los pacientes, ya sea como supervivencia global o libre de recaída.

## **3.2 HIPÓTESIS**

### 3. 2. 1 Hipótesis principal

- La positividad de la BSGC se asocia a tratamiento adyuvante con IFN.

### 3. 2. 2 Hipótesis secundaria

- En los pacientes en los que hay un cambio de propuesta terapéutica por el resultado de la BSGC se mejora el pronóstico, ya sea como supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global o supervivencia específica por melanoma.





### 3.3 OBJETIVOS

- Conocer las variables que se relacionan con la realización de la BSGC en la práctica clínica en pacientes con melanoma cutáneo.
- Conocer si la positividad de la BSGC, con el cambio de estadificación que implica ésta y por tanto de propuesta terapéutica, determina que los pacientes sean tratados en adyuvancia con interferón.
- Conocer si en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con interferón debido al resultado de la BSGC se mejora el pronóstico, ya sea como supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global o supervivencia específica por melanoma, con respecto a los pacientes que no reciben interferón tras la biopsia selectiva del ganglio centinela.
- Definir las características de los pacientes que recaen y de la recaída dependiendo de si se realiza o no la BSGC.



## 4. Material y métodos

---



---

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4. 1 Población de referencia y de estudio

La Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario de Cartagena (incluye los Hospitales Generales Universitarios “Santa María del Rosell” y “Santa Lucía”) atiende a la población con patología oncológica del área II de salud de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM) y es referencia para los pacientes con esta patología para el área VIII, representada en el Hospital General Universitario “Los Arcos del Mar Menor” (HGULAMM). La población de ambas áreas de salud es de aproximadamente 394.000 habitantes<sup>(291)</sup>. Esta Sección inicia su actividad en 1998 en el Hospital General Universitario “Santa María del Rosell” y, en 2002, con la contratación de un segundo oncólogo, se asume la totalidad de la patología. Ubicada posteriormente en el Hospital Naval del Mediterráneo (denominado finalmente “Hospital General Básico de la Defensa – HGB- en Cartagena”) y más tarde en el Hospital General Universitario “Santa Lucía” (HGUSL) no ha modificado en estos tiempos las áreas sanitarias de atención. Desde el 2011 se aborda en el HGUSL de forma integral (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) la patología oncológica relacionada con los melanomas, salvo el diagnóstico y la realización de la BSGC de los pacientes del área VIII que es realizada por el HGUAMM. Previamente la radioterapia se realizaba en el Instituto Oncológico del Sureste y la BSGC en el Hospital General Universitario “Virgen de la Arrixaca”, tanto para los pacientes del área II como del área VIII. A partir de enero de 2008 se empieza en el área II de salud a realizar la

BSGC. La muestra comprende los casos observados y que presentaran al menos el 80% de los datos desde el primer registro localizado (02/09/96).

La población de estudio fue aquella que, con diagnóstico de melanoma cutáneo, cumplió los siguientes criterios de selección:

#### **4. 1. 1 Criterios de inclusión**

Debían de cumplirse todos:

Pacientes con melanoma cutáneo en las áreas II y VIII de salud de la CARM, así como los pacientes pertenecientes a otros servicios de salud (ISFAS o MUFACE entre otros) o de otras áreas (pacientes en ensayo), diagnosticados y tratados en los centros y de los que se tuvo acceso a sus historiales clínicos.

Pacientes sin afectación ganglionar ni metastásica de inicio.

Pacientes con un solo melanoma.

Pacientes con al menos dos años de evolución desde el diagnóstico de melanoma o la realización de la BSGC, salvo evento como recaída local o a distancia.

#### **4. 1. 2 Criterios de exclusión**

Considerado como tal cualquiera de ellos:

Pacientes con melanoma no cutáneo.

Pacientes con melanoma y evidencia de afectación ganglionar inicial o de metástasis a distancia desde el inicio.

Pacientes que recibieran quimioterapia o inmunoterapia previa.

Pacientes con tratamiento ganglionar de inicio.

Pacientes con dos o más melanomas.

Pacientes con melanomas *in situ*, salvo que progresen en su evolución.

Pacientes en los que no se dispusiera de datos imprescindibles para la estadificación o la indicación de la realización de la BSGC (como son el número de mitosis/mm<sup>2</sup> o el índice de Breslow). Se excluyeron también a aquellos pacientes en los que no se disponía del dato de realización o no de la BSGC.

Pacientes en los que no fuera posible recabar información en, al menos, el 80% de las variables consideradas.

Pacientes con menos de dos años de seguimiento, salvo evento como recaída local o a distancia.

#### **4. 2 Periodo preespecificado de estudio**

No ha habido un periodo preespecificado de referencia del estudio.

#### **4. 3 Diseño del estudio**

##### **4. 3. 1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional de cohortes, no intervencionista, con un diseño analítico longitudinal con carácter ambidireccional, puesto que se recogieron datos retrospectiva y prospectivamente. Se pretendió analizar las variables relacionadas con la realización de la BSGC, con el cambio de estadio y de propuesta de tratamiento, de pronóstico y de características de las recaídas, en los pacientes con melanoma cutáneo a los que se les realizó la BSGC respecto a la cohorte de pacientes con melanoma cutáneo a los que no se les realizó ésta.

#### **4. 3. 2 Fuentes de datos**

Los datos de ambas cohortes se extrajeron del acceso a las bases de datos de los Servicios de Anatomía Patológica de los dos hospitales, obteniendo el número de historia clínica (NHC) de los pacientes con diagnóstico de melanoma. El Servicio de Anatomía Patológica (SAP) dispone de al menos 3 bases de datos distintas:

- la propia del SAP en la que se manejan la inmensa mayoría de los pacientes en la actualidad.
- la correspondiente a la actividad realizada en colaboración con el Hospital General Básico de la Defensa en Cartagena, ya en desuso pero accesible.
- y una base de datos interna en la que se recogen pacientes que proceden de Atención Primaria u otros circuitos (también accesible).

Posteriormente se revisó la historia clínica de archivo y la informatizada (Selene v5.3.2, ©UTE Siemens).

La recogida de datos de los pacientes procedentes de otros sistemas de salud se realizó mediante los informes correspondientes aportados por estos.

Se obtuvieron también datos a través de las consultas externas del Servicio de Dermatología y de la Sección de Oncología Médica al detectar la presencia de un paciente no incluido a través de las bases de datos.

En caso de necesidad se solicitó al patólogo responsable la revisión de los informes de las biopsias (inicial y del ganglio centinela).



### 4. 3. 3 Tamaño muestral y tipo de muestreo

Dado el diseño del estudio la muestra corresponde a la población asistida en los centros especificados previamente.

En cuanto a la selección de sujetos, se incluyeron todos los que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, de forma consecutiva, sin aplicar ningún procedimiento de muestreo.

Respecto a la asignación a grupos se asignaron las cohortes según se realizara o no la BSGC teniendo en cuenta que el grupo en los que no se realizó está formado en su mayor parte, pero no de manera exclusiva, por pacientes antes del inicio de la BSGC como práctica habitual (empieza a realizarse en 2008, pero no se realiza de manera rutinaria hasta 2010).

## 4. 4 Variables

### 4. 4. 1 Variables clínico-epidemiológicas

- **Año de diagnóstico:** año del diagnóstico expresado en el informe anatomopatológico.
- **Edad:** edad del paciente en el momento del diagnóstico, expresada en años.
- **Género:** sexo del paciente.
- **Localización:** situación anatómica correspondiente al melanoma cutáneo primario, registrada y agrupada como cabeza y cuello, extremidades superiores, extremidades inferiores, tronco o no disponible.

#### 4. 4. 2 Variables histopatológicas

- **Tipos de melanoma:** diferenciando, según las definiciones ya expuestas en la introducción, entre melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma léntigo maligno, melanoma acral y otros melanomas (desmoplásico, dérmico primario, spitzoide, nevoide,..) o melanoma no especificado.
- **Tamaño de la lesión:** se recoge el diámetro mayor de la lesión primaria, expresado en mm.
- **Índice de Breslow:** de la lesión primaria expresado en mm. La profundidad de Breslow se determina usando un micrómetro ocular en un ángulo recto a la piel para medir directamente la profundidad a la que las células tumorales han invadido ésta y se mide desde la capa granular de la epidermis (en el caso de un melanoma ulcerado, desde la base de la úlcera) hasta el punto más profundo de la invasión tumoral<sup>(292)</sup>.
- **Nivel de Clark:** expresado según el nivel (de I a V) o como no disponible (Tabla 6)<sup>(138)</sup>.
- **Ulceración:** expresada como no disponible, ausente o presente. La ulceración del melanoma se define histológicamente como la ausencia de una epidermis intacta que recubra una porción significativa del tumor primario<sup>(136)</sup>.
- **Regresión:** expresada como no disponible, ausente o presente. Se define la regresión como la sustitución del tejido tumoral por fibrosis, células de melanoma degeneradas, proliferación linfocítica y formación de telangiectasias<sup>(152)</sup>.
- **Infiltrado inflamatorio:** expresado como no disponible, ausente, no intenso e intenso. Se considera que representa la respuesta inmune a las células del melanoma, midiéndose ésta a través del nivel de infiltrado inflamatorio presente en

---

la base de la fase del crecimiento vertical del tumor y categorizada habitualmente como intensa, no intensa o ausente<sup>(138,293)</sup>.

**Infiltrado ausente:** No hay linfocitos presentes, o éstos no infiltran el tumor en absoluto.

**Infiltrado no intenso:** Los linfocitos infiltran el melanoma sólo focalmente o sin llegar a hacerlo a lo largo de toda la fase de crecimiento vertical.

**Infiltrado intenso:** Los linfocitos infiltran difusamente toda la base de la fase de crecimiento vertical o todo el componente invasivo del melanoma

Los casos se han agrupado, considerando todos los términos hallados en los informes histopatológicos, en función de las categorías descritas.

- **Permeación:** registrada como no disponible, ausente o presente; dentro de esta última categoría se clasifica la permeación como perineural y linfo-vascular en función de la estructura afecta. La invasión linfo-vascular es identificable al microscopio e incluye la invasión vascular, la linfática o ambas, quedando definida como la presencia de células de melanoma en el interior de los vasos sanguíneos (arteriales o venosos), linfáticos o ambos (invasión linfovascular); la permeación o invasión perineural es la disposición de células malignas alrededor de estructuras nerviosas<sup>(149)</sup>. La heterogeneidad de los resultados obtenidos obliga a realizar la siguiente agrupación: Presente de alguna manera (incluye vascular, perineural, linfática o sus combinaciones), ausente o no disponible.

- **Mitosis:** recogida como número mitosis por milímetro cuadrado. Se han establecido dos categorías,  $<1/ \text{mm}^2$  y  $1/ \text{mm}^2$  o más. En ocasiones el número de mitosis ha venido descrito como mitosis por campos de gran aumento (CGA), habiendo tenido que transformar esta medida en  $\text{mm}^2$  y correspondiendo, en la

mayoría de los microscopios, 1 mm cuadrado a 4 CGA<sup>(294,295)</sup> en los microscopios de los centros implicados. Cuando ha sido posible se ha contactado con el patólogo firmante del estudio anatomopatológico para la revisión del número de mitosis y su transformación en mitosis/mm<sup>2</sup>. Cuando el dato del número de mitosis no ha estado disponible se ha eliminado el registro (paciente) de la base de datos.

- **Presencia o no de metástasis en tránsito/satelitosis:** recogido como un concepto utilizado en la 7ª edición del sistema de la AJCC de estadificación<sup>(30)</sup> para la definición de la enfermedad N2c. La satelitosis por definición se produce a 2 cm del tumor primario. Las metástasis en tránsito se definen como tumor intralinfático en piel o tejido subcutáneo a más de 2 cm del tumor primario pero no más allá de la cuenca linfática regional más cercana. Se incluyen a los pacientes con metástasis en tránsito o satelitosis (teóricamente N2c o N3); a efectos prácticos se les ha clasificado como cN0 para determinar si la BSGC, modifica el estado de la afectación ganglionar.

#### 4. 4. 3 Variables del ganglio centinela

- **BSGC:** expresada como realizada o no. Se desestimaron todos los casos en los que no se dispusiera de este dato concreto.

- **Resultado de la BSGC:** expresada como positiva o negativa, independientemente de la carga tumoral evidenciada.

- **Drenaje del ganglio centinela:** se registra el número de drenajes linfáticos desde el tumor primario.

- **Tipo de metástasis en la BSGC:** registrada como

1.- Células tumorales aisladas (CTA): definido como lesiones metastásicas no mayores de 0.2 mm<sup>(296)</sup>.

2.- Micrometástasis: definidas según el sistema de estadificación de la 7ª edición de la AJCC<sup>(30)</sup> que considera la micrometástasis como aquella metástasis ganglionar diagnosticada tras el examen patológico de la BSGC o de la linfadenectomía, en los pacientes sin evidencia clínica o radiológica de metástasis, es decir, "clínicamente ocultas".

3.- Macrometástasis: definidas como aquellas que son clínicamente detectables y se confirman por linfadenectomía terapéutica o bien, como sería en esta serie, pues un motivo de exclusión es la afectación ganglionar clínicamente evidente, cuando la metástasis ganglionar muestra una extensión extracapsular macroscópica.

- **Número de ganglios afectados en la linfadenectomía:** Se registra número de ganglios resecados, afectados y porcentaje sobre el total de ganglios aislados.

-**Estadio previo a la BSGC:** A efectos de unificar criterios se les ha aplicado a todos los casos la clasificación de la AJCC en su 7ª edición.

- **Estadio posterior a la BSGC:** en el caso de que se realice. A efectos de unificar criterios se les ha aplicado a todos los casos la clasificación de la AJCC en su 7ª edición.

- **Modificación de estadio:** se recoge, en el que caso de que se realice la BSGC, si modifica o no el estadio. Al incluir a los pacientes con metástasis en tránsito o satelitosis (teóricamente N2 o N3) se les ha clasificado, a efectos prácticos, como cN0 para determinar si la BSGC, modifica el estado de la afectación ganglionar.

#### 4. 4. 4 Variables del tratamiento

- **Modificación de indicación de interferón:** recogida como si se produce o no en función, exclusivamente, del resultado de la BSGC.
- **Linfadenectomía del drenaje correspondiente:** recogida como realizada, no realizada, y realizada posteriormente tras recaída, o no aplica (casos en los que no está indicada y no se realiza BSGC)
- **Resultado de la linfadenectomía:** recogida como número de ganglios resecaados, afectos y porcentaje de afectos sobre los resecaados por drenaje y en el total de drenajes.
- **Tratamiento real con interferón:** recogido como uso (de inicio o a la recaída) o no de interferón. Difiere del teórico (o indicación de interferón) pues no todos los pacientes con teórica indicación de interferón son finalmente tratados, como se comentó previamente.
- **Tratamiento con radioterapia:** recogido como uso o no de radioterapia, además de la localización e intención en su caso.
- **Tratamiento sistémico:** recogido como uso o no de tratamiento sistémico, además del tipo (terapias dirigidas, inmunoterapia o quimioterapia) y su intención.

#### 4. 4. 5 Variables de seguimiento

- **Estado actual del paciente:** recogido como ausencia o presencia de recaída y su localización (cutánea, ganglionar o ambas vs visceral con o sin afectación cutánea o ganglionar) indicando si vive, con o sin enfermedad, o si se ha producido el fallecimiento, en relación (mortalidad por melanoma) o no (mortalidad

por otras causas o por una causa no especificada en la historia clínica) con el melanoma.

- **Supervivencia libre de enfermedad (SLE):** tiempo, expresado en meses, que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la recaída o último seguimiento.

- **Supervivencia global (SG):** tiempo, expresado en meses, que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el éxitus por cualquier causa.

- **Supervivencia específica por melanoma (SEM):** tiempo, expresado en meses, que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el éxitus por melanoma.

#### **4. 5 Recogida de datos**

Mediante el acceso a las bases de datos del SAP y a las historias clínicas (informatizadas y en formato papel) de los pacientes, se han incluido todos los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Cada paciente sólo se ha incluido una vez, aunque haya más de una biopsia posterior con diagnóstico de melanoma, ya sea por un segundo melanoma (considerado como criterio de exclusión del registro –paciente-) o por una recidiva del inicial.

La fecha del último seguimiento incluido ha sido el 12/12/2016.

#### **4. 6 Control de calidad en los datos recogidos**

Los datos extraídos de los pacientes, a través de las historias clínicas, se consignaron en archivo en formato “Excel”, procediéndose a la revisión de

posibles inconsistencias de los datos en varias ocasiones, con corrección de los errores detectados. Posteriormente se realizó la codificación y anonimización de los datos, asignando a las variables o a sus categorías un valor numérico concreto y asignando un número de caso a cada paciente evaluado.

#### **4.7 Análisis estadístico de los datos**

Se realizó un estudio descriptivo de las variables, tanto de la serie general como de los grupos de estudio.

En las variables cualitativas se calcularon las frecuencias y los porcentajes y, en las cuantitativas, se calculó la media y la mediana, con la desviación estándar y los valores máximos y mínimos, así como el rango intercuartílico. Se calcularon los intervalos de confianza con un nivel de confianza del 95%.

Las comparaciones de las variables cuantitativas se realizó mediante un contraste de medias con el test de la t-Student en el caso de las variables con distribución normal y con la prueba U de Mann-Whitney para las que no seguían tal distribución. La valoración de la normalidad de la distribución de las variables continuas se realizó con los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. En la comparación de las variables cualitativas se utilizó un análisis de residuos con tablas de contingencia mediante el test de la chi-cuadrado y el test exacto de Fisher.

Se analizó la SLE, SG y SEM de los grupos con y sin BSGC, diferenciando entre positiva y negativa para determinar si la realización de la BSGC aún siendo negativa tuviera algún impacto en la supervivencia, mediante curvas de



supervivencia de Kaplan Meier y la prueba de log-rank.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 20 (IBM SPSS Statistics v.22. Chicago: SPSS Inc). Se consideraron significativos los valores  $p < 0,05$ .

#### **4. 8 Dificultades y limitaciones del estudio**

La diversa procedencia de los pacientes podría representar un sesgo por la heterogeneidad de los datos recogidos. Sin embargo, antes del inicio de la realización de manera habitual de la BSGC, la práctica totalidad de los pacientes eran atendidos en el HGUSMR y en el HGBD por los mismos facultativos que valoraban también a otros pacientes procedentes de otros sistemas de salud; algunos de estos facultativos se trasladaron al HGULAMM y, actualmente tanto cirujanos, dermatólogos y anatomopatólogos procedentes de este Hospital participan en el “Comité de piel y melanoma” que se realiza conjuntamente en las áreas II y VIII. Por otro lado, el Hospital General Universitario Santa Lucía es referencia para el área VIII en lo que respecta a Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. Por todo ello se decidió incluir pacientes con diagnóstico de melanoma procedentes de dicho área y otros sistemas de salud, considerándose mínimo el posible sesgo de selección.

La principal fuente de información del estudio ha sido la historia clínica. La extracción de esta información es una de las actividades más complicadas y difíciles de la investigación clínico-epidemiológica y requiere de frecuentes valoraciones subjetivas por parte del revisor. En este estudio, toda la información fue obtenida por un solo médico con el objeto de homogeneizar al máximo los

criterios subjetivos y mejorar la consistencia de datos. Para realizar esta tarea se utilizó un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado y estructurado a tal efecto (Anexo I) que permitió recoger la información de una forma ordenada, secuencial y lógica, minimizando la pérdida de información por parte del revisor.

La principal dificultad ha sido la homogeneización de datos procedentes de los informes de anatomía patológica, pues no era infrecuente encontrar ausencia de datos básicos, principalmente para la determinación de la indicación de la realización de la BSGC. Esto se debe, entre otros motivos, a su no realización en el centro de manera habitual hasta 2010 y a la ausencia de criterios uniformes en cuanto a la interpretación de variables con componente subjetivo, como son la presencia de regresión, de infiltrado inflamatorio o el procedimiento para contabilizar el número de mitosis.

En cualquier caso, ante la presencia de datos incompletos o incoherentes, principalmente a la hora de determinar el estadio de la lesión o la indicación de realización de la BSGC, se ha contactado con el patólogo responsable del informe anatomopatológico inicial o, en su defecto, con el de referencia en el centro de lesiones melánicas para homogeneizar los datos, descartando el registro del paciente si no era posible obtener datos imprescindibles y si no se dispuso al menos del 80% de las variables recogidas.

### **4.9 Cumplimiento de normas éticas y legales**

El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Santa Lucía ha valorado y autorizado el actual proyecto de investigación (Anexo II).

En todo momento se ha atendido la legislación vigente sobre protección de datos (Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 944/1999, de 11 de junio), respetando los aspectos éticos de confidencialidad, almacenamiento y mantenimiento de los datos recogidos y de inocuidad de los resultados del estudio para los pacientes registrados.



## 5. Resultados

---



---

## 5. RESULTADOS

La muestra definitiva está constituida por 233 pacientes, 105 en la cohorte sin BSGC y 128 en la cohorte con BSGC. En la actual serie la primera BSGC fue realizada en el HUV Arrixaca el 07/04/2002. El seguimiento medio fue de 56,18 meses (IC 95%: 51,70-60,66) y la mediana de 51,3 meses (mínimo: 3,63 meses; máximo: 239,7 meses). Para los pacientes sin BSGC (n=105) la media de seguimiento ha sido de 63,66 meses (IC 95%: 56,55-70,77) y la mediana de 63,73 meses (mínimo 3,63; máximo: 239,7); para aquellos en los que se realizó BSGC (n=128) la media de seguimiento fue de 50,05 meses (IC 95%: 44,48-55,62) y la mediana de 42,53 meses (mínimo 7,86; máximo: 173,33).

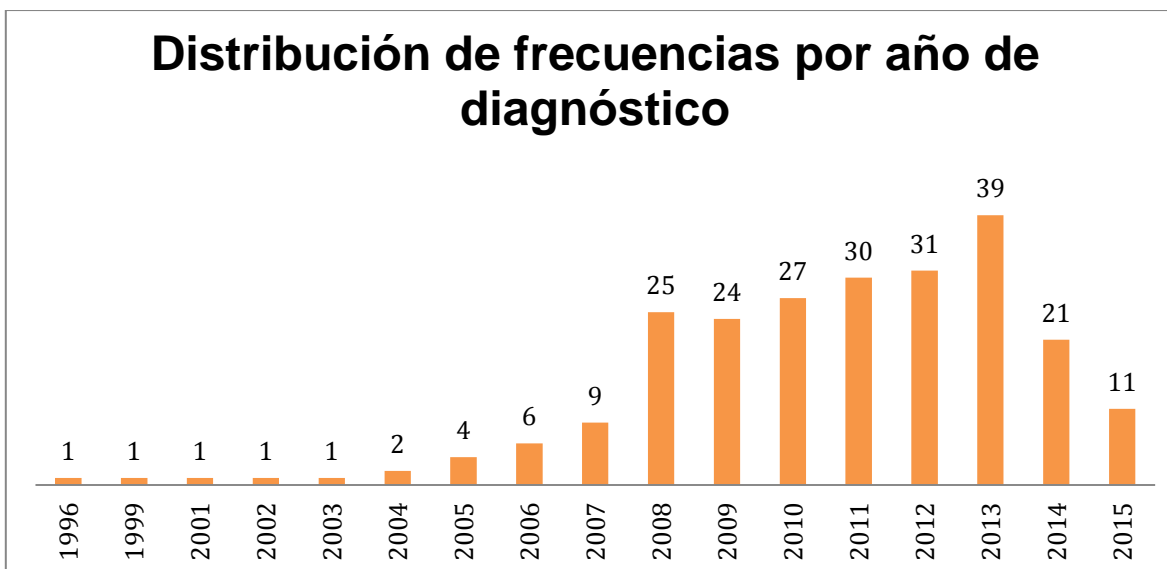
Sólo se ha incluido un registro con melanoma *in situ* al progresar con afectación ganglionar pasados más de 8 años del diagnóstico inicial.

### 5. 1. Análisis descriptivo de las variables de la muestra

#### 5. 1. 1 Análisis descriptivo de las variables clínicoepidemiológicas de la muestra

##### 5. 1. 1. 1 Año de diagnóstico

El resultado del análisis de la variable “fecha de diagnóstico”, expresada como año de diagnóstico, se muestra en el gráfico 2. La mayoría de los pacientes corresponden al período 2008-2013.



**Gráfico 2. Distribución de frecuencia para la variable “fecha del diagnóstico” (expresada como año de diagnóstico) de melanoma en la muestra.**

### 5. 1. 1. 2 Edad

Respecto al resultado del análisis de la variable “edad” en la totalidad de la muestra, la media encontrada fue de 57,7( $\pm$  16,08) años, con una edad mínima de 18 años y máxima de 94 años (Tabla 9). Para la utilización de la variable edad en el estudio se agruparon a los pacientes en estratos etarios definidos en el gráfico 3.

	Media $\pm$ DE	Mediana (RIC)	IC 95%	Mín	Máx
<b>Edad (n=233)</b>	57,7 ( $\pm$ 16,08)	60,0 (25)	55,63-59,78	18	94

**Tabla 9. Estadístico descriptivo de la edad en la muestra. Datos en años.** DE: Desviación estándar. RIC: Rango intercuartílico. IC: Intervalo de confianza. Mín: Mínimo. Máx: Máximo.



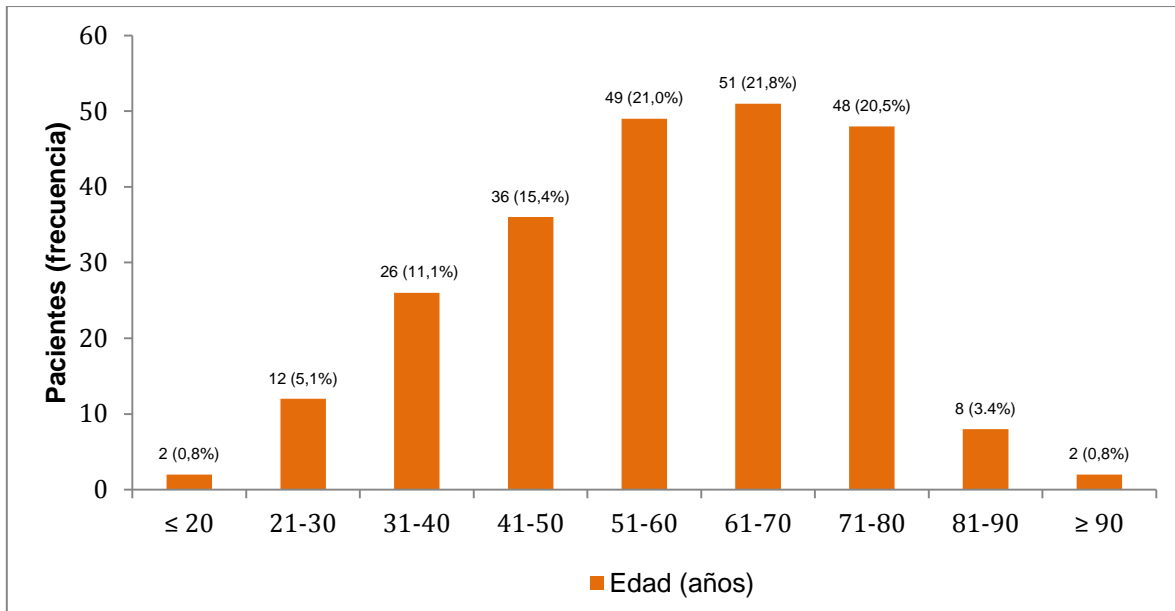


Gráfico 3. Distribución de frecuencia por grupos etarios.

### 5. 1. 1. 3 Género

En cuanto al resultado del análisis de la variable género, 125 casos eran mujeres (53,6%) y 108 (46,4%) eran hombres (gráfico 4).

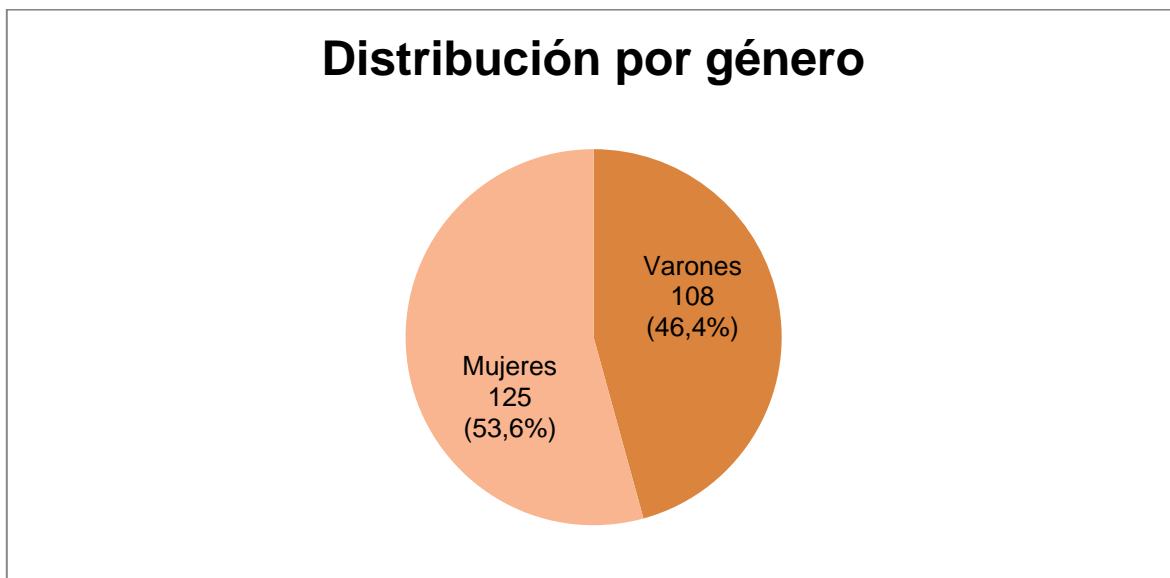
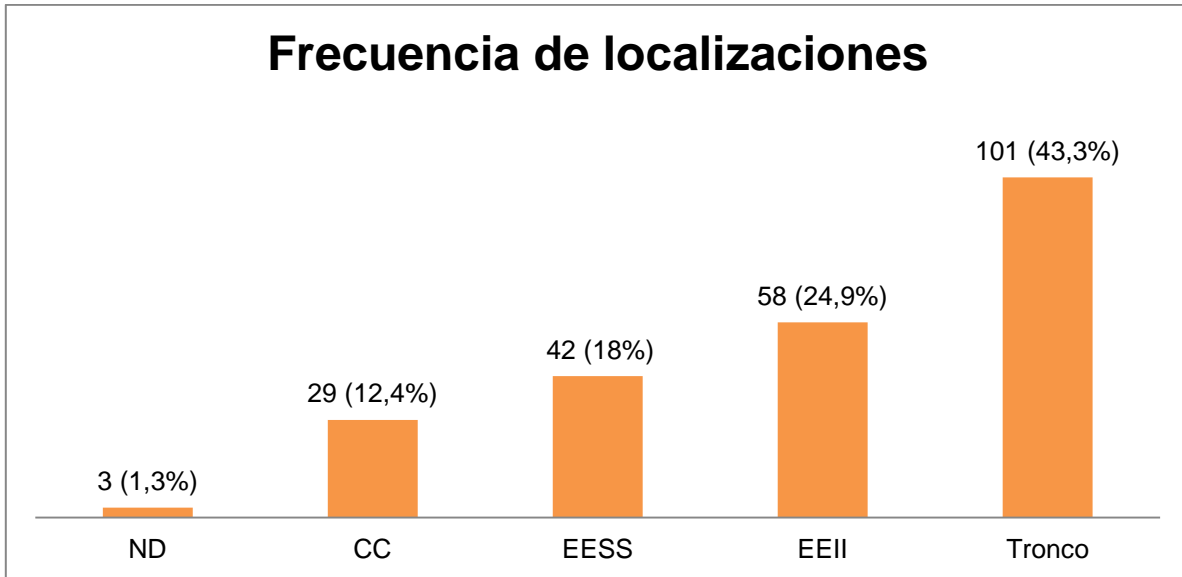


Gráfico 4. Diagrama de sectores para la variable "género" en la muestra.

#### 5. 1. 1. 4 Localización

La variable localización de las lesiones melánicas se muestra en el gráfico 5. La mayoría de los melanomas (43,3%) se localizaban en el tronco.

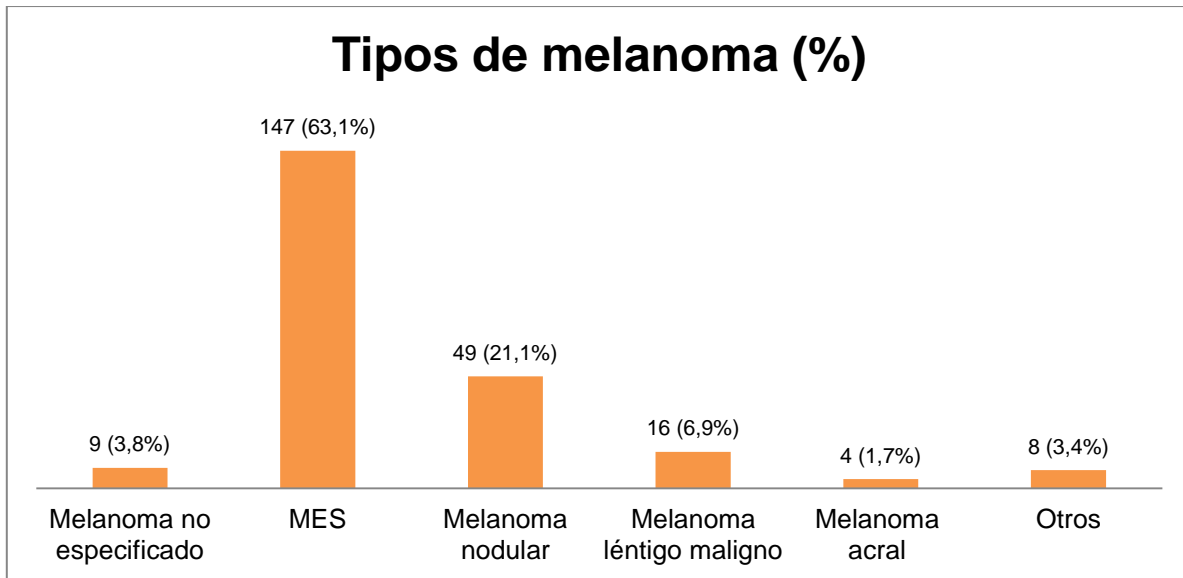


**Gráfico 5. Distribución de frecuencia para la variable “localización” en la muestra.** ND: No disponible; CC: Cabeza y cuello; EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores.

#### 5. 1. 2 Análisis descriptivo de las variables histopatológicas de la muestra

##### 5. 1. 2. 1 Tipos histológicos de melanoma

La distribución en porcentaje según el tipo de melanoma especificado en el informe de anatomía patológica se refleja en el gráfico 6. La gran parte de los casos (63,1%) correspondían al melanoma de extensión superficial.



**Gráfico 6. Distribución de frecuencia para la variable “tipos histológicos de melanoma” en la muestra.** MES: Melanoma de extensión superficial.

### 5. 1. 2. 2 Tamaño de la lesión

Respecto al resultado del análisis de la variable tamaño de la lesión en la totalidad de la muestra, la media encontrada fue de 13,02(± 10,62) mm, con un tamaño mínimo de 1 mm y máximo de 100 mm (Tabla10).

Tamaño	Media ± DE	Mediana (RIC)	IC 95%	Mín	Máx
<b>N=215 (92,3%)</b>	13,02 (± 10,62)	10 (8)	11,59-14,45	1	100

**Tabla 10. Estadístico descriptivo del tamaño de la lesión en la muestra. Datos en mm.**

### 5. 1. 2. 3 Índice de Breslow

Los resultados del análisis de la variable índice de Breslow, con una media de 2,132 ( $\pm$  3,04) mm, se muestran en la tabla 11.

Breslow	Media $\pm$ DE	Mediana (RIC)	IC 95%	Mín	Máy
<b>N = 233</b>	2,132 ( $\pm$ 3,04)	1,00 (1,8)	1,73-2,52	0	23,0

Tabla 11. Estadístico descriptivo del índice de Breslow en la muestra. Datos en mm.

El análisis del índice de Breslow, mostrado en el gráfico 7, se ha realizado según tres subgrupos: < 1 mm vs  $\geq$  1mm, <1 mm vs  $\geq$  1 mm  $\leq$  4 mm vs > 4 mm y < 1 mm vs  $\geq$  1mm -  $\leq$  2 mm vs >2 mm.

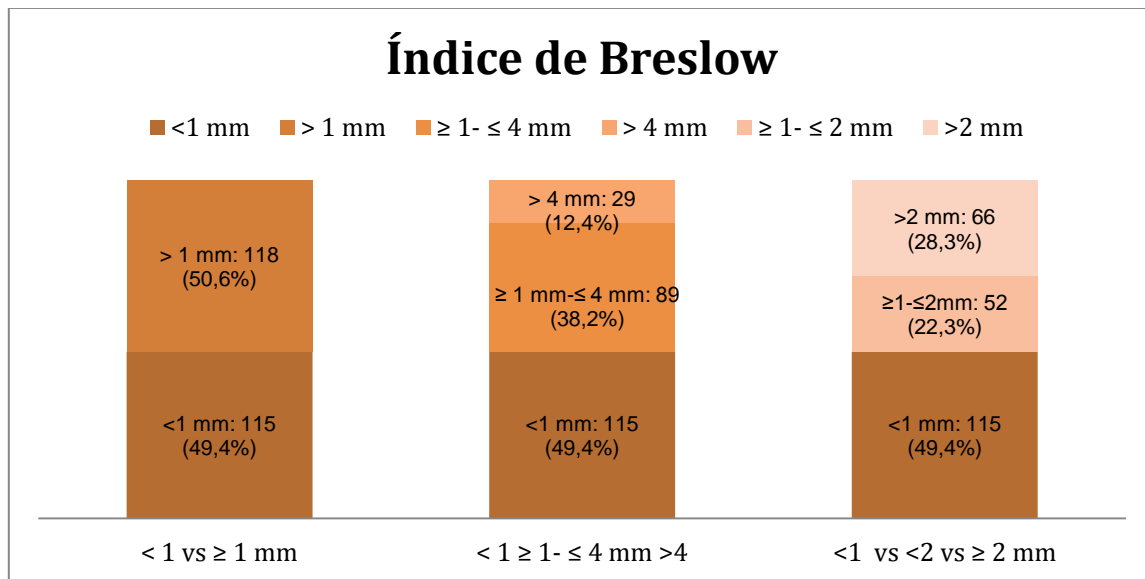
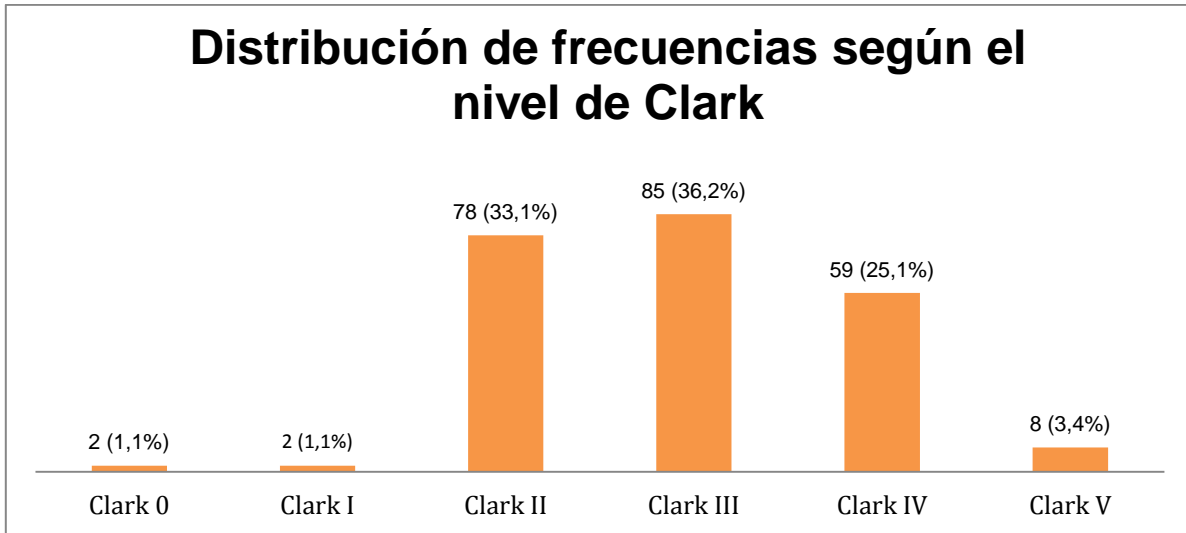


Gráfico 7. Distribución de frecuencia para la variable "índice de Breslow" en la muestra.

#### 5. 1. 2. 4 Nivel de Clark

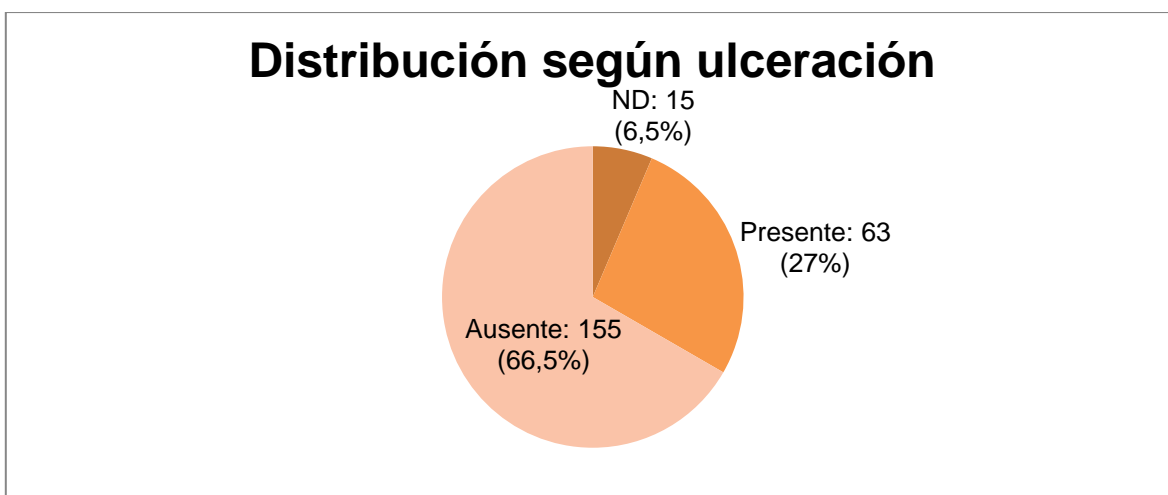
La distribución de la variable nivel de Clark se muestra en el gráfico 8. La mayoría de los casos corresponden a niveles II y, sobre todo, III.



**Gráfico 8. Distribución de frecuencia para la variable “nivel de Clark” en la muestra.**

#### 5. 1. 2. 5 Ulceración

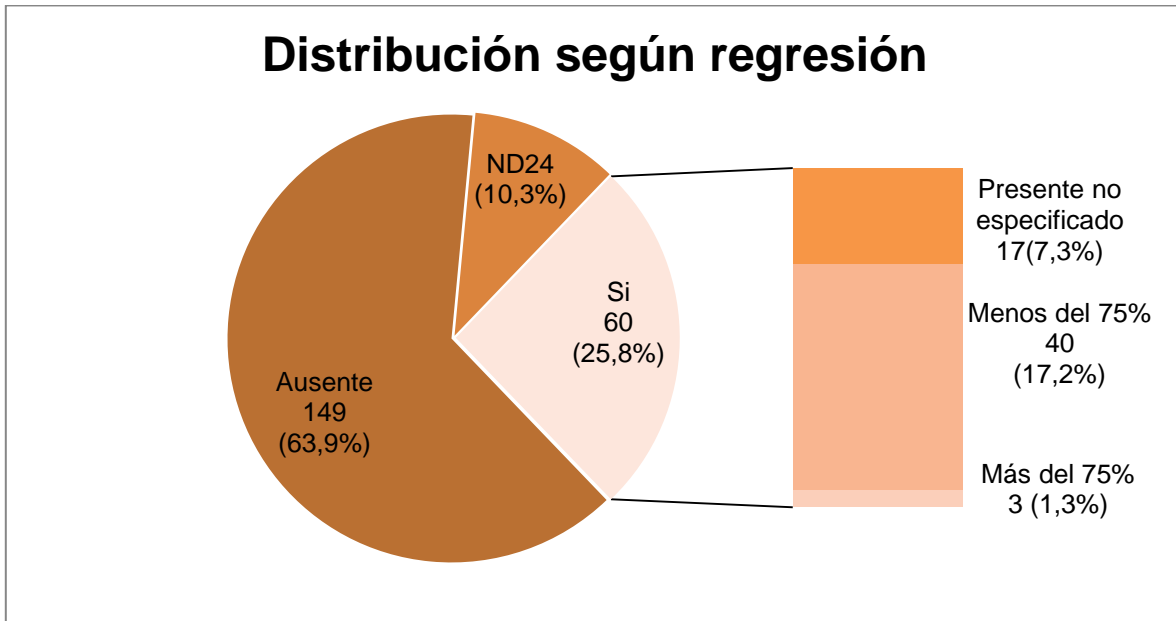
La distribución de la variable ulceración se muestra en el gráfico 9. Menos de la tercera parte de los casos presentaron ulceración en la lesión primaria.



**Gráfico 9. Diagrama de sectores para la variable “ulceración” en la muestra. ND: No disponible**

### 5. 1. 2. 6 Regresión

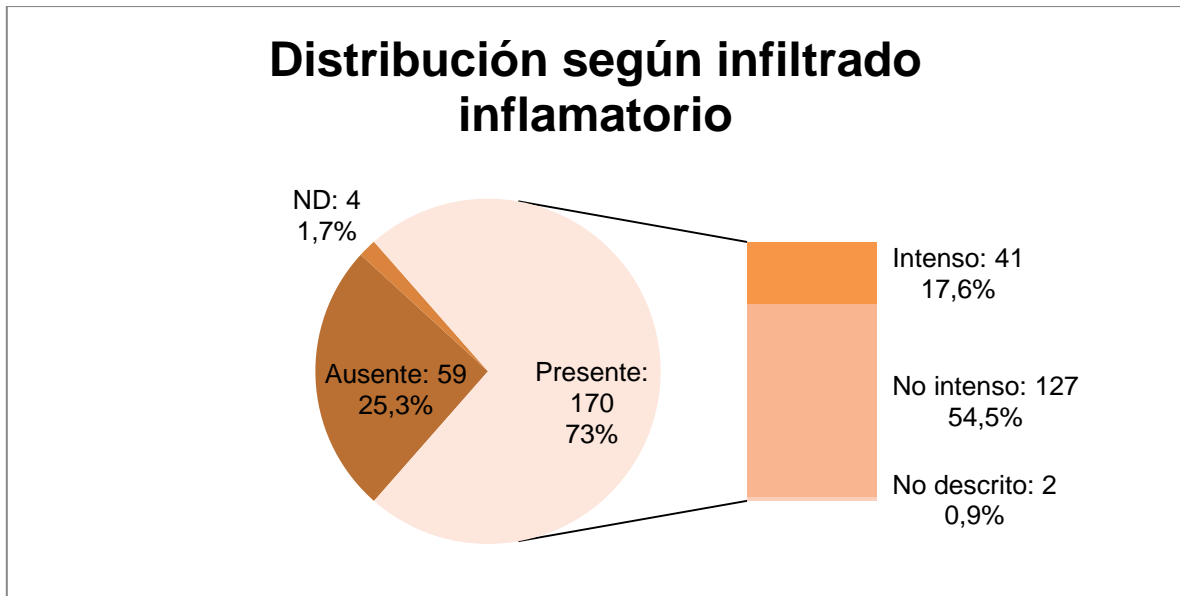
La mayoría de las lesiones no presentaban regresión, y en las que la presentaron, más de la mitad lo hacían en menos del 75% de su extensión. El análisis de la variable regresión se muestra en el gráfico 10.



**Gráfico 10. Diagrama de sectores para la variable "regresión" en la muestra.** ND: no disponible.

### 5. 1. 2. 7 Infiltrado inflamatorio

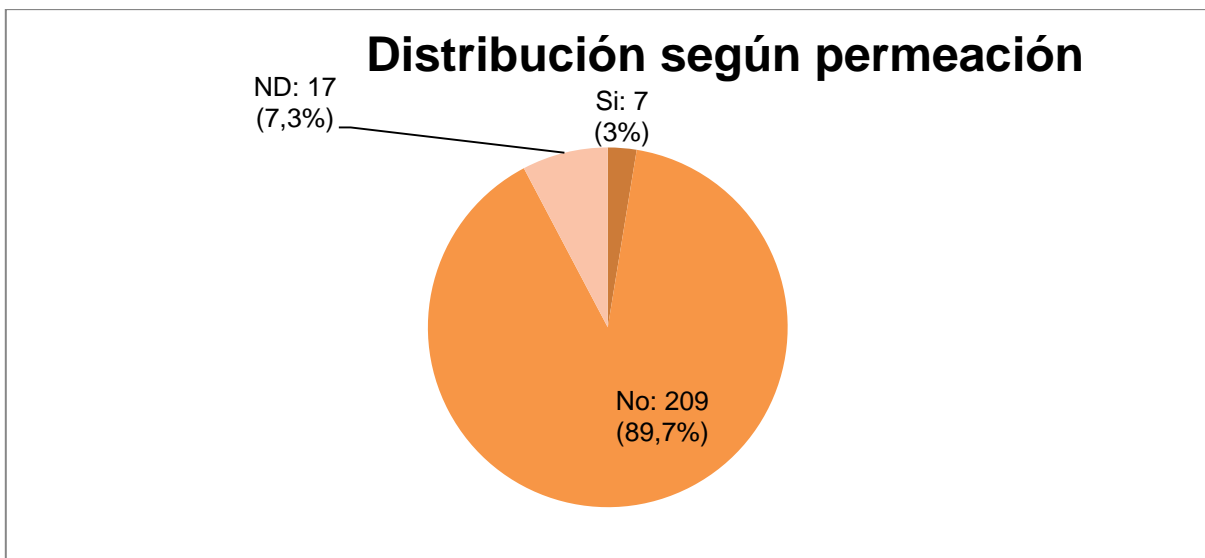
El 73% de los melanomas presentaban un infiltrado inflamatorio según la definición expuesta, aunque solo se consideró intenso en el 17,6% de ellos. Los resultados de esta variable se representan en el gráfico 11.



**Gráfico 11.** Diagrama de sectores para la variable “infiltrado inflamatorio” en la muestra. ND: no disponible.

#### 5. 1. 2. 8 Permeación

Sólo en el 3% de los casos se evidenció permeación linfovascular en el estudio de la lesión primaria. El análisis de esta variable se representa en el gráfico 12.



**Gráfico 12.** Diagrama de sectores para la variable “permeación” en la muestra. ND: no disponible.

### 5. 1. 2. 9 Mitosis

El estudio de la variable mitosis (número de mitosis) se representa en el gráfico

13. El 56,7% de los pacientes presentaban 1 o más mitosis por  $\text{mm}^2$ .

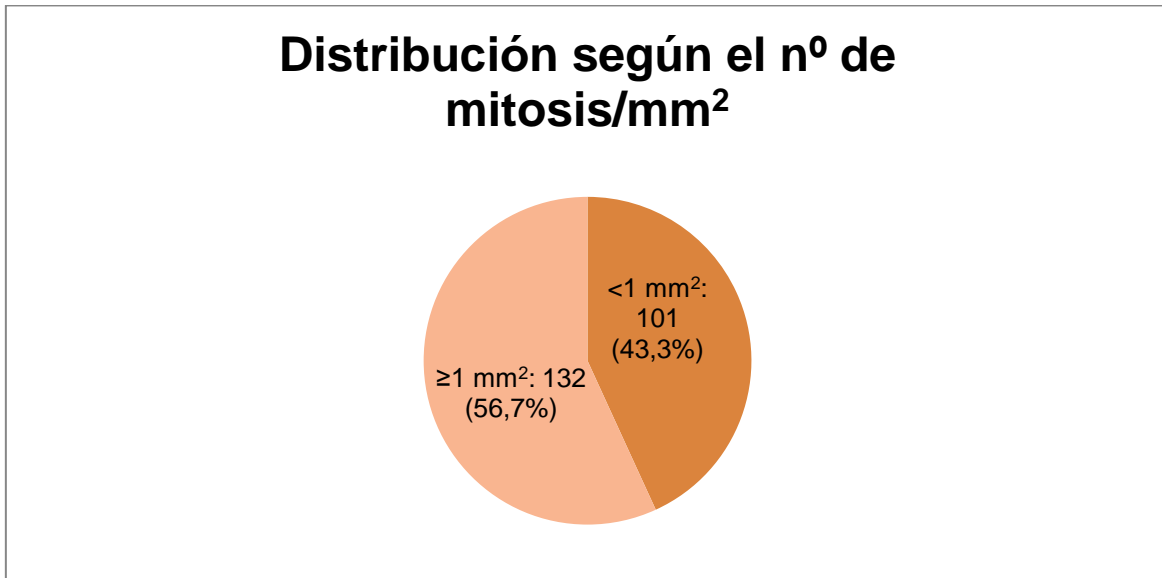


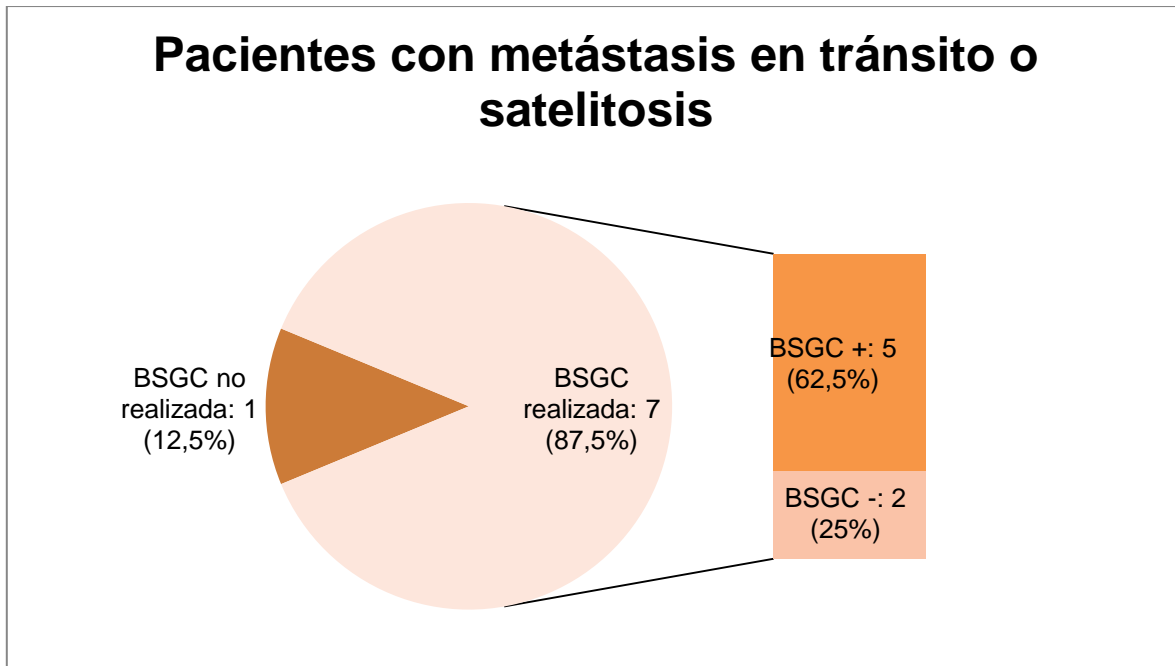
Gráfico 13. Diagrama de sectores para la variable número de mitosis en la muestra.

### 5. 1. 2. 10 Presencia de metástasis en tránsito o satelitosis

De los 233 pacientes, 8 presentan bien metástasis en tránsito, bien satelitosis. En 7 de ellos se lleva a cabo una BSGC, siendo positiva en 5, lo que modificaría en estos el estadio (considerados cN0). En los dos restantes a los que se realiza la BSGC, ésta es negativa, existiendo una diferencia entre el estadio clínico y patológico de la N, no por el resultado de la BSGC sino por la presencia de satelitosis, por lo que no se consideran en el análisis de modificación del estadio por el resultado de la BSGC.

En uno de ellos la BSGC no se realiza debido a la situación general de paciente.





**Gráfico 14. Diagrama de sectores para la variable número de “metástasis en tránsito o satelitis” en la muestra.**

### 5. 1. 3 Análisis descriptivo de las variables del ganglio centinela de la muestra

#### 5. 1. 3. 1 Realización de la BSGC

Los resultados de la variable BSGC (realizada o no) se representan en el gráfico 15. La BSGC se realizó en el 55% de los pacientes. Posteriormente se describirán los resultados por subgrupos de variables según se haya realizado o no la BSGC y según el resultado de ésta.



**Gráfico 15. Diagrama de sectores para la variable “BSGC” en la muestra.**

#### **5. 1. 3. 2 Resultado de la BSGC**

El análisis de la variable resultado de la BSGC se representa en los gráficos 16 y 17. De los paciente en los que se realizó la BSGC (128; 55% del total) ésta fue positiva en 30 de ellos (23,4% de los pacientes en los que se realiza; 12.8% del total de pacientes) y negativa en 98 (42% del total).

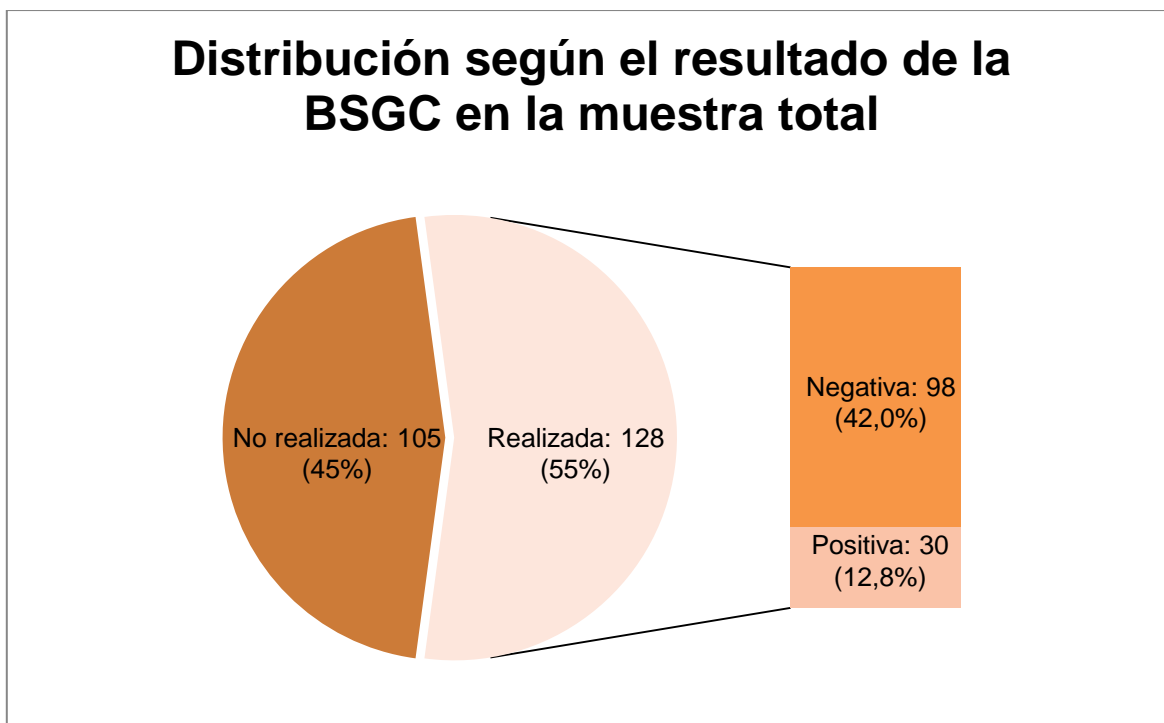


Gráfico 16. Diagrama de sectores para la variable “resultado de la BSGC” en la muestra.

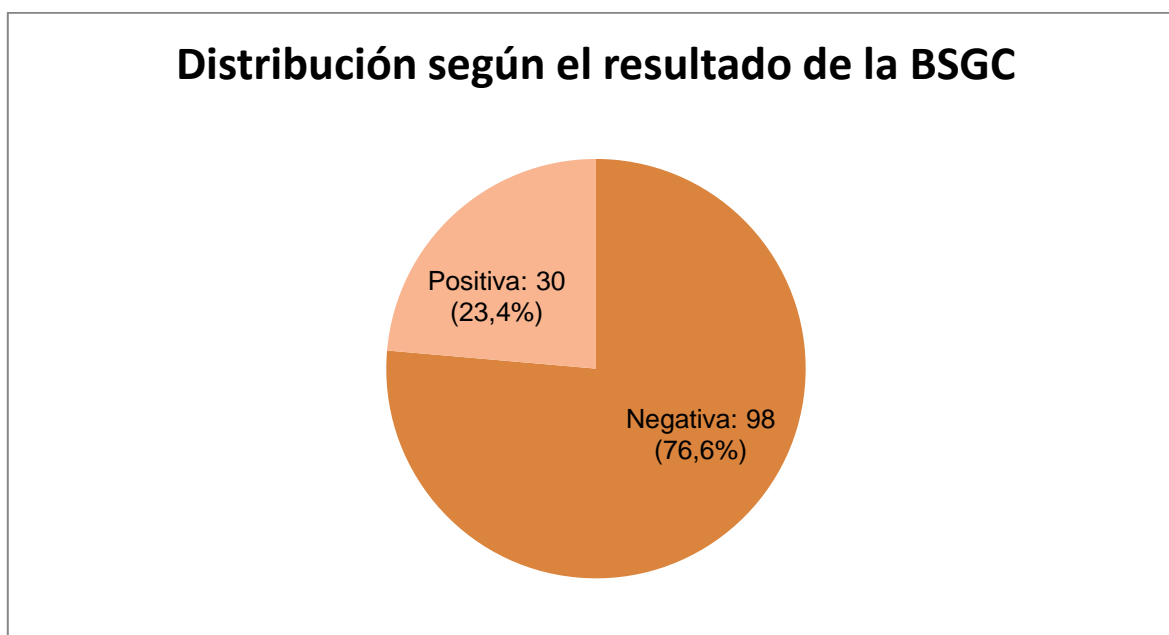


Gráfico 17. Diagrama de sectores para la variable “resultado de la BSGC” en los pacientes en los que se realiza ésta.

### 5. 1. 3. 3 Número de drenajes del ganglio centinela

En los gráficos 18 y 19 se muestran los resultados del análisis de la variable drenajes del ganglio centinela. La BSGC se realizó en 128 de los 233 pacientes (55%) de la muestra, presentando 105 un solo drenaje, 17 dos drenajes y 6 pacientes presentaron 3 o más drenajes (Gráfico 18).

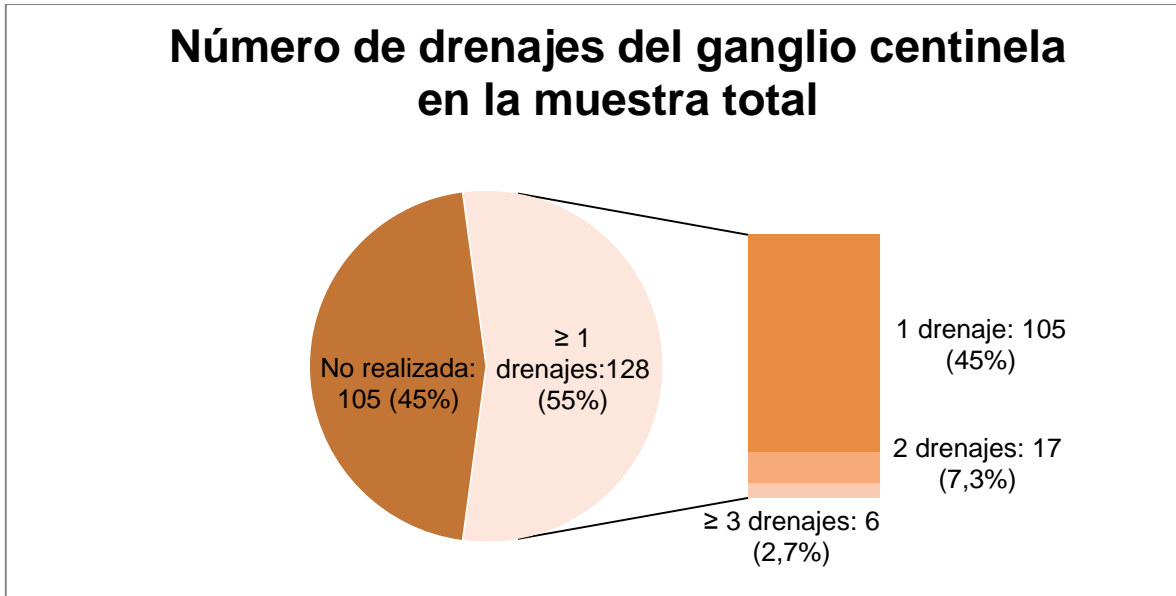


Gráfico 18. Diagrama de sectores para la variable número de drenajes del ganglio centinela en la muestra.

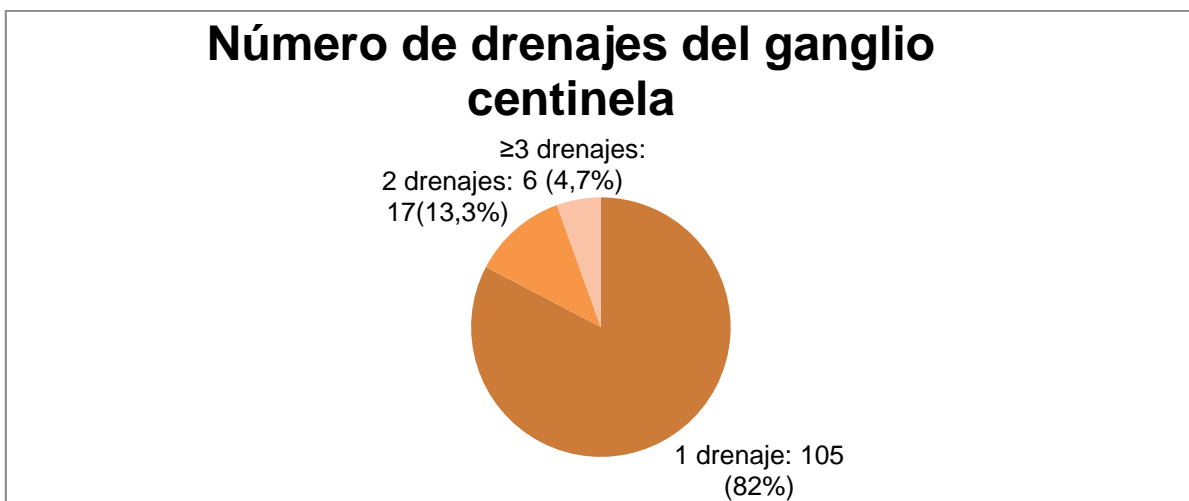


Gráfico 19. Diagrama de sectores para la variable número de drenajes del ganglio centinela en los pacientes en los que se realiza la BSGC.

---

De los 30 pacientes con BSGC positiva se han localizado hasta 39 drenajes distintos con un rango entre 1 y 3 (22 pacientes con 1 drenaje, 7 con 2, 1 con 3). De la primera estación ganglionar, en un paciente no disponemos del número de ganglios aislados; en los 29 pacientes restantes, se han extirpado hasta 65 ganglios (1-8), siendo positivos 33 (50,7%). En el 2º drenaje se han localizado hasta un total de 19 ganglios, de los que sólo 3 han sido positivos (15,8%). No han habido ganglios positivos en un tercer drenaje.

#### **5. 1. 3. 4 Tipo de metástasis en la BSGC**

Los gráficos 20 (para el total de la muestra) y 21 (para los pacientes con BSGC positiva) representan los resultados del estudio de la variable tipo de metástasis en la BSGC. En 203 pacientes (87%) no procede el análisis, pues o no se realizó la BSGC o ésta fue negativa. En los 30 pacientes restantes de la muestra (13%; BSGC realizada y positiva), 22 pacientes presentaban micrometástasis, 4 macrometástasis, 3 presentaban células tumorales aisladas y en un caso el dato no estaba disponible.

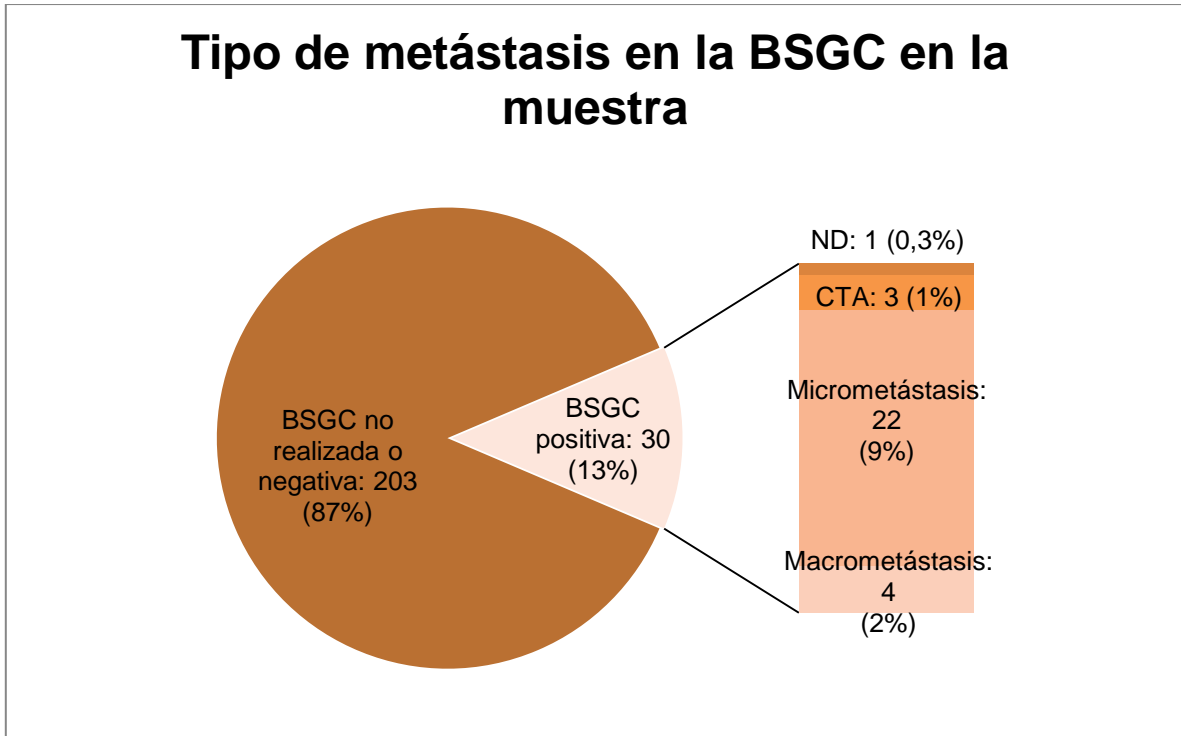


Gráfico 20. Diagrama de sectores para la variable tipo de metástasis del ganglio centinela en la muestra.

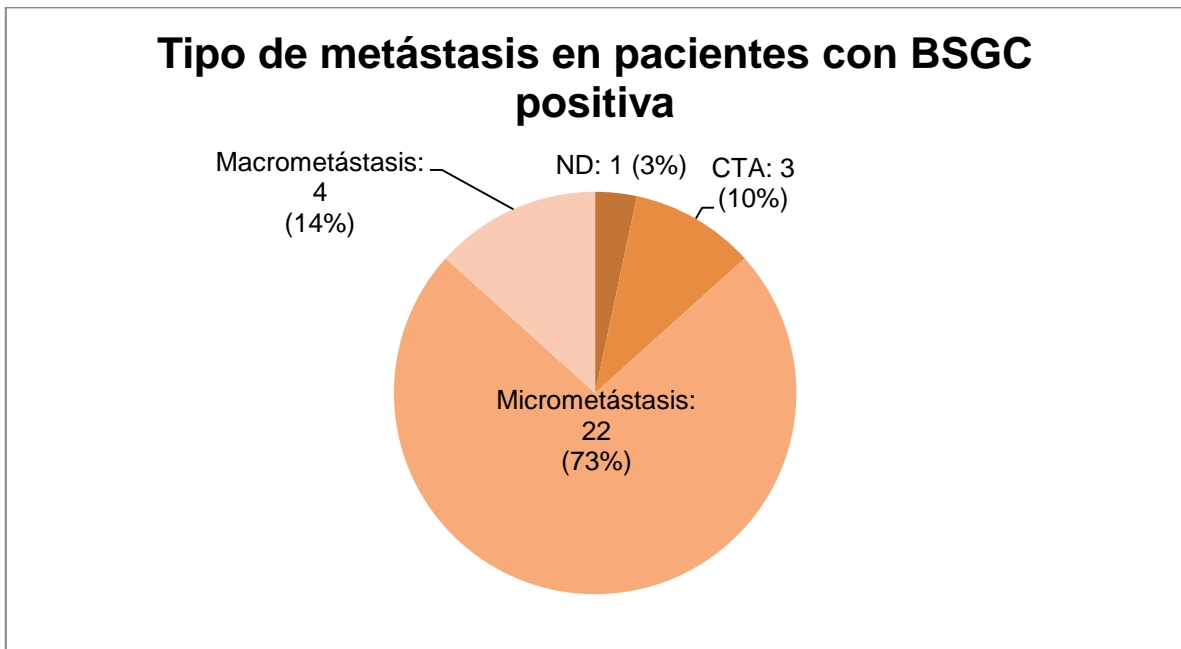


Gráfico 21. Diagrama de sectores para la variable tipo de metástasis del ganglio centinela en la muestra con BSGC positiva. ND: No disponible. CTA: Células tumorales aisladas.

## 5. 1. 4 Análisis descriptivo de las características de las variables del tratamiento

### 5. 1. 4. 1 Linfadenectomía del drenaje correspondiente

Se realizó linfadenectomía del primer drenaje en 28 pacientes de los 30 pacientes con BSGC positiva (Gráfico 22): en uno de los casos se obvió la linfadenectomía al tratarse de una paciente de 84 años con un foco, en el ganglio centinela, de 0.2 mm; en el otro caso, el ganglio positivo era un “ganglio de intervalo”, sin drenaje ganglionar que reseca.

De los pacientes sometidos a linfadenectomía por recaída ganglionar (15; 6,4%) en 5 no se había realizado BSGC por no estar indicada (3) o haber sido rechazada (2); de los 10 restantes, 8 pacientes recayeron en la misma región ganglionar en la que previamente la BSGC había resultado negativa. En 190 pacientes no fue preciso en ningún momento realizar linfadenectomía.

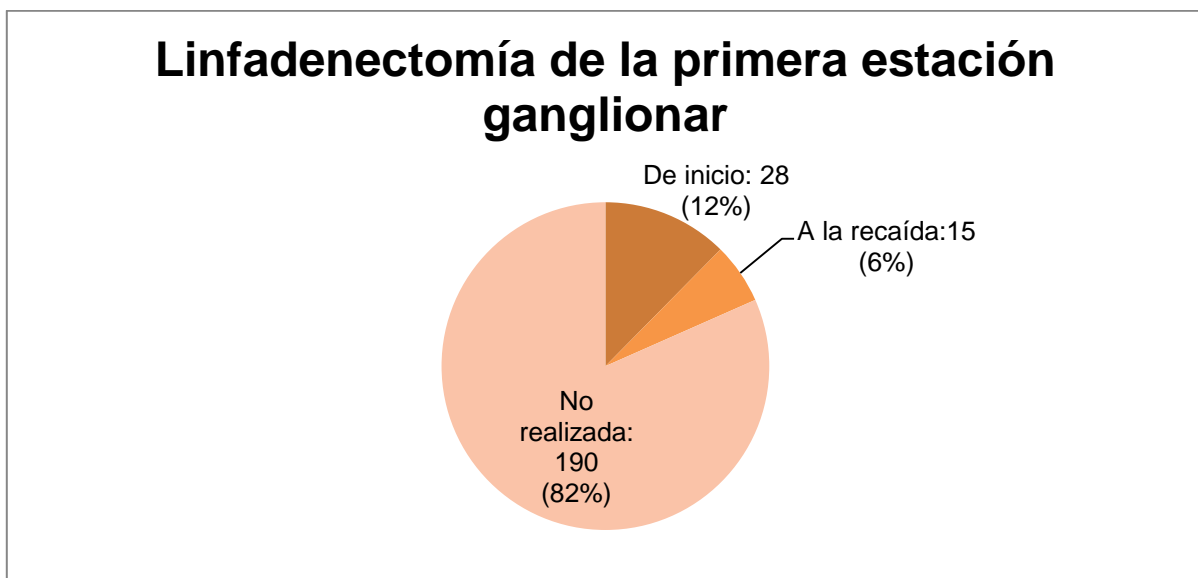


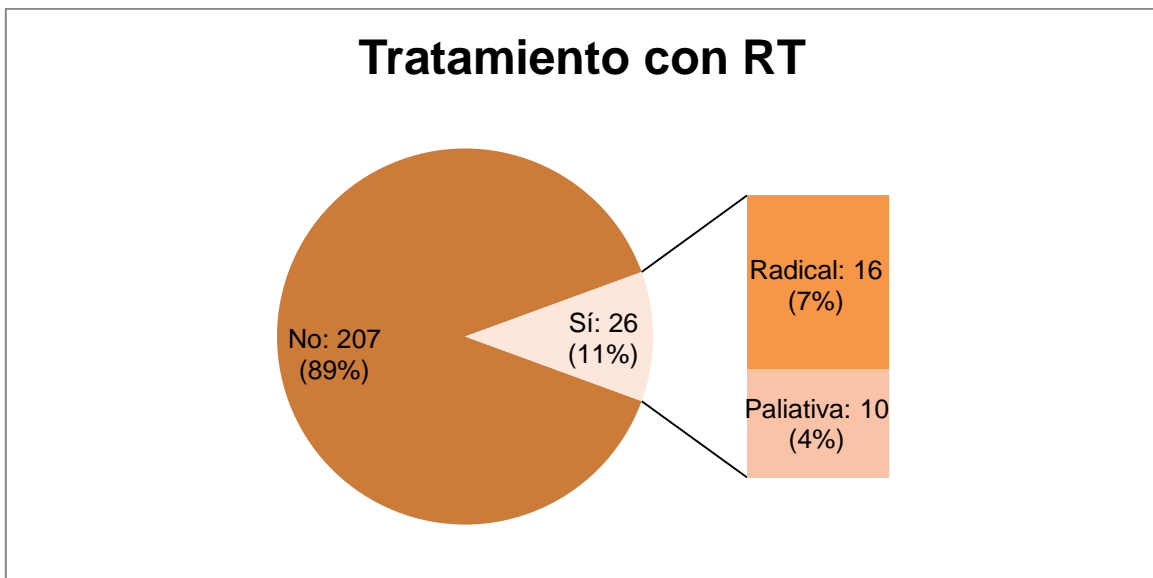
Gráfico 22. Distribución de la actuación sobre la primera estación ganglionar.

#### 5. 1. 4. 2 Número de ganglios afectados en la linfadenectomía

Se resecaron hasta un total de 323 ganglios en 28 pacientes (media de 11,5 ganglios por paciente). En 5 pacientes (17,8%), se detectaron nuevos ganglios afectos (21 ganglios afectos; 6,5% del total). La linfadenectomía de un segundo drenaje se efectuó en dos pacientes, siendo positivos 3 de 8 ganglios en uno de ellos (cuya BSGC del primer drenaje también era positiva) y ninguno de 18 en el segundo. Ningún paciente precisó linfadenectomía de un tercer o posterior drenaje.

#### 5. 1. 4. 3 Tratamiento con radioterapia e intención del tratamiento

De los 233 pacientes, 26 (11,2%) han recibido radioterapia como tratamiento a lo largo de su evolución; 16 (61,5%) lo han hecho con intención radical y 10 (38,5%) con intención paliativa (Gráfico 23).

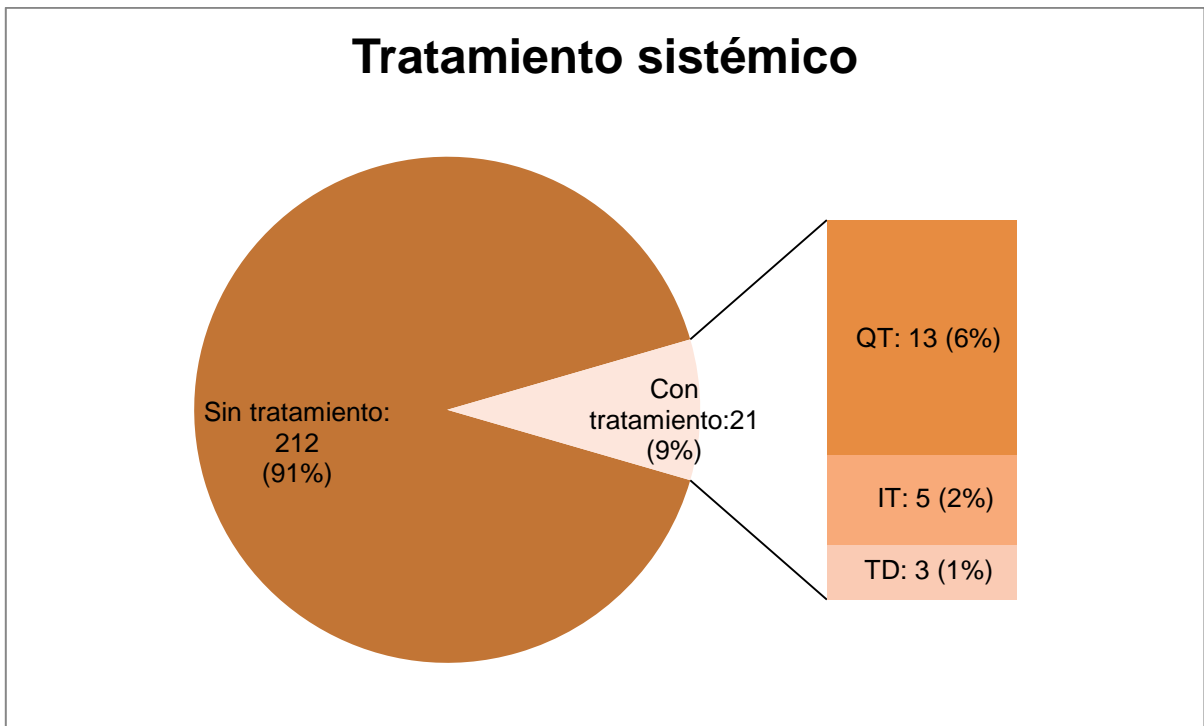


**Gráfico 23. Tratamiento con radioterapia y su intención en la muestra.**



#### 5. 1. 4. 4 Tratamiento sistémico y tipo de tratamiento

El análisis de la variable tratamiento sistémico evidencia que de los 233 pacientes de la muestra, 21 pacientes (9%) han recibido tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada, de los que en 16 se realizó BSGC. Del total, 13 recibieron quimioterapia, 5 inmunoterapia y 3 terapias dirigidas (gráfico 24).



**Gráfico 24.** Distribución del tratamiento sistémico de primera línea recibido por los pacientes de la muestra. QT: quimioterapia. IT: inmunoterapia. TD: Terapias dirigidas.

## 5. 1. 5 Análisis descriptivo de las variables del seguimiento

### 5. 1. 5. 1 Estado del paciente

Aproximadamente un 80% de los pacientes no presentan recaída; entre los que recaen, la distribución en visceral vs no visceral es prácticamente del 50%. El resultado del estudio de la variable “estado actual del paciente” queda reflejado en la gráficos 25 y 26.

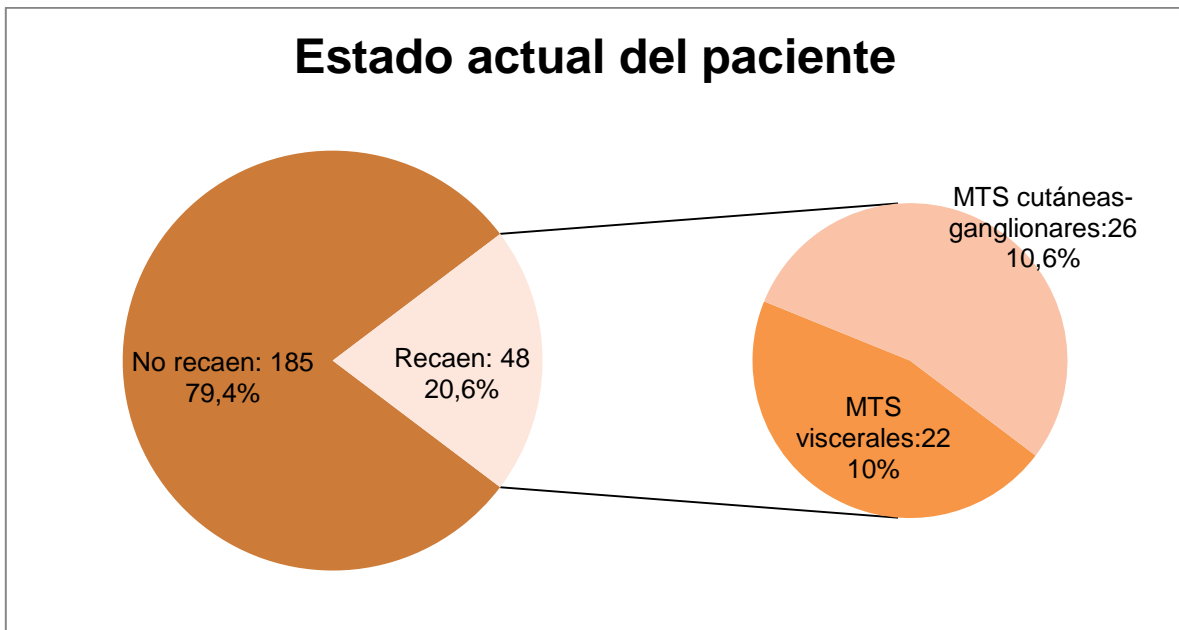
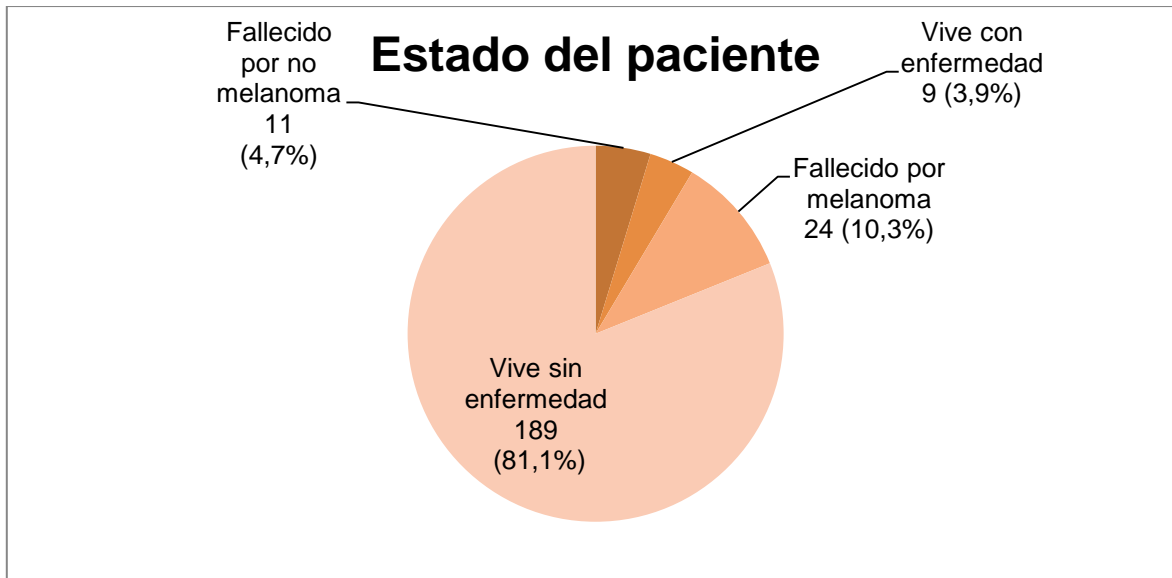


Gráfico 25. Pacientes que presentan recaída en su evolución y su localización.



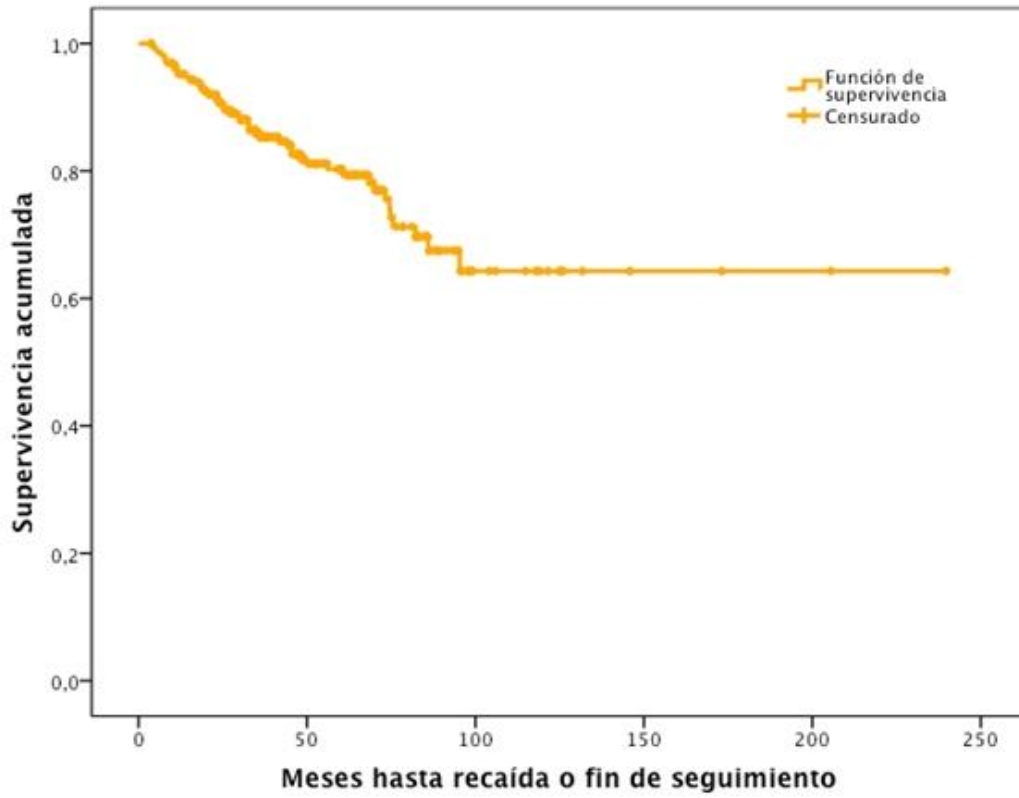
**Gráfico 26. Análisis de la variable "estado actual del paciente".**

### 5. 1. 5. 2 Supervivencia libre de enfermedad, global y global específica por melanoma

Los datos resultantes del análisis de la supervivencia (SLE, SG y SEM) se muestran en la tabla 12 y en los gráficos 27, 28 y 29. El hazard ratio para cada tipo de supervivencia es, respectivamente, de 0,803, 0,878 y 0,905.

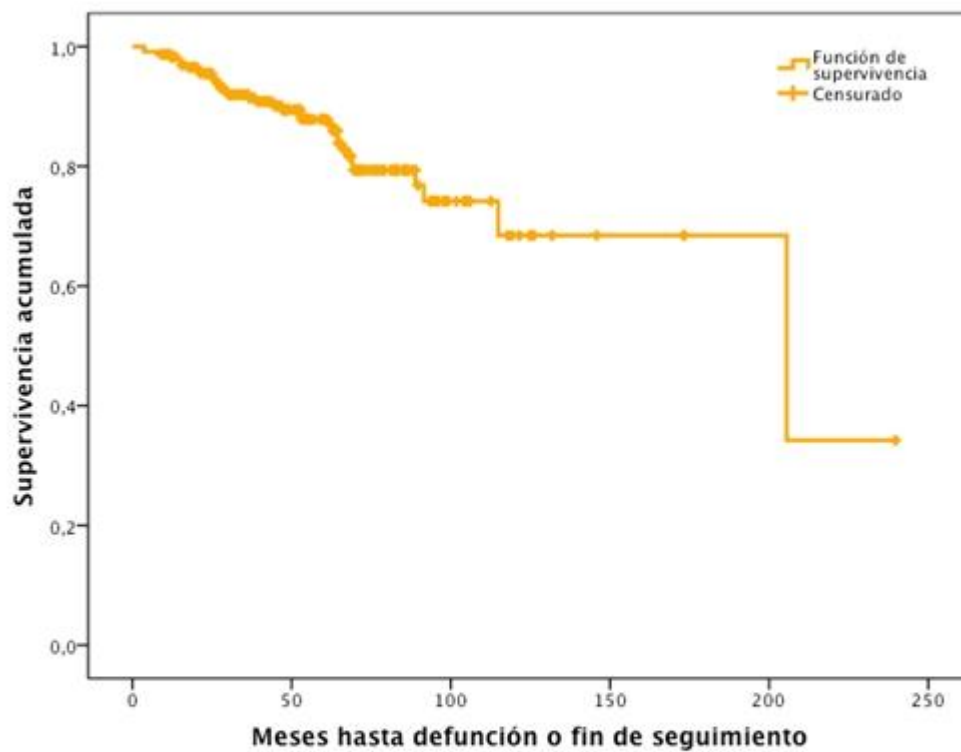
	Media $\pm$ DE	Mediana (RIC)	Mín	Máx	HR
SLE (n=233)	53,13 ( $\pm$ 34,26)	47,43 (43,37)	3,63	239,70	0,803
Eventos (n=48)	49,84 ( $\pm$ 33,99)	43,53 (46,68)	7,87	173,33	
SG (n=233)	56,18 ( $\pm$ 34,72)	51,30 (42,87)	3,63	239,7	0,878
Eventos (n=35)	46,26 ( $\pm$ 38,77)	36,60 (43,73)	3,63	205,50	
SEM (n=222)	55,78 ( $\pm$ 33,20)	51,28 (41,43)	7,87	239,7	0,905
Eventos (n=11)	64,34 ( $\pm$ 59,44)	52,90 (70,43)	3,63	205,50	

**Tabla 12. Estadísticos descriptivos de la supervivencia (SLE, SG y SEM) en la muestra (datos en meses). HR: hazard ratio**



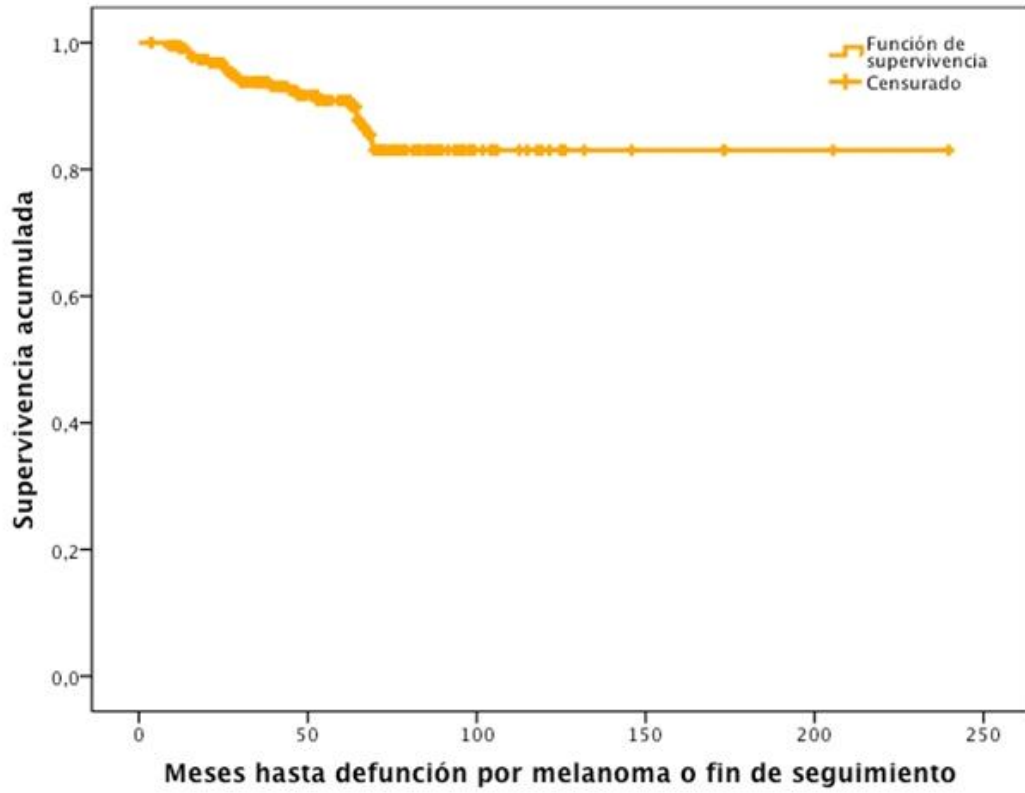
Meses	12	24	36	48	60	FS
Evento	11	21	30	35	38	48
Pacientes a riesgo	216	187	154	120	93	20

**Gráfico 27. Supervivencia libre de enfermedad.** FS (Fin de seguimiento): 95 meses



Meses	12	24	36	48	60	FS
Eventos	4	10	18	21	24	35
Pacientes a riesgo	223	201	154	127	92	2

**Gráfico 28. Supervivencia global.** FS: 205 meses



Meses	12	24	36	48	60	FS
Evento	1	7	13	16	17	24
Pacientes a riesgo	221	193	171	121	106	64

**Gráfico 29. Supervivencia específica por melanoma.** FS: 69 meses.

## 5. 2 Análisis comparativo de las variables de la muestra

### 5. 2. 1 Análisis comparativo de las variables clínico-epidemiológicas de la muestra

Los resultados del análisis comparativo de las variables clínico-epidemiológicas de la muestra aparecen en la tabla 13.

Variable n	Total 233	Sin BSGC 105	Con BSGC 128	p
<b>Edad</b>				
Media		61,04*	54,97	<b>p=0,004*</b>
<b>Género</b>				
Mujer	125 (53,6%)	62 (59,0%)	63 (49,2%)	p=0.134
Varón	108 (46,4%)	43 (41,0%)	65 (50,8%)	
<b>Localización</b>				
No disponible	3 (1,3%)			<b>p=0,019*</b>
Cabeza y cuello	29 (12,6%)	21 (20,2%)*	8 (6,3%)	
EeSs	42 (18,3%)	17 (16,3%)	25 (19,8%)	
Eeli	58 (25,2%)	24 (23,1%)	34 (27,0%)	
Tronco	101 (43,9)	42 (40,4%)	59 (46,8%)	

**Tabla 13. Análisis comparativo de las variables clínico-epidemiológicas de la muestra.** EeSs: Extremidades superiores. Eeli: Extremidades inferiores.

Con respecto a la variable edad, la cohorte de pacientes que se someten a BSGC es significativamente más joven ( $p=0,004$ ) que la cohorte que no se somete a ésta.

En relación a la variable localización de la lesión los pacientes con melanomas localizados en la región de cabeza y cuello se someten menos a BSGC, de manera estadísticamente significativa ( $p=0,019$ ).

## 5. 2. 2 Análisis comparativo de las variables histopatológicas de la muestra

El resultado del análisis comparativo de las variables histopatológicas se muestra en la tabla 14.

Variable	Total	Sin BSGC	Con BSGC	p
<b>Tipos de melanoma</b>				
<b>MNEs</b>	9 (3,8%)	4 (3,8%)	5 (3,9%)	<b>p=0,007*</b>
<b>MES</b>	147 (63,1%)	70 (66,6%)	77 (60,1%)	
<b>MN</b>	49 (21,1%)	15 (14,3%)	34 (26,6%)*	
<b>MLM</b>	16 (6,9%)	13 (12,4%)*	3 (2,3%)	
<b>MA</b>	4 (1,7%)	2 (1,9%)	2 (1,6%)	
<b>Otros</b>	8 (3,4%)	1 (1,0%)	7 (5,5%)	
<b>Tamaño</b>				
<b>ND</b>	18 (7,7%)			p=0,746
<b>Disponible</b>	215 (92,3%)	96 (44,6%)	119 (55,4%)	
<b>Índice de Breslow</b>		2,012 mm	2,230 mm	p=0,587
<b>Índice de Breslow*</b>				
<1mm	115 (49,4%)	69 (65,7%)	46 (35,9%)	<b>p&lt;0,0005*</b>
≥1mm	118 (50,6%)	36 (34,3%)	82 (64,1%)*	
<b>Índice de Breslow*</b>				
<1 mm	115 (49,4%)	69 (65,7%)	46 (35,9%)	<b>p&lt;0,0005*</b>
≥1-2 mm	52 (22,3%)	14 (13,3%)	35 (27,4%)*	
>2 mm	66 (28,3%)	22 (21,0%)	47 (36,7%)*	
<b>Índice de Breslow*</b>				
<1 mm	115 (49,4%)	69 (65,7%)*	46 (35,9%)	<b>p&lt;0,0005*</b>
≥1-4 mm	89 (38,2%)	23 (21,9%)	66 (51,6%)*	
>4 mm	29 (12,4%)	13 (12,4%)	16 (12,5%)	
<b>Nivel de Clark</b>				
<b>0</b>	2 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (0,8%)	<b>p&lt;0,0005*</b>
<b>I</b>	2 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (0,8%)	
<b>II</b>	78 (33,1%)	58 (55,1%)*	20 (15,6%)	
<b>III</b>	85 (36,2%)	24 (22,9%)	61 (47,7%)*	
<b>IV</b>	59 (25,1%)	19 (18,1%)	40 (30,4%)*	
<b>V</b>	8 (3,4%)	2 (1,9%)	6 (4,7%)	



<b>Ulceración</b>				
ND	15 (6,5%)	6 (5,7%)	9 (7,0)	<b>p=0,001*</b>
Si	63 (27,0%)	18 (17,1%)	45 (35,1%)*	
No	155 (66,5%)	81 (77,2%)	74 (57,9%)	
<b>Regresión</b>				
ND	24 (10,3%)	12 (11,2%)	12 (9,4%)	p=0,597
Ausente	149 (63,9%)	66 (63,4%)	83 (64,9%)	
Presente (ne)	17 (7,3%)	10 (9,2%)	7 (5,5%)	
<75%	40 (17,2%)	16 (15,2%)	24 (18,7%)	
>75%	3 (1,3%)	1 (1,0%)	2 (1,5%)	
<b>Infiltrado inflamatorio</b>				
ND	4 (1,7%)	2 (1,9%)	2 (1,5%)	p=0.326
Ausente	59 (25,3%)	25 (23,9%)	34 (26,6%)	
Intenso	41 (17,6%)	16 (15,2%)	25 (19,5%)	
No intenso	127 (54,5%)	60 (57,1%)	67 (52,4%)	
Presente (ND)	2 (0,9%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	
<b>Permeación</b>				
ND	17 (7,3%)	7 (6,7%)	10 (7,9%)	p=0,130
Presente	7 (3,0%)	1 (1,0%)	6 (4,6%)	
Ausente	209 (89,7%)	97 (92,3%)	112 (87,5%)	
<b>Mitosis</b>				
<1/mm <sup>2</sup>	101 (43,3%)	67 (63,8%)	34 (26,6%)	<b>p&lt;0.0005</b>
≥1/mm <sup>2</sup>	132 (56,7%)	38 (36,2%)	94 (73,4%)*	
<b>Metástasis en tránsito/satélitis</b>				
<b>No</b>	225 (96,6%)	104 (99,0%)	121 (94,5%)	p=0,060
<b>Si</b>	8 (3.4%)	1 (1%)	7 (5,5%)	

**Tabla 14. Análisis comparativo de las variables histopatológicas de la muestra.** ND: No disponible. Presente (ne): Presente, no especificado. Tipos de melanoma: MNes: Melanoma No especificado; MN: melanoma nodular; MLM: melanoma lentigo maligno; MA: melanoma acral.

Se observa que en los pacientes con melanomas nodulares se realiza más BSGC frente a los casos de melanoma lentigo maligno en los que se indicó menos la BSGC ( $p=0,007$ ). También se observa una tendencia a la significación en los considerados como “otros tipos de melanomas” (desmoplásicos, melanoma sobre nevus azul, melanoma nevoide, entre otros) a hacerse la BSGC.

En relación al índice de Breslow los pacientes con un índice de Breslow menor de 1 se someten menos ( $p=0,0005$ ) a BSGC que los pacientes con un índice de Breslow mayor o igual a 1. Esta diferencia se mantiene incluso al analizar los pacientes con un índice de Breslow mayor o igual a 1 por estratos (entre 1 y 2 mm o mayor de 2 mm y entre 1 y 4 mm).

Al analizar el índice de Clark, se observa que en los pacientes con índice de Clark III o IV se realizan, de manera estadísticamente significativa ( $p=0,0005$ ), más BSGC.

Del mismo modo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor de los pacientes con melanoma ulcerado en los que se hace la BSGC.

En los pacientes con un número de mitosis  $\geq 1/\text{mm}^2$  se realizan más BSGC, de manera estadísticamente significativa ( $p=0,0005$ ) que en los que presentan un recuento de mitosis menor a  $1/\text{mm}^2$ .

### 5. 2. 3 Clasificación TNM y estadio previo y posterior a la BSGC

Los resultados del análisis de las variables “modificación del TNM y modificación del estadio” previo y posterior a la BSGC se muestran en la tabla 15.

Estadio preBSGC		n	BSGC no	BSGC si	No cambia	Cambia TNM (%)	Cambia a estadio III (%)
Estadio 0	pTis	1	1	0	0	-	-
Estadio IA	pT1a	78	62	16	14	2 (12,5%)	12,5%
Estadio IB	pT1b	42	14	28	25	3 (10,7%)	15,4%
	pT2a	32	8	24	19	5 (20,8%)	
Estadio IIA	pT2b	11	3	8	8	0	19,0%
	pT3a	16	3	13	9	4 (30,7%)	
Estadio IIB	pT3b	22	1	21	14	7 (33,3%)	32%
	pT4a	7	3	4	3	1 (25%)	
Estadio IIC	pT4b	24	10	14	6	8	57,1%
	Total	233	105	128	98	30	

Tabla 15. Estadio y TNM pre y post BSGC

El estadio cambia en 30 pacientes de los 128 en los que se realiza la BSGC (23,43%), asumiendo los pacientes con metástasis en tránsito o satelitos como cN0.

En el gráfico 30 se aprecia cómo aumenta la relación BSGC+/BSGC realizadas conforme aumenta el estadio clínico de la lesión en la serie presentada.

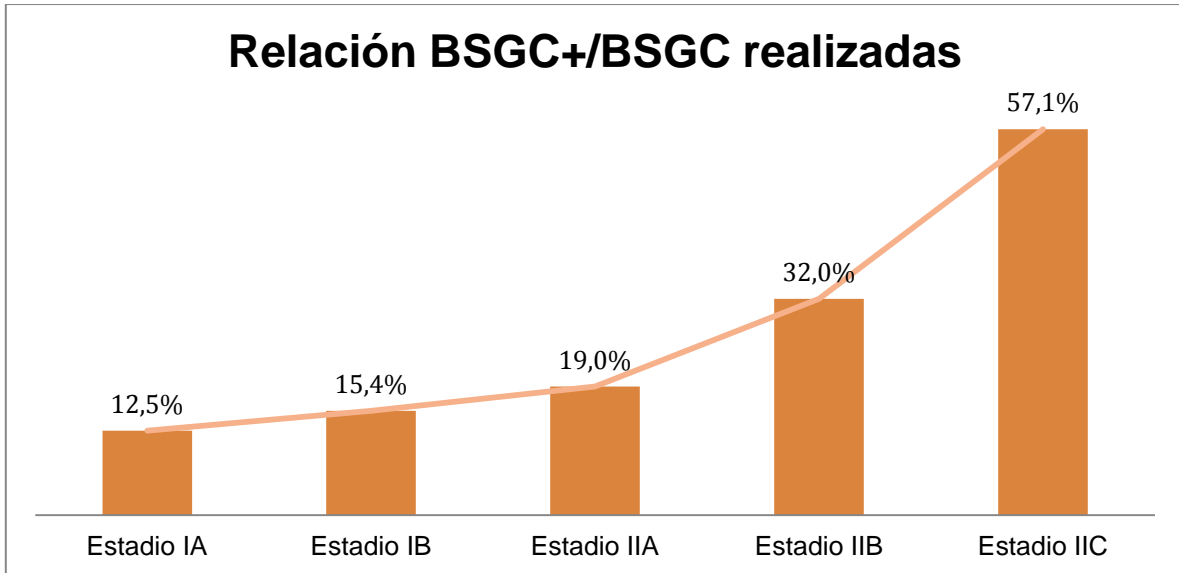


Gráfico 30. Relación BSGC+/BSGC realizadas y estadio clínico de la lesión

## 5. 2. 4 Análisis comparativo de las variables del tratamiento de la muestra

### 5. 2. 4. 1 Variables del tratamiento con IFN y modificación de la indicación de IFN

Del total de pacientes (n= 233):

- en 105 no se realiza BSGC. De ellos en 14 hay inicialmente indicación de IFN;
- de los 128 pacientes en los que se realizó la BSGC el número de pacientes que pasan de tener indicación de IFN cambia de 39 (antes de la BSGC) a 54 (tras la BSGC) para un total de 68 pacientes (53 previos a la BSGC más 15 tras ésta) con indicación de IFN adyuvante (ver gráfico 31).

---

De las 30 BSGC que fueron positivas y que teóricamente modifican estadio e indicación de IFN, 15 lo fueron en pacientes con indicación inicial ya de IFN (estadio T3b en adelante o pacientes con satelitosis o metástasis en tránsito; n= 53). Hay más pacientes que, presentando indicación inicial de IFN se someten a BSGC ( $p=0,001$ ). La diferencia es aún mayor entre aquellos pacientes con indicación de IFN tras BSGC versus sin BSGC ( $p<0,0005$ ). En la tabla 16 y en la figura 2 se puede observar la distribución de los pacientes según indicación de IFN previa y posteriormente a la realización de la BSGC.

<b>VARIABLES DEL TRATAMIENTO</b>						
<b>Modificación de indicación de interferón</b>						
	<b>Antes de BSGC</b>	<b>Sin BSGC</b>	<b>Con BSGC</b>		<b>Tras BSGC</b>	<b>p</b>
			Pre BSGC	Post BSGC		
Sin indicación de IFN	180 (77,3%)	91 (86,7%)	89 (69,5%)	74 (57,8%)	165 (70,4%)	<b>p=0,001*</b> <b>p&lt;0,0005**</b>
Con indicación de IFN	53 (22,7%)	14 (13,3%)	39 (30,5%)*	54 (42,2%)**	68 (29,6)	
Totales	233 (100%)	105	128	128	233 (100%)	

Tabla 16. Modificación del indicación de IFN tras BSGC

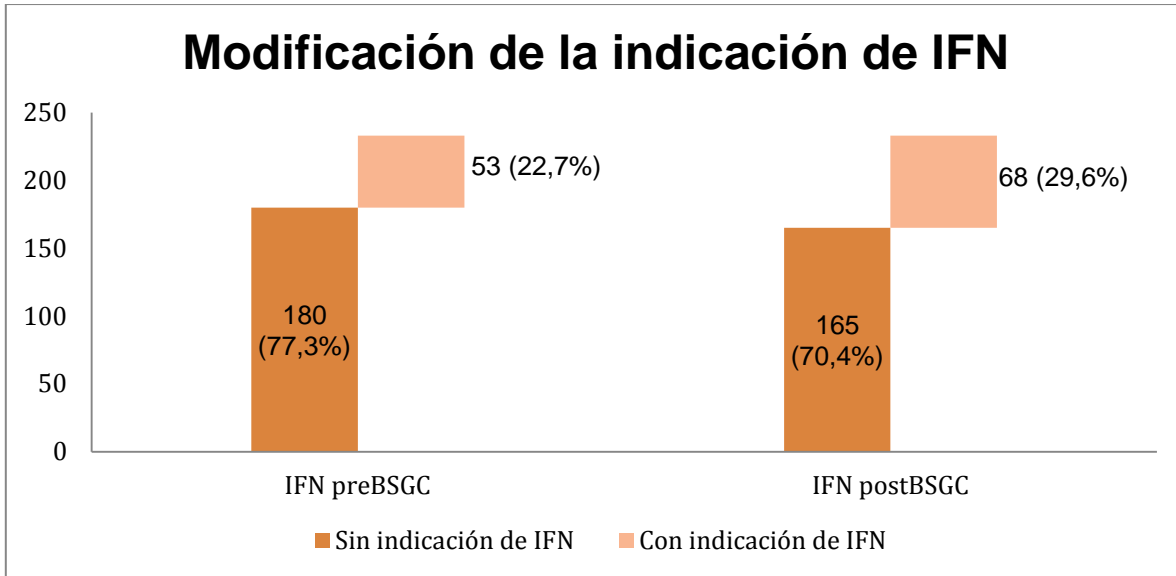


Gráfico 31. Diagrama de barras para la modificación de la indicación de tratamiento con IFN en la muestra.



\*30 pacientes con BSGC+. En 15 se modifica estadio e indicación. En 15 se evidencia afectación ganglionar, sin afectar a la indicación inicial; de estos últimos en 10 se modifica el estadio por ser previo a la BSGC cN0. Entre paréntesis, pacientes con micrometástasis o satelitosis

Figura 2. Evolución de los pacientes según indicación o no de IFN previo a la realización de la BSGC.

#### **5. 2. 4. 2 Tratamiento real con IFN**

De los 233 pacientes, 14 (6%) recibieron tratamiento adyuvante con IFN. Todos fueron sometidos a BSGC, siendo positiva en 10 de ellos y negativa en 4 (71,4 y 28,6% respectivamente). En 9 había de entrada indicación de tratamiento con IFN por el estado de la T (T3b o superior); todos ellos fueron sometidos a BSGC, que fue positiva en 5 y negativa en 4. En cinco pacientes la positividad de la BSGC supuso modificar el tratamiento, proponiéndose adyuvancia con IFN y recibiendo realmente IFN.

Otros 9 pacientes recibieron adyuvancia tras recaída; de ellos sólo se realizó BSGC en 4 de los 7 en los que había indicación. Ninguna de las BSGC fue positiva. Sólo un paciente presentaba indicación de IFN según T, independientemente del estado del ganglio centinela, que fue negativo (Figura 3).



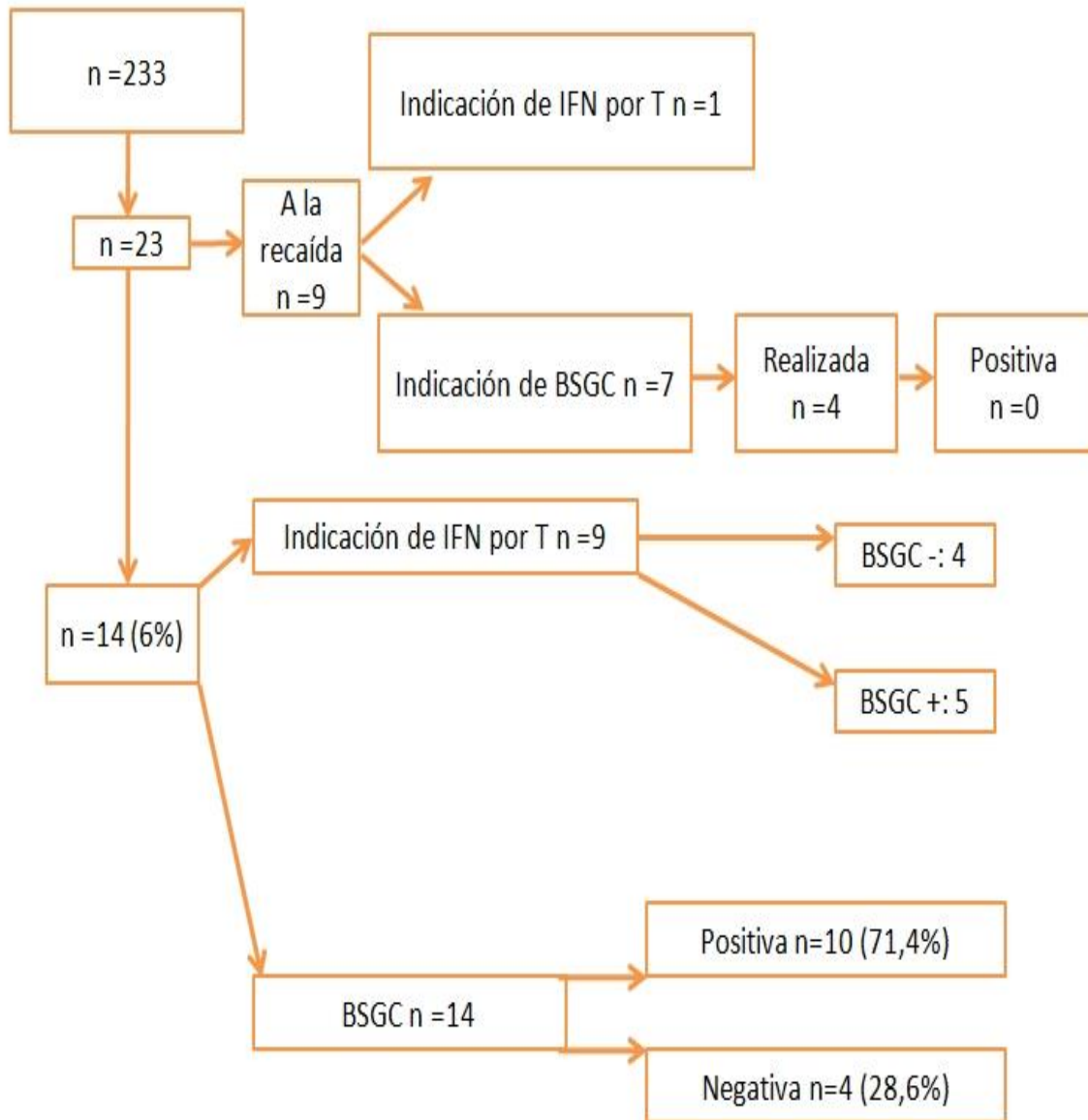


Figura 3. Evolución de los pacientes que reciben IFN según realización de BSGC.

### 5. 2. 4. 3 Análisis del tratamiento con radioterapia

Del análisis de los pacientes tratados con radioterapia se evidencia que 26 pacientes recibieron radioterapia, 16 con una intención radical y 10 con intención paliativa, sin encontrarse diferencias entre los que se realizó y los que no se realizó la BSGC, ni en su indicación ni en su intencionalidad (Tabla 17).

VARIABLES DEL TRATAMIENTO				
Tratamiento con radioterapia				
	Total	Sin BSGC	Con BSGC	p
No	207(88,8%)	94 (89,5%)	113(88,3%)	p=0,836
Si	26 (11,2%)	11 (10,5%)	15 (11,7%)	
Intención de la radioterapia				
Radical	16 (61,5%)	7(63,6%)	9 (60%)	p=0,851
Paliativa	10 (38,5%)	4(36,4%)	6 (40%)	

Tabla 17. Tratamiento con radioterapia

### 5. 2. 4. 3 Análisis del tratamiento sistémico

El análisis del tratamiento sistémico muestra una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,04$ ) a favor de los pacientes en los que se realizó la BSGC y acaban recibiendo tratamiento sistémico (tabla 18).

VARIABLES DEL TRATAMIENTO				
Tratamiento sistémico				
	Total	Sin BSGC	Con BSGC	p
No realizado	212 (91%)	100(95,2%)	112 (87,5%)	p=0.04*
Realizado	21 (9%)	5 (4,8%)	16 (12,5%)*	

Tabla 18. Tratamiento sistémico

## 5. 2. 5 Análisis comparativo del seguimiento de los pacientes

### 5. 2. 5. 1 Análisis global del seguimiento

El análisis global del seguimiento se muestra en la tabla 19, como “estado actual del paciente”.

Variables del seguimiento				
Estado Actual el paciente				
	Total	Sin BSGC	Con BSGC	p
<b>Vive sin enfermedad</b>	189 (81,1%)	87 (82,9%)	102 (79,7%)	p=0,093
<b>Vive con enfermedad</b>	9 (3,9%)	3 (2,9%)	6 (4,7%)	
<b>Muerto por melanoma</b>	24 (10,3)	7 (6,7%)	17 (13,3%)	
<b>Muerto por no melanoma</b>	11 (4,7%)	8 (7,5%)	3 (2,3%)	

**Tabla 19. Análisis global del seguimiento. Estado actual del paciente.**

Aunque no hay relación estadísticamente significativa entre el haber fallecido y haber sido sometido a BSGC, hay una tendencia a la significación estadística entre haber fallecido por melanoma y haberse realizado la BSGC, así como entre haber fallecido por causa no relacionada con el melanoma y no realizarse la BSGC.

### **5. 2. 5. 2 Análisis de la supervivencia**

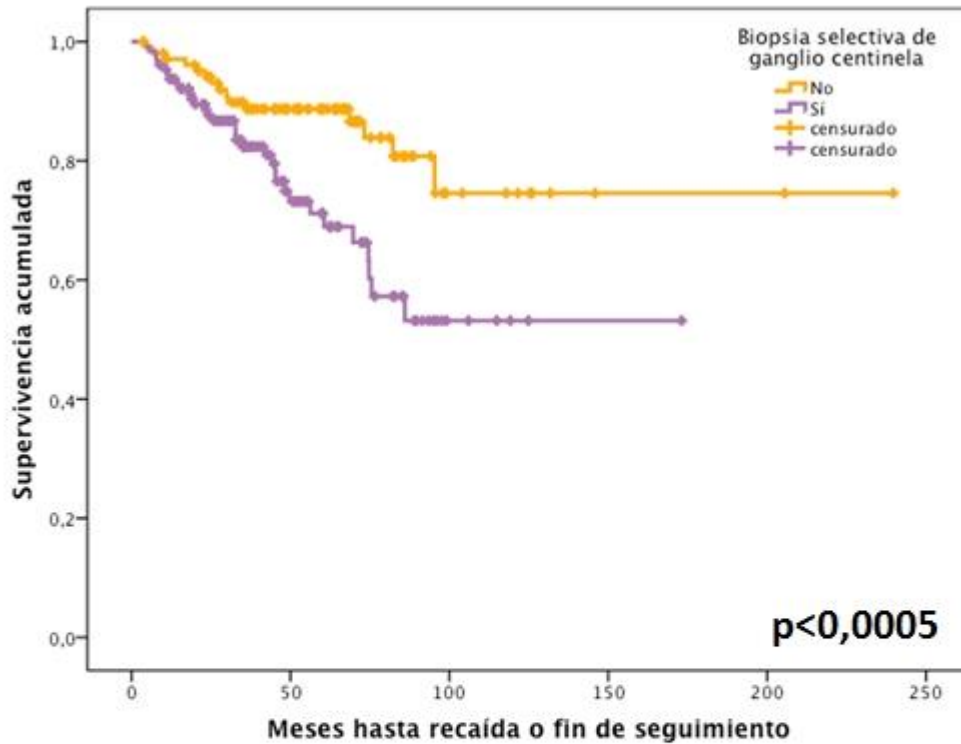
A continuación se expondrá el análisis realizado sobre 4 aspectos para cada una de las tres modalidades de supervivencia (es decir, SLE, SG y SEM) pues el aspecto general se comentó en el apartado de análisis descriptivo. Estos aspectos específicos son:

- a) Supervivencia de los pacientes según se hayan sometido o no a BSGC.
- b) Supervivencia de los pacientes sometidos a BSGC según el resultado de ésta.
- c) Supervivencia de los pacientes con evento (recaída, muerte o muerte por melanoma) según se hayan sometido o no a BSGC.
- d) Supervivencia en los pacientes con evento (recaída, muerte o muerte por melanoma) según el resultado de la BSGC.

#### **5. 2. 5. 2. 1 Análisis de la SLE**

##### **5. 2. 5. 2. 1. a SLE en los pacientes según se hayan sometido o no a BSGC**

Hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0005$ ) en la supervivencia libre de enfermedad a favor de los pacientes que no se someten a BSGC (gráfico 32 y tabla 20). El *hazard ratio* de SLE es del 0,887 para los pacientes no sometidos a BSGC y del 0,712 para aquellos en los que se realiza la BSGC.



Meses	12	24	36	48	60	FS
Recaídas sin BSGC	3	6	10	11	11	15
Pacientes a riesgo	98	91	80	68	56	0
Recaídas con BSGC	8	12	20	24	27	33
Pacientes a riesgo	117	104	68	48	33	0

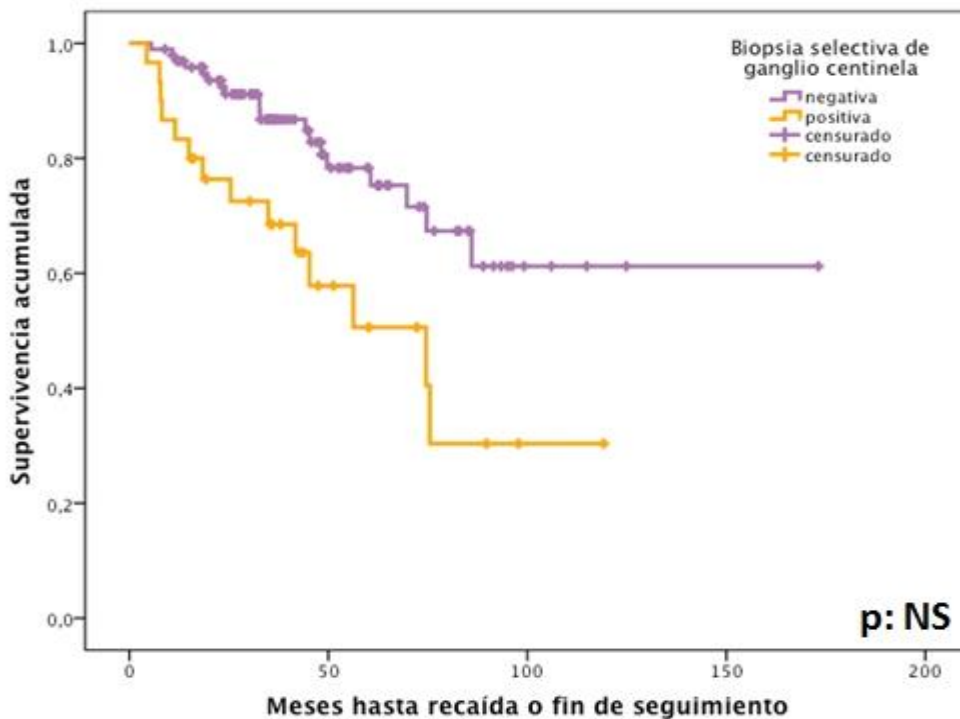
Gráfico 32. SLE según los pacientes se hayan sometido o no a BSGC. Morado: pacientes con BSGC. Naranja: pacientes sin BSGC Datos en meses. FS: 239 meses en aquellos sin BSGC y 173 meses en aquellos con BSGC realizada.

SLE (n=233)	Total	Sin BSGC n=105	Con BSGC n=128	p
Media ( $\pm$ DE)	53,13 ( $\pm$ 34,26)	62,42* ( $\pm$ 37,54)	45,50 ( $\pm$ 29,35)	$p < 0,0005^*$
Mediana (RIC)	47,43 (43,37)	63,73* (46,13)	37,61 (36,48)	$p < 0,0005^*$

Tabla 20. Análisis de la SLE según los pacientes se hayan sometido o no a BSGC. Datos expresados en meses

### 5. 2. 5. 2. 1. b SLE en los pacientes sometidos a BSGC según el resultado de ésta

En los pacientes sometidos a BSGC no hay diferencias en supervivencia libre de enfermedad independientemente de que el resultado del análisis de la BSGC sea positivo o negativo (gráfico 33 y tabla 21). El *hazard ratio* de SLE es de 0,506 para los pacientes con BSGC positiva y de 0,783 para aquellos con BSGC negativa.



Meses	12	24	36	48	60	FS
Recaídas con BSGC positiva	1	7	9	11	12	14
Sin BSGC Pacientes a riesgo	29	20	15	9	6	0
Recaídas con BSGC negativa	1	8	11	13	16	19
Con BSGC Pacientes a riesgo	97	76	52	39	25	0

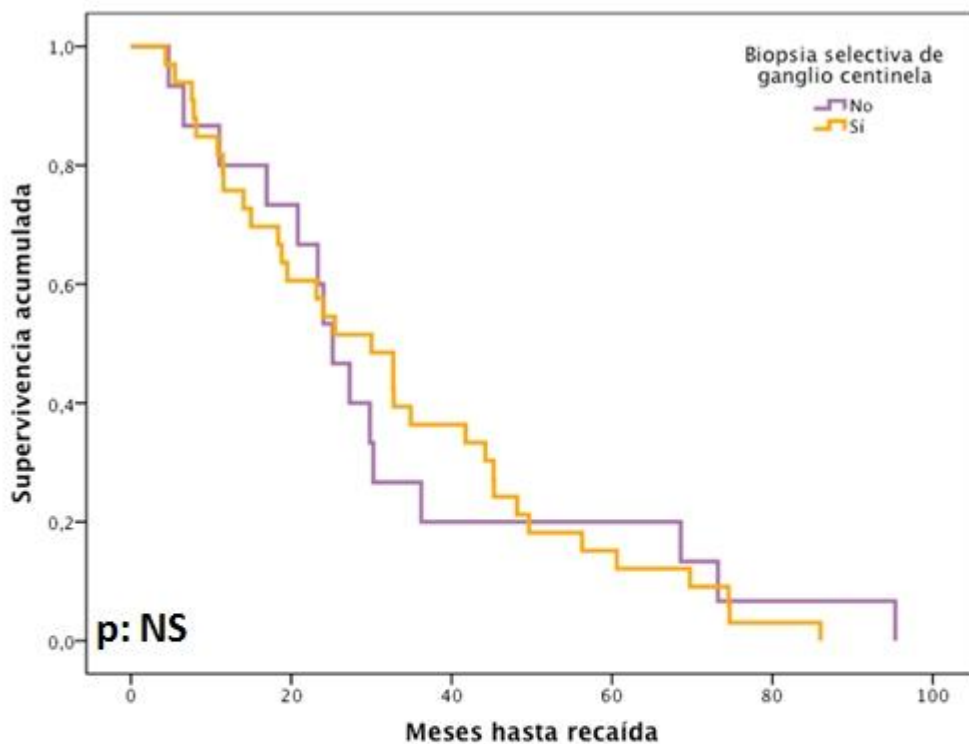
**Gráfico 33. SLE según el resultado de la BSGC. Morado: pacientes con BSGC negativa. Naranja: pacientes con BSGC positiva.** FS: 119 meses en aquellos con BSGC positiva y 173 meses en aquellos con BSGC negativa. NS: No significativo.

Pacientes con BSGC (n=128)	BSGC + n=30	BSGC – n=98	p
<b>Media (± DE)</b>	41,36 (±29,17)	46,77 (29,43)	p=0,328
<b>Mediana (RIC)</b>	36,91 (41,25)	37,71 (36,05)	p=0,835

**Tabla 21. Análisis de la SLE según el resultado de la BSGC. Datos expresados en meses.**

#### **5. 2. 5. 2. 1. c SLE en los pacientes que recaen según se hayan sometido o no a BSGC**

En los pacientes que recaen (n=48) no hay diferencias en supervivencia libre de enfermedad independientemente de que se hayan sometido o no a BSGC (gráfico 34 y tabla 22).



Meses	12	24	36	48	60	FS
Pacientes recaídos y sin BSGC	1	3	8	9	11	15
Pacientes a riesgo	14	12	7	6	4	0
Pacientes recaídos y con BSGC	3	9	12	17	19	33
Pacientes a riesgo	21	24	21	16	14	0

**Gráfico 34. SLE en los pacientes que recaen según se sometan o no a BSGC (n=48). Morado: pacientes sin BSGC. Naranja: pacientes con BSGC.** FS: 173 meses en aquellos con BSGC realizada y 104 meses en aquellos sin BSGC realizada.

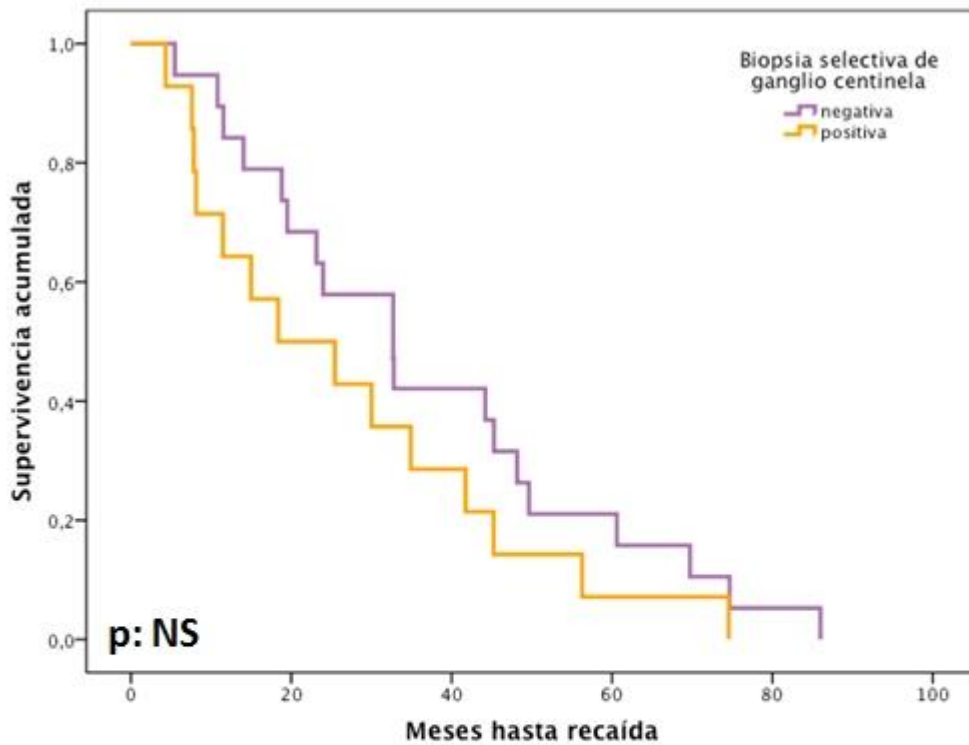
Pacientes con evento (n=48)	Sin BSGC n=15	Con BSGC n=33	p
<b>Media (± DE)</b>	32,87 (±25,98)	32,86(±22,60)	p=0,833
<b>Mediana (RIC)</b>	25,16 (19,27)	30,00 (33,93)	p=1,000

**Tabla 22. Análisis de la SLE en los pacientes con evento según se hayan sometido o no a BSGC. Datos expresados en meses.**



### 5. 2. 5. 2. 1. d SLE en los pacientes que recaen según el resultado de la BSGC

En los pacientes que fallecen por melanoma que se someten a la BSGC (n=33) no hay diferencias en supervivencia libre de enfermedad independientemente de que el resultado de ésta sea positiva o negativa (gráfico 35 y tabla 23).



Meses	12	24	36	48	60	FS
Pacientes recaídos y BSGC +	1	3	5	7	7	10
Pacientes a riesgo	12	10	8	6	5	0
Pacientes recaídos y BSGC -	0	1	2	3	4	7
Pacientes a riesgo	18	14	13	10	9	0

**Gráfico 35. SLE en los pacientes que recaen según el resultado de la BSGC (n=33). Morado: pacientes con BSGC negativa. Naranja: pacientes con BSGC positiva. FS: 77 meses en aquellos con BSGC positiva y 173 meses en aquellos con BSGC negativa.**

SLE (n=33)	BSGC- n=19	BSGC+ n=14	p
<b>Media (<math>\pm</math> DE)</b>	37,03 ( $\pm$ 23,29)	27,20 ( $\pm$ 21,14)	p=0,174
<b>Mediana (RIC)</b>	32,70 (30,83)	21,90 (34,55)	p=0,364

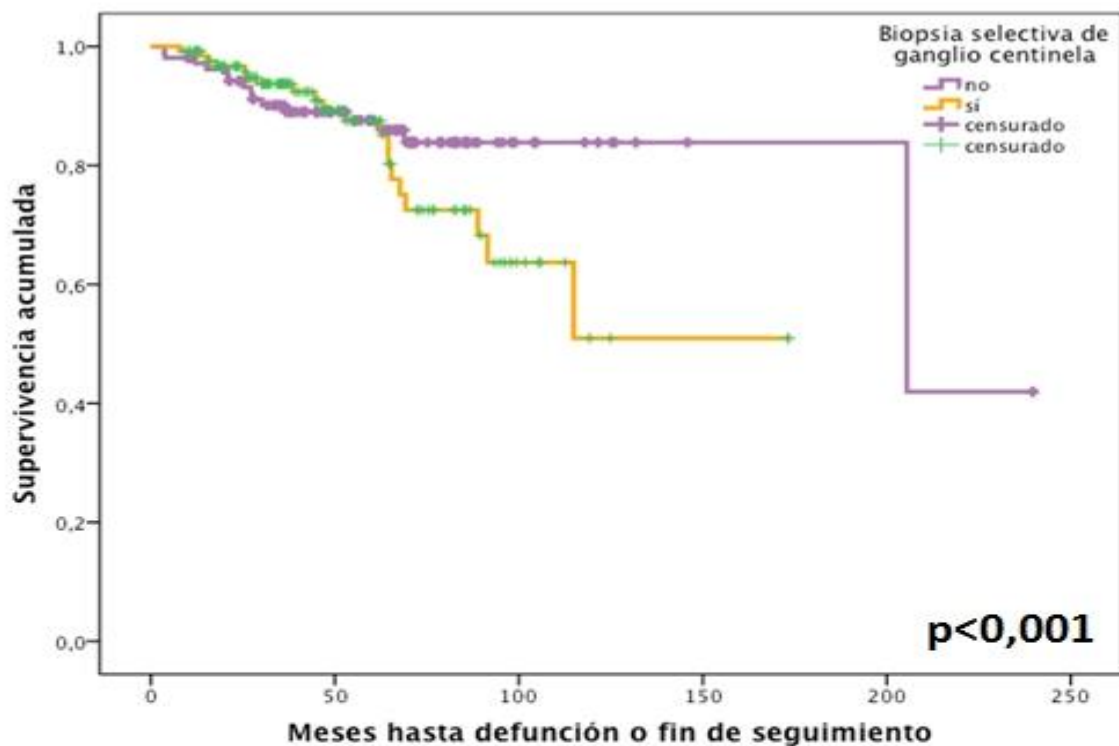
Tabla 23. Análisis de la SLE en los pacientes con evento sometidos a BSGC (n=31) según el resultado de ésta. Datos expresados en meses

## 5. 2. 5. 2. 2 Análisis de la SG

### 5. 2. 5. 2. 2. a SG en los pacientes según se hayan sometido o no a BSGC

Hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en la supervivencia global a favor de los pacientes que no se someten a BSGC (gráfico 36 y tabla 24).

El *hazard ratio* de SG para los pacientes sometidos a BSGC es de 0,875 y de 0,876 para los que no se someten a BSGC.



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos sin BSGC	2	6	10	12	12	15
Pacientes a riesgo	101	94	82	57	56	0
Fallecidos con BSGC	1	4	7	10	11	20
Pacientes a riesgo	123	102	76	54	41	0

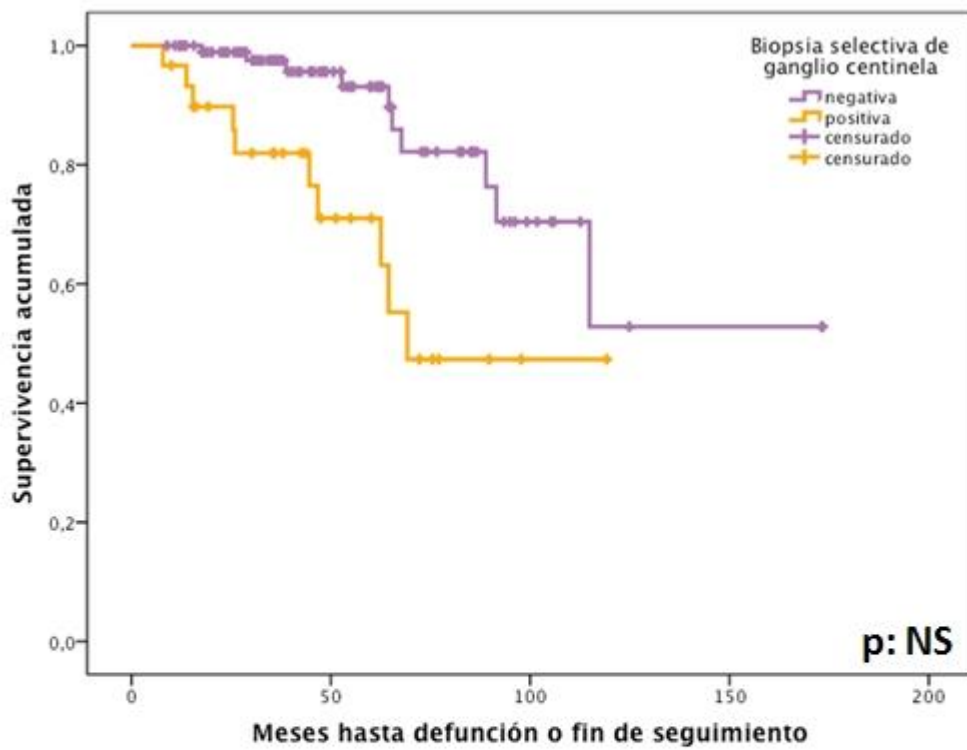
**Gráfico 36. SG según los pacientes se hayan sometido o no a BSGC. Morado: pacientes sin BSGC. Naranja: pacientes con BSGC.** FS: 239 meses en aquellos sin BSGC y 173 meses en aquellos con BSGC realizada.

SG (n=233)	Total	Sin BSGC n=105	Con BSGC n=128	p
<b>Media (<math>\pm</math> DE)</b>	56,18 ( $\pm$ 34,72)	63,66* ( $\pm$ 36,74)	50,05 ( $\pm$ 31,83)	<b>p=0,001*</b>
<b>Mediana (RIC)</b>	51,30 (42,87)	63,73* (45,00)	42,53 (37,75)	<b>p&lt;0,0005*</b>

**Tabla 24. Análisis de la supervivencia global (SG) según los pacientes se hayan sometido o no a BSGC. Datos expresados en meses.**

**5. 2. 5. 2. 2. b SG en los pacientes sometidos a BSGC según el resultado de ésta**

En los pacientes sometidos a BSGC no hay diferencias en la SG independientemente de que el resultado del análisis de la BSGC sea positivo o negativo (gráfico 37 y tabla 25). El *hazard ratio* de SG para aquellos con BSGC positiva es de 0,710 y de 0,931 para aquellos con BSGC negativa.



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos con BSGC -	0	1	2	3	4	10
Pacientes a riesgo	95	79	58	43	31	0
Fallecidos con BSGC +	1	3	5	7	7	10
Pacientes a riesgo	28	23	18	12	10	0

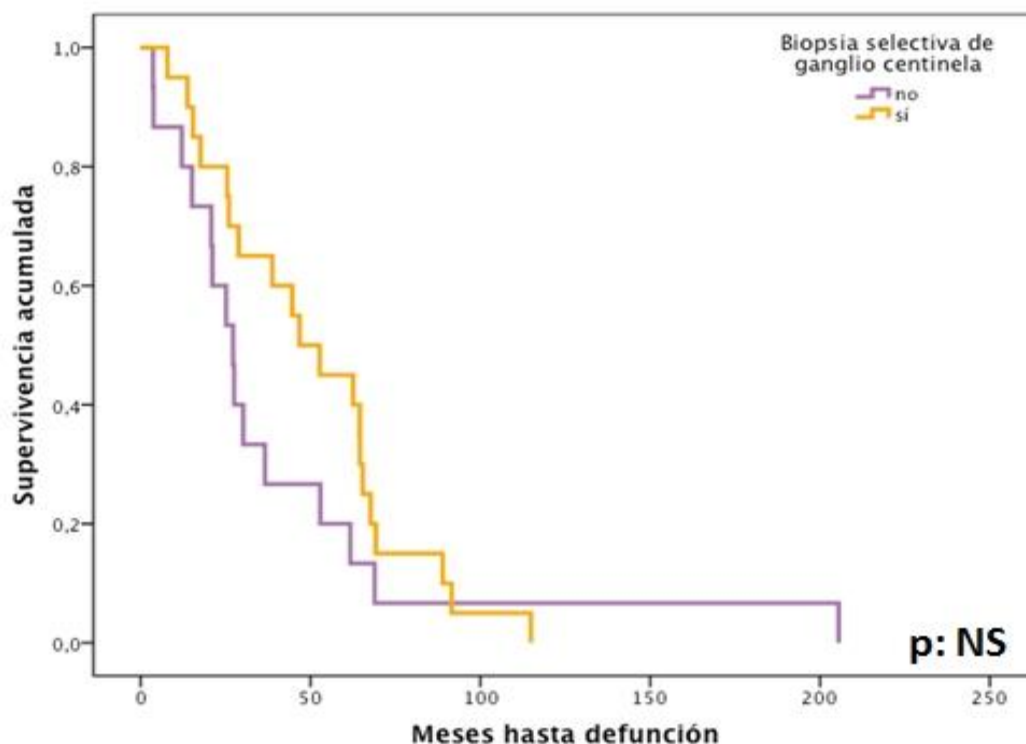
**Gráfico 37. SG según el resultado de la BSGC. Morado: pacientes con BSGC negativa. Naranja: pacientes con BSGC positiva. FS: 173 meses en aquellos con BSGC negativa y 119 meses en aquellos con BSGC positiva.**

Pacientes con BSGC (n=128)	BSGC + n=30	BSGC – n=98	p
<b>Media (<math>\pm</math> DE)</b>	46,94 ( $\pm$ 37,88)	51,00 ( $\pm$ 33,01)	p=0,723
<b>Mediana (RIC)</b>	44,16 (41,75)	40,91 (34,12)	p=0,531

Tabla 25. Análisis de la supervivencia global según el resultado de la BSGC. Datos expresados en meses

#### 5. 2. 5. 2. 2. c SG en los pacientes que fallecen según se hayan sometido o no a BSGC

En los pacientes fallecidos no hay diferencias en supervivencia global independientemente de que se hayan realizado o no la BSGC (gráfico 38 y tabla 26).



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos sin BSGC	2	6	10	11	12	15
Pacientes a riesgo	13	9	5	4	3	0
Fallecidos con BSGC	1	4	7	10	11	20
Pacientes a riesgo	19	16	13	10	9	0

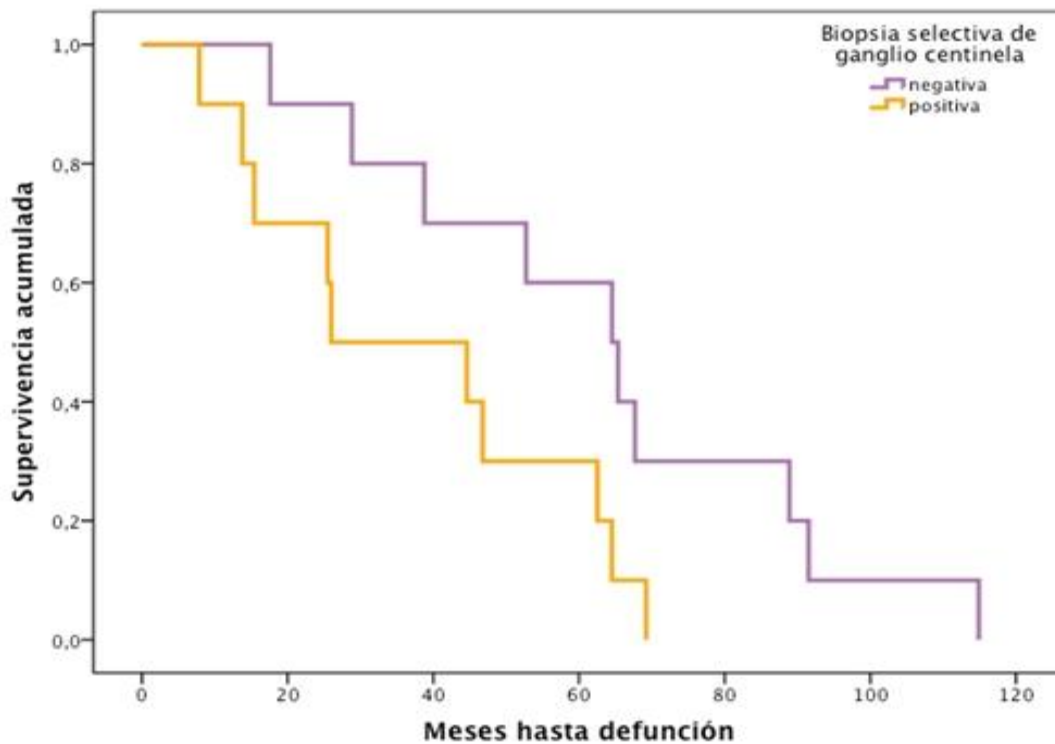
**Gráfico 38. SG en los pacientes fallecidos (n=35) según se hayan sometido o no a BSGC. Morado: pacientes sin BSGC. Naranja: pacientes con BSGC. FS: 205 meses en aquellos sin BSGC y 114 meses en aquellos con BSGC.**

Pacientes fallecidos (n=35)	Sin BSGC n=15	Con BSGC n=20	p
<b>Media (± DE)</b>	40,81 (±49,46)	50,35 (±29,09)	p=0,093
<b>Mediana (RIC)</b>	27,20 (37,80)	49,75 (41,50)	p=0,057

**Tabla 26. Análisis de la SG en los pacientes fallecidos según se hayan sometido o no a BSGC. Datos expresados en meses.**

### 5. 2. 5. 2. 2. d SG en los pacientes que fallecen según el resultado de la BSGC

En los pacientes que fallecen y sometidos a BSGC no hay diferencias en SG, independientemente de que el resultado de ésta sea positiva o negativa (gráfico 39 y tabla 27).



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos con BSGC -	1	1	2	3	4	10
Pacientes a riesgo	9	9	8	7	6	0
Fallecidos con BSGC +	1	3	5	7	7	10
Pacientes a riesgo	9	7	5	3	3	0

**Gráfico 39. SG en los pacientes fallecidos según el resultado de la BSGC (n=20). Morado: pacientes con BSGC negativa. Naranja: pacientes con BSGC positiva. Datos en meses. FS: 69 meses en aquellos con BSGC positiva y 114 meses en aquellos BSGC negativa.**

Pacientes fallecidos con BSGC (n=20)	BSGC- (n=10)	BSGC+ (n=10)	p
<b>Media (± DE)</b>	63,08 (±30,05)	37,61 (±22,86)	p=0,043
<b>Mediana (RIC)</b>	64,95 (53,28)	35,28 (48,03)	p=0,179

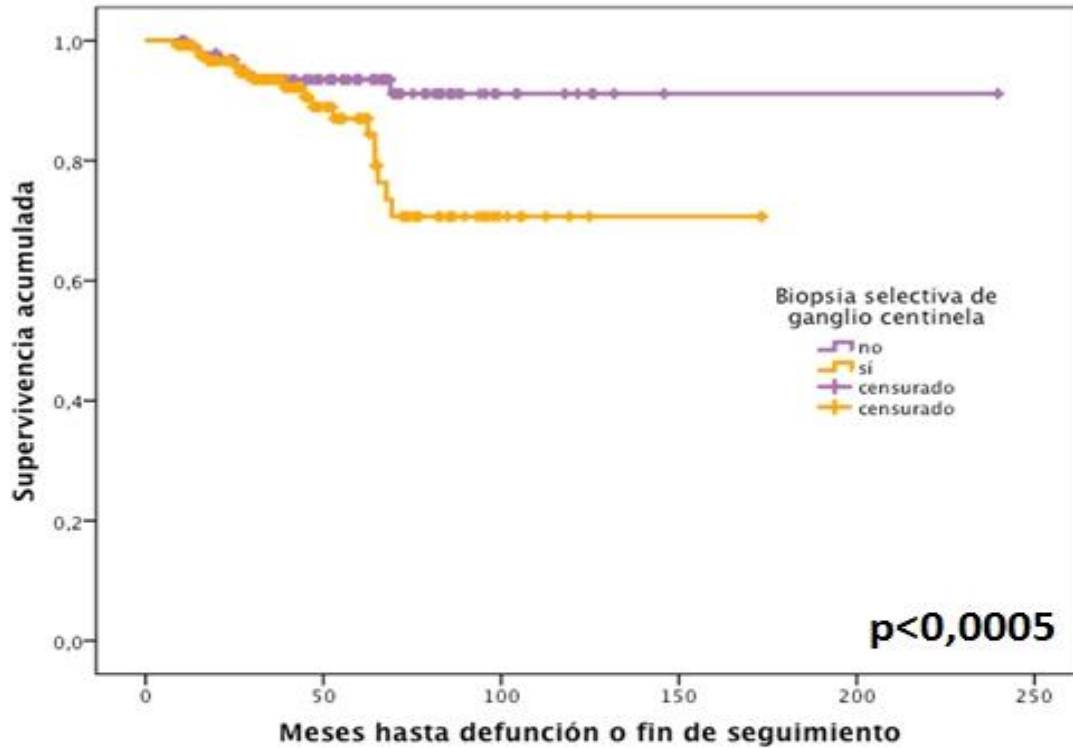
Tabla 27. Análisis de la SG en los pacientes fallecidos sometidos a BSGC según el resultado de ésta. Datos expresados en días.

### 5. 2. 5. 2. 3 Análisis de la SEM

#### 5. 2. 5. 2. 3 a SEM en los pacientes según se hayan sometido o no a BSGC.

Hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,003$ ) en la SEM a favor de los pacientes que no se someten a BSGC (gráfico 40 y tabla 28). El *hazard ratio* de SEM es de 0,870 para los pacientes sometidos a BSGC y de 0,935 para los que no se someten a ésta.





Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos por melanoma sin BSGC	0	3	4	6	6	7
Pacientes a riesgo	95	89	87	67	54	0
Fallecidos por melanoma con BSGC	1	4	6	10	21	17
Pacientes a riesgo	120	99	89	52	38	0

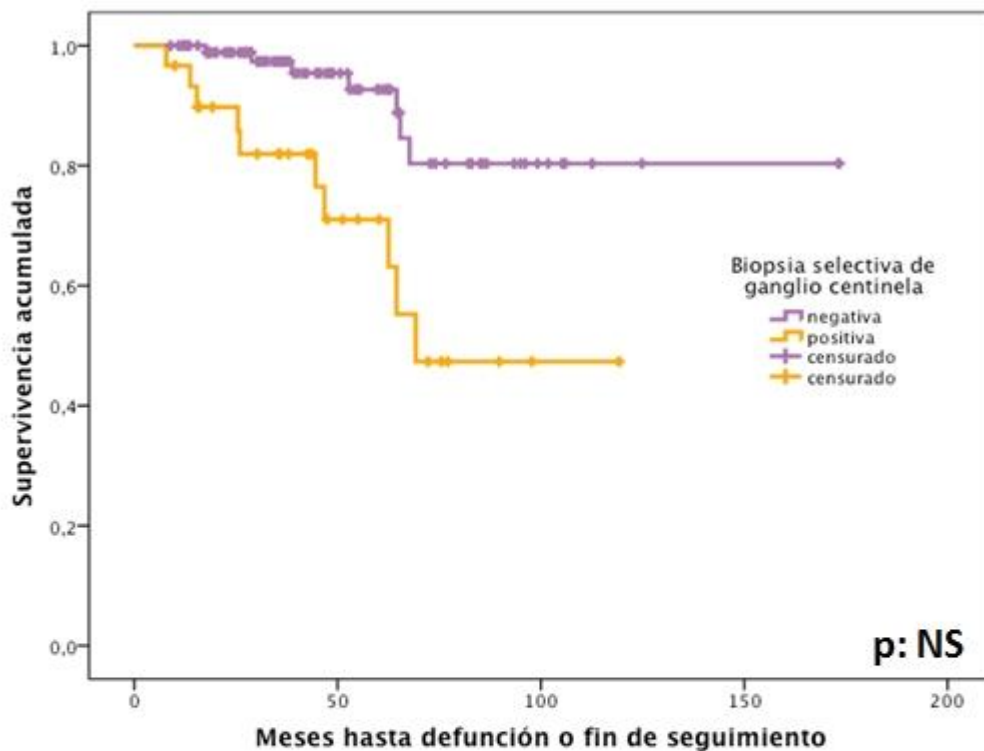
**Gráfico 40. SEM según los pacientes (n=222) según se hayan sometido o no a BSGC. Morado: pacientes sin BSGC. Naranja: pacientes con BSGC. FS: 239 meses en aquellos sin BSGC y 173 meses en aquellos con BSGC.**

SEM (n=222)	Total	Sin BSGC n=105	Con BSGC n=128	p
<b>Media (<math>\pm</math> DE)</b>	55,78	64,65 ( $\pm$ 33,69)*	48,89 ( $\pm$ 31,24)	<b><math>p &lt; 0,0005^*</math></b>
<b>Mediana (RIC)</b>	51,28	64,33 (42,22)*	41,50 (37,63)	<b><math>p &lt; 0,0005^*</math></b>

**Tabla 28. Análisis de la SEM según los pacientes se hayan sometido o no a BSGC. Datos expresados en meses.**

### 5. 2. 5. 2. 3 b SEM en los pacientes sometidos a BSGC según el resultado de ésta

En los pacientes sometidos a BSGC no hay diferencias en la SEM independientemente de que el resultado del análisis de la BSGC sea positivo o negativo (gráfico 41 y tabla 29). El *hazard ratio* para la SEM es de 0,710 para los pacientes con BSGC positiva y de 0, 927 para aquellos con BSGC negativa.



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos por melanoma con BSGC +	1	3	5	7	7	10
Pacientes a riesgo	28	23	18	12	10	0
Fallecidos por melanoma con BSGC -	0	1	2	3	4	7
Pacientes a riesgo	92	76	55	40	28	0

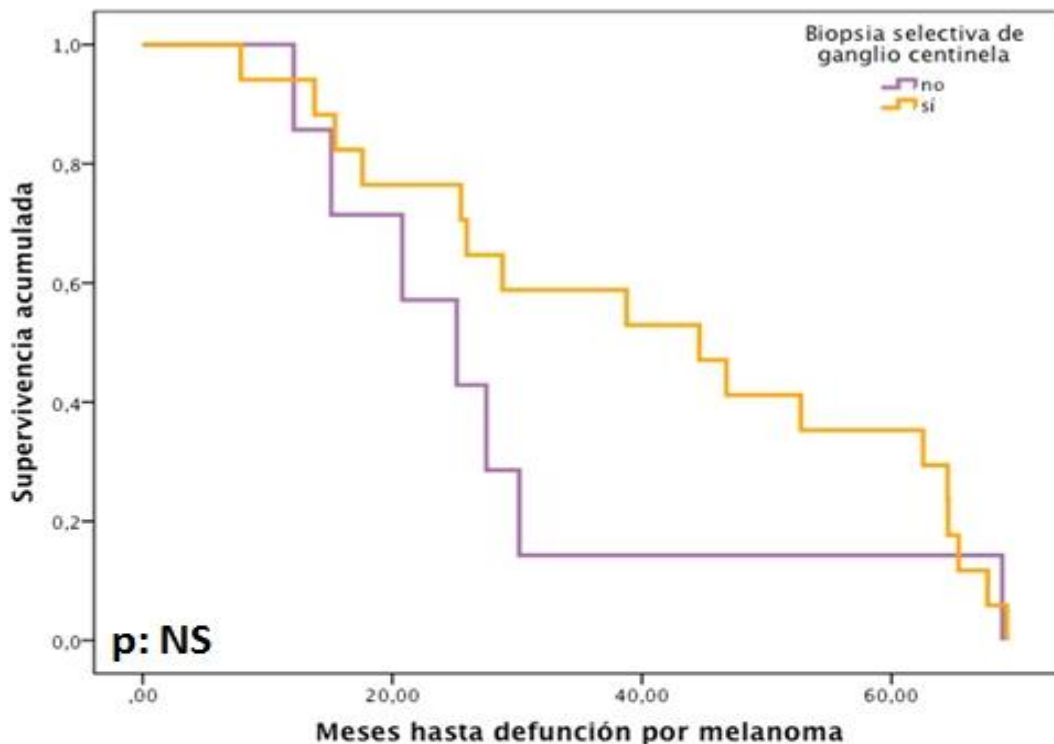
**Gráfico 41. SEM según el resultado de la BSGC. Morado: pacientes con BSGC negativa. Naranja: pacientes con BSGC positiva.** FS: 119 meses en aquellos con BSGC positiva y 173 meses en aquellos con BSGC negativa.

Pacientes con BSGC (n=125)	BSGC + n=30	BSGC – n=95	p
<b>Media (<math>\pm</math> DE)</b>	46,94 ( $\pm$ 27,88)	49,50 ( $\pm$ 32,35)	p=0,890
<b>Mediana (RIC)</b>	44,16 (41,75)	39,26 (37,13)	p=0,497

**Tabla 29. Análisis de la SEM según el resultado de la BSGC. Datos expresados en meses**

### 5. 2. 5. 2. 3 c SEM en los pacientes que fallecen por melanoma según se hayan sometido o no a BSGC

En los pacientes fallecidos por melanoma no hay diferencias en SEM independientemente de que se hayan realizado o no la BSGC (gráfico 42 y tabla 30).



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos por melanoma y sin BSGC	1	3	6	-	-	7
Pacientes a riesgo	6	4	4	-	-	0
Fallecidos por melanoma y con BSGC	2	4	7	10	11	1
Pacientes a riesgo	15	13	10	7	6	0

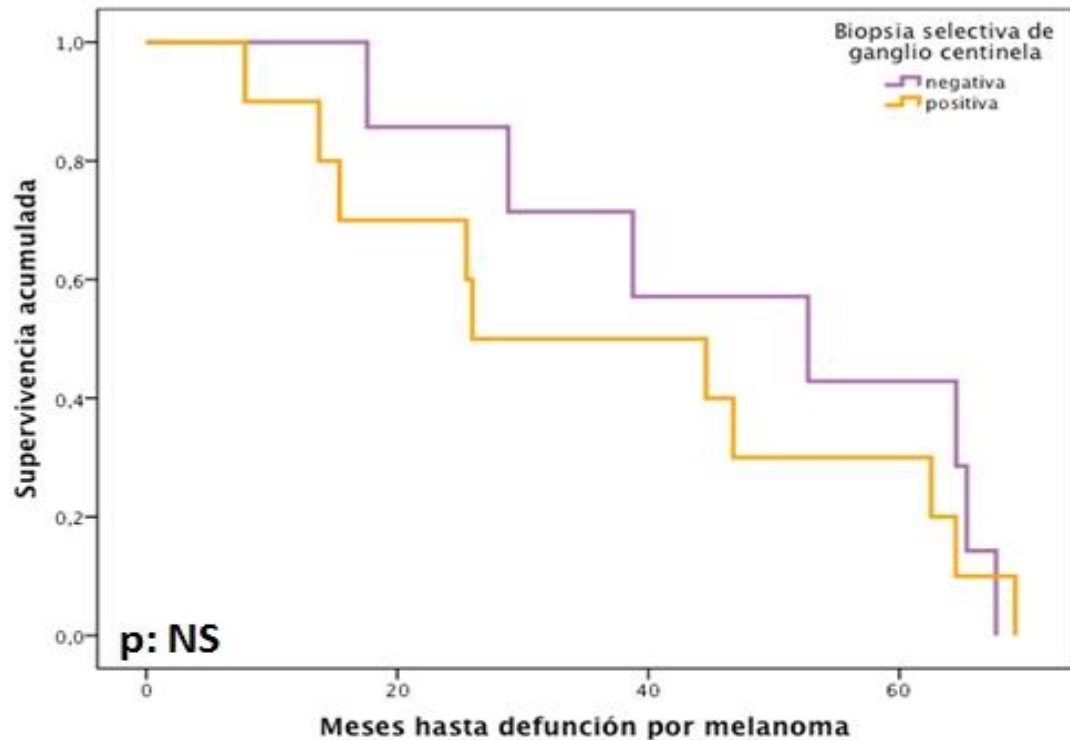
**Gráfico 42. SEM en los pacientes fallecidos por melanoma según se hayan sometido o no a BSGC. Morado: pacientes sin BSGC. Naranja: pacientes con BSGC. FS: 68 meses en aquellos sin BSGC realizada y 69 meses en aquellos con BSGC realizada.**

Pacientes fallecidos	Sin BSGC n=7	Con BSGC n=17	p
<b>Media (± DE)</b>	28,53 (±18,93)	41,86 (±21,65)	p=0,234
<b>Mediana (RIC)</b>	25,16 (15,07)	44,6 (42,97)	p=0,371

**Tabla 30. Análisis de la SEM en los pacientes fallecidos según se hayan sometido o no a BSGC. Datos expresados en meses.**

### 5. 2. 5. 2. 3 d SEM en los pacientes que fallecen por melanoma según el resultado de la BSGC

En los pacientes que fallecen por melanoma y sometidos a BSGC no hay diferencias en SEM, independientemente de que el resultado de ésta sea positiva o negativa (gráfico 43 y tabla 31).



Meses	12	24	36	48	60	FS
Fallecidos por melanoma y con BSGC +	1	3	5	7	7	10
Pacientes a riesgo	9	7	5	3	3	0
Fallecidos por melanoma y con BSGC -	1	2	3	4	4	7
Pacientes a riesgo	6	5	4	3	3	0

**Gráfico 43. SEM en los pacientes fallecidos por melanoma según la BSGC sea positiva o negativa. Morado: pacientes con BSGC negativa. Naranja: pacientes con BSGC positiva. FS: 69 meses en aquellos con BSGC + y 67 meses en aquellos con BSGC negativa.**

Pacientes fallecidos con BSGC (n=17)	BSGC- (n=7)	BSGC+ (n=10)	p
<b>Media (± DE)</b>	47,93 (±19,84)	37,61 (±22,86)	p=0,270
<b>Mediana (RIC)</b>	52,73 (36,53)	35,28 (48,03)	p=0,637

Tabla 31. Análisis de la SEM en los pacientes fallecidos sometidos a BSGC según el resultado de ésta. Datos expresados en meses.

### 5. 2. 5. 3 Análisis global de las recurrencias

#### 5. 2. 5. 3. 1 Localización de las recaídas según los pacientes se hayan realizado o no BSGC

No hay diferencias estadísticamente significativas en la localización de la recaída (ganglionar o cutánea vs visceral) independientemente de que los pacientes que recaen se hayan sometido o no a BSGC, o del resultado de ésta (Tablas 32 y 33).

Pacientes con recaída (n=48)	Sin BSGC n= 15	Con BSGC n= 33	p
<b>Recaída ganglionar o cutánea</b>	8 (53,3%)	18 (54,5%)	p=0,938
<b>Recaída visceral</b>	7 (46,7%)	15 (45,5%)	

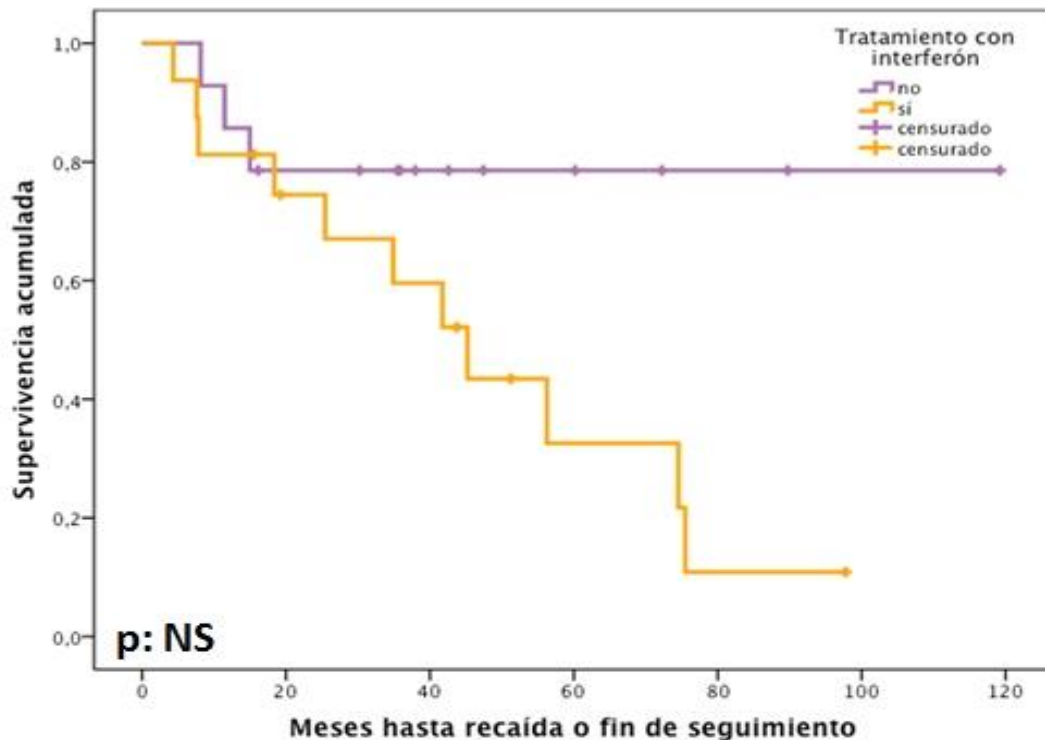
Tabla 32. Localización de la recaída según los pacientes se hayan sometido o no a BSGC

Pacientes con recaída y BSGC (n=33)	BSGC - n= 19	BSGC + n= 14	P
<b>Recaída ganglionar o cutánea</b>	8 (57,1%)	10 (52,6%)	p=0,797
<b>Recaída visceral</b>	6 (42,9%)	9 (47,4%)	

Tabla 33. Localización de la recaída según el resultado de la BSGC

#### 5. 2. 5. 4 Análisis de la SV según uso de IFN (pacientes con BSGC positiva)

Los datos obtenidos de supervivencia según uso o no de IFN en aquellos pacientes con BSGC positiva se muestran, para la SLE, en el gráfico 44 y en la tabla 34 y, para la SG y la SEM, en el gráfico 45 y en la tabla 35. La SG y la SEM tienen los mismos datos puesto que todos los pacientes fallecidos lo fueron por melanoma (n=10). No se han observado diferencias estadísticamente significativas en SLE, SG ni en SEM.

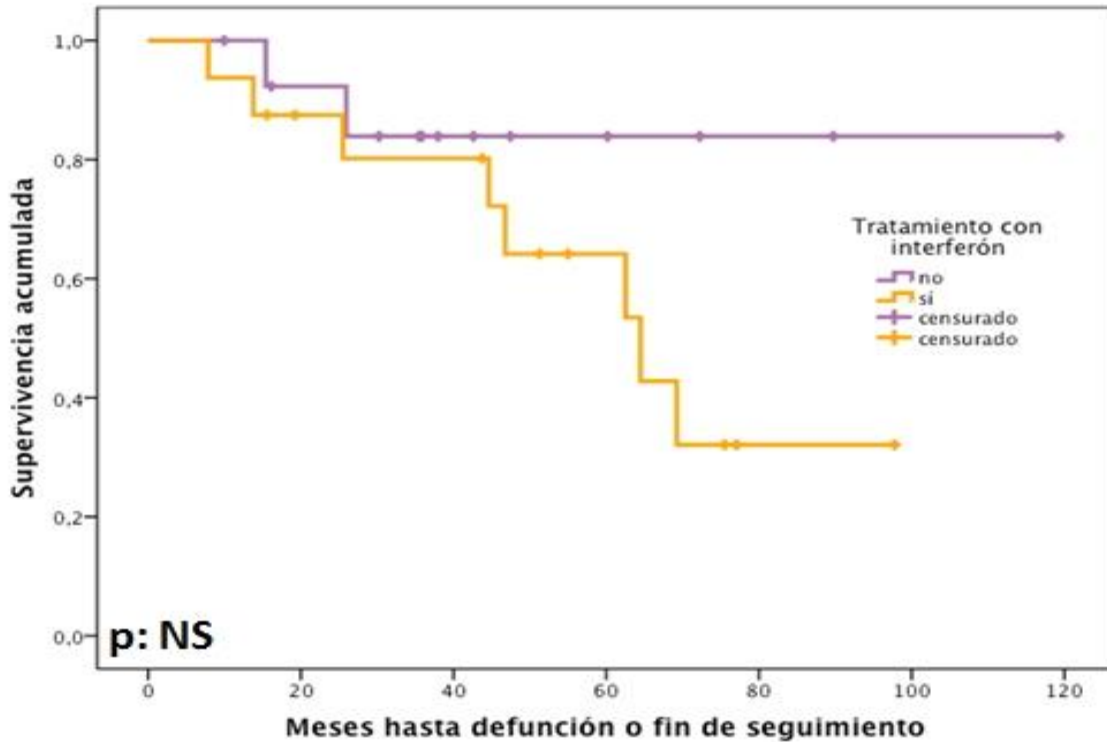


Meses	12	24	36	48	60	FS
Recaídas en pacientes con BSGC + con IFN	2	3	3	3	3	3
Pacientes a riesgo	12	10	7	4	4	0
Recaídas en pacientes con BSGC + sin IFN	3	4	6	8	9	11
Pacientes a riesgo	13	10	8	5	3	0

**Gráfico 44. SLE en los pacientes según uso de IFN. Morado: pacientes sin tratamiento con IFN. Naranja: pacientes tratados con IFN.** FS: 119 meses en aquellos con BSGC + tratados con IFN y 97 meses en aquellos con BSGC + sin iIFN.

	Media ( $\pm$ DE)	Mediana (RIC)	Mín	Máx	p
<b>Con IFN (n=14)</b>	44,40 ( $\pm$ 31,79)	36,91 (47,34)	8,13	119,20	p=0,728
<b>Sin IFN (n=16)</b>	38,70 ( $\pm$ 27,43)	38,31 (38,75)	4,33	97,77	p=1,000

Tabla 34. Análisis de la SLE en los pacientes según uso de IFN.



Meses	12	24	36	48	60	FS
Pacientes fallecidos con BSGC + con IFN	0	1	2	2	2	2
Pacientes a riesgo	13	11	7	4	4	0
Pacientes fallecidos con BSGC + sin IFN	1	2	3	5	5	8
Pacientes a riesgo	15	12	11	8	6	0

Gráfico 45. SG y SEM en los pacientes según uso de IFN. Morado: pacientes sin tratamiento con IFN. Naranja: pacientes con tratamiento con IFN. FS: 119 meses en aquellos con BSGC + tratados con IFN y 97 meses en aquellos con BSGC + sin IFN.



	Media ( $\pm$ DE)	Mediana (RIC)	Mín	Máy	p
<b>Con IFN (n=14)</b>	45,59( $\pm$ 30,66)	36,91 (39,68)	9,97	119,20	p=0,580
<b>Sin IFN (n=16)</b>	48,11( $\pm$ 26,16)	49,01 (47,25)	7,87	97,77	p=0,272

**Tabla 35. Análisis de la SG y SEM en los pacientes según uso de IFN.**



## 6. Discusión

---



---

## 6. DISCUSIÓN

En esta investigación hemos analizado los pacientes con melanoma en un centro concreto en el que se asume la realización de una técnica quirúrgica con posibles implicaciones en la estadificación, en la propuesta terapéutica y en el pronóstico.

La realización de la BSGC de manera habitual en los pacientes con melanoma, bajo unos criterios de indicación establecidos, permite una estadificación más correcta al conocer el estado ganglionar, pero son muchas las dudas que surgen sobre su papel en la influencia del tratamiento y, sobre todo, en el pronóstico a corto y largo plazo, tanto en lo que se refiere a la presencia de recaídas locales como a distancia. Por otro lado, se espera en un futuro próximo la publicación de nuevos estudios cuyos resultados orienten de una mejor manera acerca del manejo de la estación de drenaje ganglionar en función de la carga tumoral detectada.

En paralelo a lo que ocurre en situaciones similares con otros tumores sólidos, como en el cáncer de mama, es posible que una linfadenectomía sobre una estación ganglionar sea un gesto terapéutico excesivamente agresivo en ciertos pacientes en los que la carga tumoral es mínima<sup>(297,298)</sup>. Sin embargo no debe asumirse que la historia natural del cáncer de mama y del melanoma son ni tan siquiera similares, por lo que hacen falta estudios específicos en esta situación.

El presente estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo de cohortes pretende conocer el impacto que tiene la realización de la BSGC en los pacientes atendidos en el área II y VIII del Servicio Murciano de Salud, viéndose limitado este conocimiento por la posible influencia de los cambios que han ido apareciendo en

el manejo general de los pacientes con melanoma (mejoría de técnicas diagnósticas, mejoría de opciones terapéuticas, implantación de comités de tumores, entre otros). En cualquier caso, estos cambios se interpretan como “mejorías” por lo que no parece incierto asumir que de ellos se espera un impacto positivo en el proceso de atención a estos pacientes.

---

## **6. 1 Discusión respecto a las características clínico-epidemiológicas, histológicas y del ganglio centinela de la muestra.**

En este trabajo se han incluido los pacientes atendidos en un solo centro con diagnóstico de melanoma cutáneo sin afectación clínica ganglionar. El primer caso incluido fue diagnosticado el 02 de septiembre de 1996 y el último el 24 de septiembre de 2015.

La **distribución de casos diagnosticados de melanoma por año**, como muestra el gráfico 2, refleja un aumento progresivo de casos debido, no sólo al hecho del aumento de la incidencia de melanoma ya comentado, sino básicamente a la posibilidad de detectar los casos a partir del uso informatizado de la historia clínica a través del programa denominado “Selene<sup>®</sup>”, implantado en los centros hospitalarios de la CARM desde hace una década, como herramienta de gestión clínica; el hecho de no disponer de los datos suficientes se une a la explicación de porqué se recoge tan escaso número de pacientes los primeros años; por otro lado la frecuencia es creciente hasta los dos últimos años (2014 y 2015), en los que disminuye, al incluir sólo a aquellos pacientes con al menos dos años de seguimiento o con recaída, como criterio de selección del estudio a la hora de obtener un mínimo de seguimiento. Dado que no se recogen todos los pacientes, al excluirse pacientes sin los datos o el tiempo de seguimiento suficiente, no es posible generar unos datos de incidencia en la población estudiada que se aproximen a la población real. En cualquier caso, la tasa bruta en la CARM para el periodo 2007-2009 fue de 10,9 casos por 100.000 habitantes en mujeres y 9,5 en

varones<sup>(5)</sup>; los datos recogidos en este estudio reflejan la presencia de 58 pacientes (28 varones y 30 mujeres) en estos 3 años lo que constituye, extrapolando los datos a una teórica población general, una tasa aproximada de 4.66/100.000 varones y 5/100.000 mujeres/año (asumiendo una población de 400.000 habitantes)<sup>(291)</sup>; menor que la descrita al no incluirse pacientes con más de un melanoma, pacientes con melanomas *in situ* (salvo progresión en su evolución), pacientes con melanomas en estadios inicialmente avanzados o metastásicos y pacientes con melanomas no cutáneos o de origen no filiado, o con escaso seguimiento.

La media de **edad** de los pacientes al diagnóstico en este estudio está situada en los 57,7 años (IC 95%: 55,63-59,78) y una mediana de 60 años (rango 18-94); estos datos concuerdan con los encontrados por otros estudios tanto nacionales<sup>(299,300)</sup> como europeos<sup>(301)</sup>.

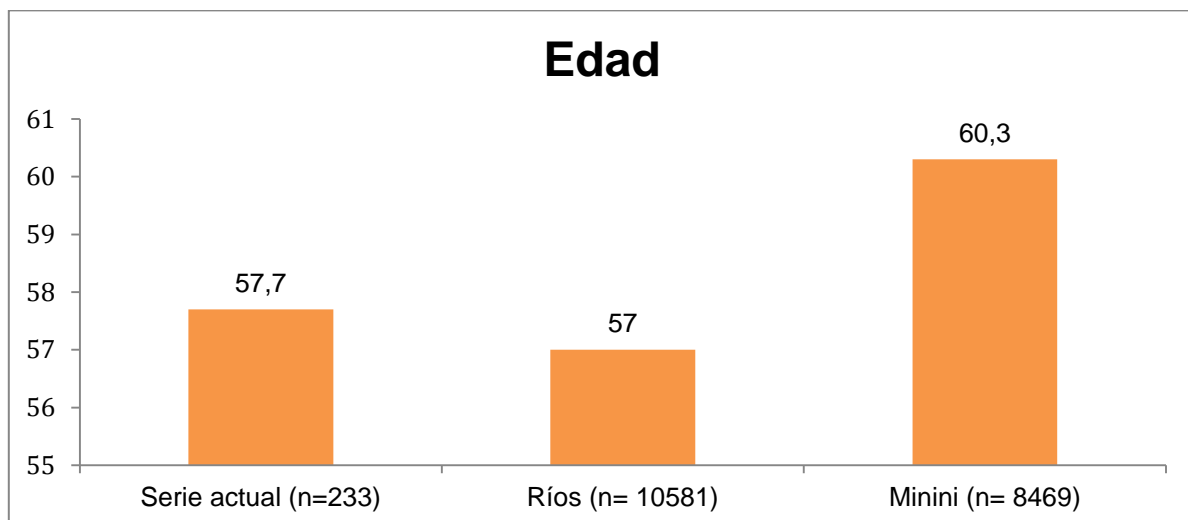


Gráfico 46. Medias de edad en diversas muestras<sup>(299,301)</sup>. Datos en años.



El grupo de edad entre 21-40 años en este estudio supone el 16,2% del total de pacientes, de 41 a 60 años el 36,4% y entre los 61 y 80 años el 42,3%, constituyendo éste el grupo etario con mayor frecuencia en la serie actual; el grupo de pacientes mayores de 80 años supone en esta muestra el 4,2%; porcentajes muy similares a la serie española del registro de tumores<sup>(299)</sup>, salvo en las edades extremas, justificándose la diferencia por disponer de una muestra pequeña en estos sectores. Como puede observarse en la tabla 36, la proporción de casos en cada grupo etario es muy parecida a la aportada por otros autores.

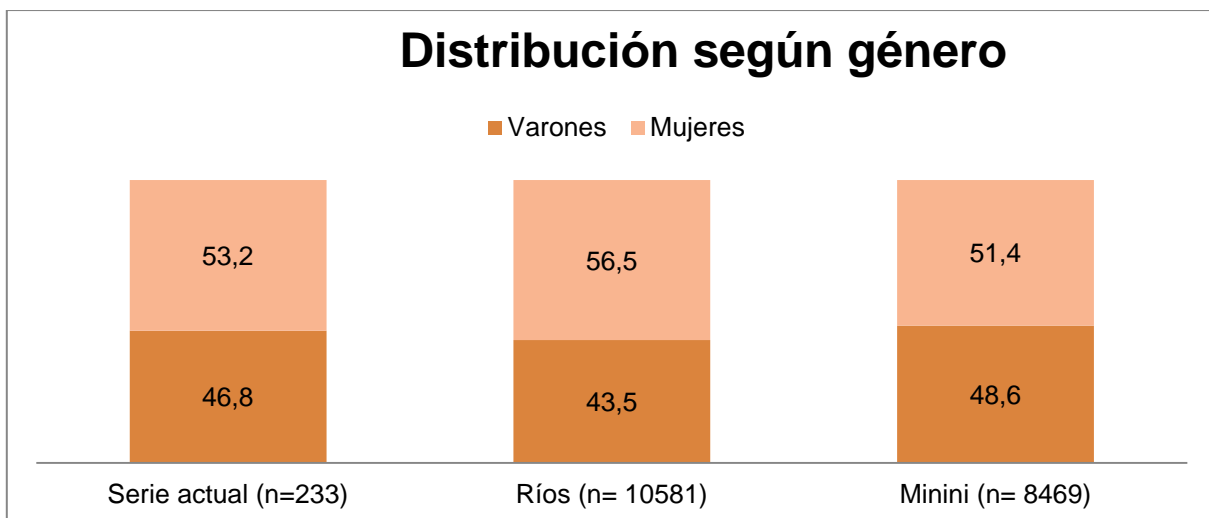
	<20	21-40	41-60	61-80	>80
<b>Serie actual (n=233)</b>	0,8%	16,2%	36,4%	46,3	4,3%
<b>Ríos<sup>299</sup> (n= 10581)</b>	1,4%	20,4%	35,6%	34,8%	7,9%

**Tabla 36. Distribución (%) según grupos etarios en diversas series.**

En la serie presentada los pacientes que se someten a BSGC tienen, de manera estadísticamente significativa, menos edad que la cohorte que no se somete a ésta (54,97 vs 61,04 años respectivamente;  $p=0,004$ ), lo que podría traducir la selección que se produce al indicar esta técnica principalmente en los pacientes menos añosos, sobre todo al inicio de su implantación; por otro lado, las personas de más edad son las que presentan habitualmente más patologías o situaciones sociales más complejas que pueden favorecer la decisión de no realizar una BSGC. En las diversas series publicadas en la literatura, al referirse

principalmente a ensayos, se pretende que los grupos de pacientes a estudio sean homogéneos, por lo que no se encuentra diferencias entre estos por edad. Sin embargo, Kachare et al<sup>(38)</sup> evalúan el impacto de la BSGC sobre la supervivencia específica por melanoma al comparar retrospectivamente dos cohortes similares de pacientes en las que se realiza o no la BSGC; si bien se recogen los datos de pacientes con tumores entre 1 y 4 mm, podemos observar que en esta población procedente del registro de tumores del National Cancer Institute “SEER” (Surveillance Epidemiology and End Results) hay, como en la serie presentada, una diferencia estadísticamente significativa a favor de realizar la BSGC en pacientes más jóvenes (media de edad en 15274 pacientes de 62,6 años; en los 10605 pacientes sometidos a BSGC la media es de 59,2 años; en los 4669 pacientes en los que se realiza observación de 70,2). Del mismo modo la serie de Van der Ploeg<sup>(37)</sup> analiza 5840 pacientes sometidos a BSGC o a observación evidenciando una diferencia estadísticamente significativa en la edad de pacientes que se someten a BSGC (más jóvenes; media de 56,1 años) o a observación (media de 60,2 años). Otras series<sup>(302)</sup> también tienen en su distribución una diferencia estadísticamente significativa con pacientes más añosos en el grupo de observación.

En relación al **género** de los pacientes en la muestra estudiada 124 casos corresponden a mujeres (53,2%) y 109 (46,8%) a varones, datos muy similares a los conocidos en España y en Europa<sup>(299,301)</sup>.



**Gráfico 47. Distribución (%) según género en diversas series** <sup>(299,301)</sup>.

Con respecto a la **localización** del melanoma cutáneo en la muestra estudiada, como se observa en el gráfico 5, la localización más frecuente del melanoma fue en el tronco (43,4%), seguido de las extremidades inferiores (24,9%), superiores (18%) y región de cabeza y cuello (12,5%); en 3 pacientes (1,2%) no se disponía del dato. Aunque la incidencia en el tronco es ligeramente superior en los datos del presente estudio, estos resultados tienen una distribución y porcentajes muy similares a los de otras series españolas y europeas <sup>(5,299,301)</sup> siendo las diferencias atribuibles a la inclusión en otras series de los melanomas de mucosas, múltiples o localmente avanzados o metastásicos de inicio (no incluidos en la serie presentada) o a la no contabilización de los casos “perdidos” o con datos “no disponibles”.

En la serie estudiada, los pacientes con melanomas localizados en la región de cabeza y cuello se someten ( $p=0,019$ ; tabla 13) menos a BSGC. Algo similar ocurre en otras series <sup>(37,302)</sup>; entre los motivos para justificar estas diferencias se encuentran la dificultad técnica y de localización del ganglio centinela <sup>(302)</sup>, que

puede motivar que se deriven para realización de la BSGC a menos pacientes con melanomas en esta localización, principalmente al inicio de la implantación de la técnica.

En relación a los **tipos de melanoma** registrados en la serie presentada el más frecuente es el melanoma de extensión superficial, responsable del 63,1% de los diagnósticos, seguido del resto de variedades histológicas, incluyendo un grupo heterogéneo de melanomas (desmoplásicos, melanoma sobre nevus azul, melanoma nevoide, etc) que representan el 3,4% de todos los melanomas registrados; no se ha dispuesto del tipo histológico de melanoma en 9 casos (3,8%). Como puede apreciarse en la tabla 37, estos resultados son muy similares en distribución y porcentaje tanto a los de series españolas como europeas<sup>(5,299,301)</sup>, explicándose las diferencias por el bajo número de casos en grupos poco frecuentes, como el melanoma acral. Llama la atención el elevado porcentaje de lesiones clasificadas como “no disponible” (“MNOS, *melanoma not otherwise specified*”) en la serie de Minini y cols<sup>(301)</sup>, que puede hacer que la distribución del resto de melanomas difiera algo de las otras series.

Como en otros estudios, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,007$ ) en la realización o no de la BSGC en función del tipo de melanoma de que se trate (Tabla 39); así, se realizan más BSGC en los pacientes con melanomas nodulares<sup>(37,303)</sup> (siendo esta relación inversa y estadísticamente significativa en el melanoma léntigo maligno). Por otro lado, hay una tendencia a la diferencia estadísticamente significativa en los otros tipos de melanomas

(desmoplásicos, melanoma sobre nevus azul, melanoma nevoide, entre otros) a hacerse la BSGC; el pequeño tamaño de esta muestra sea posiblemente la causa de no llegar a la significación estadística.

	MES	MN	MLM	MA	Otros	ND
<b>Serie actual (n=233)</b>	63,1%	21,11%	6,9%	1,7%	3,4%	3,8%
<b>CARM<sup>(5)</sup> (n=2253)</b>	49%	15,0%	10,0%	-	6%	-
<b>Ríos<sup>(299)</sup> (n= 10581)</b>	65,1%	19,8%	8,9%	5,8%	-	-
<b>Minini<sup>(301)</sup> (n= 8469)</b>	41,1%	16,5%	13,5%	5,0%	2,8%	21,2%

**Tabla 37. Distribución (%) según tipos de melanoma en diversas muestras.** MES: Melanoma de extensión superficial; MN: Melanoma nodular; MLM: Melanoma lentigo maligno; MA: Melanoma acral; ND: No disponible.

Con respecto al **tamaño** de las lesiones, en la serie presentada, el tamaño medio de éstas ha sido de 13,02 mm (IC 95%: 11,59-14,45), muy similar también a las escasas series disponibles en la literatura<sup>(304)</sup>, que obtiene en 1610 casos de melanoma un tamaño medio de 12,89 mm (IC 95%: 12,42–13,36).

En cuanto al **índice de Breslow**, la muestra estudiada presenta una media de 2,132 mm (rango de 0 a 23,0 mm; se incluye un paciente con un melanoma *in situ* por progresar posteriormente con afectación sistémica), con una mediana de 1,0 mm (IC 95%: 1,73-2,52). El índice de Breslow medio en otros estudios, como el del registro nacional de melanomas tras 15 años de seguimiento<sup>(299)</sup> es de 1,97 mm (IC 95%: 1,91 a 2,03), con una mediana de 1 mm.

Clasificando las lesiones según su espesor o índice de Breslow, es posible apreciar que en la serie presentada, los datos obtenidos son muy similares a los de otros estudios, principalmente a la serie española<sup>(299)</sup> (tabla 38).

	< 1mm	1-2 mm	>2 mm	> 4mm	ND
<b>Serie actual (n=233)</b>	49,4%	22,3%	15,8%	12,4%	-
<b>Ríos<sup>299</sup> (n= 10581)</b>	50,1%	21,3%	16,6%	12,0%	-
<b>Minini<sup>301</sup> (n= 8469)*</b>	60,0%	16,5%	10,9%	6,1%	6,5%

**Tabla 38. Distribución (%) según índice de Breslow en diversas series.**

Los pacientes con melanoma cuyo índice de Breslow es menor de 1 mm (Tabla 14) se someten menos ( $p < 0,0005$ ) a BSGC que los pacientes con un índice de Breslow mayor o igual a 1, lo cual es acorde con la indicación principal de la BSGC (por encima de 1 mm, salvo ulceración o un número de mitosis  $\geq 1/\text{mm}^2$ ). En la Tabla 39 se observa la realización de BSGC según el índice de Breslow y su comparación con otras series<sup>(37,303)</sup>.

Analizando el **nivel de Clark** es posible observar que el nivel más frecuente es el nivel III en esta serie (gráfico 8), dato muy similar al de otras<sup>(299)</sup>, como se aprecia en el gráfico 48.

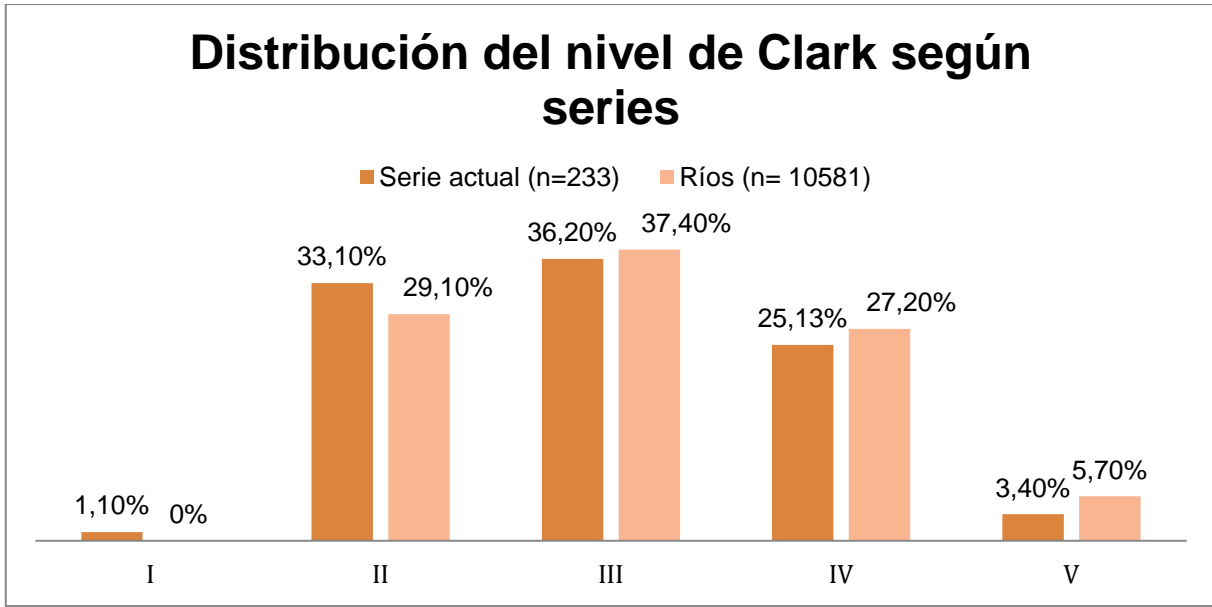


Gráfico 48. Distribución (%) según nivel de Clark en la serie actual y en la de Ríos<sup>299</sup>.

Los pacientes con un índice de Clark III o IV se realizan ( $p < 0,0005$ ) más BSGC (Tabla 14) siendo este hecho similar a lo ocurrido en series parecidas<sup>(305)</sup>. Los pacientes con melanoma con un nivel de invasión Clark V muestran una tendencia a someterse a más BSGC, sin llegar a la significación estadística posiblemente por no representar una muestra lo suficientemente importante en la serie actual; es lógico asumir que cuanto mayor es el nivel de Clark presente el melanoma de un paciente, más probabilidad hay de someterle a una BSGC, dado que el nivel de Clark no deja de ser, de uno u otro manera, un indicador de la profundidad de la invasión de la lesión, si bien como factor pronóstico ha perdido importancia, al ser una medida subjetiva y dependiente de la localización del melanoma.

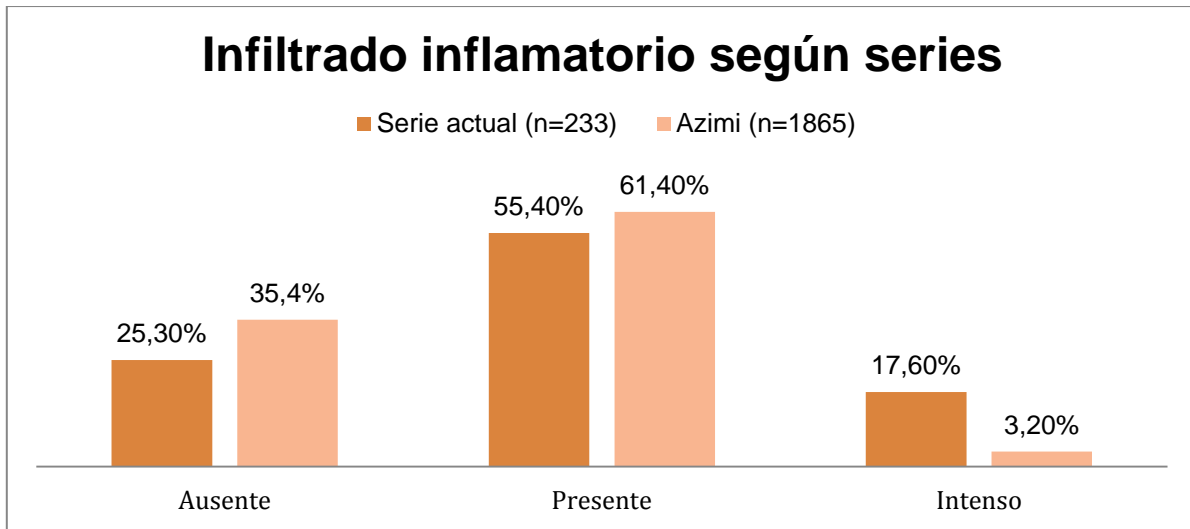
En relación a la presencia de **ulceración** en el melanoma primario, en la muestra analizada el 66,5% de los casos no presentan ulceración y sí lo hacen el 27%, no estando disponible este dato en el 6,5% de los pacientes; la serie del registro

nacional<sup>(299)</sup> presenta ulceración en el 20,6% de los pacientes con este dato disponible y no la presenta en el 79,4%, si bien no se contabilizan en esta serie los datos no disponibles, que constituyen casi el 30% de la muestra. Hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor de los pacientes con melanoma ulcerado y que se hacen la BSGC, lógica por un lado al ser un criterio de indicación de BSGC(163) y similar a la observada en análisis parecidos, como el de Möhrle y cols<sup>(303)</sup>.

En cuanto a la presencia de **regresión** en la serie analizada ésta se presenta en el 25,8% de los casos, está ausente en el 63,9% y no está disponible en el 10,3%; habitualmente la regresión está presente en el 10-35% de los casos<sup>(306)</sup>, si bien otras series más recientes la sitúan en torno a un 18-25%<sup>(159,307)</sup>.

Con respecto al **infiltrado inflamatorio** éste se encuentra presente en el 73% de los casos; una de las series más recientes y numerosas que estudia de manera específica la presencia de infiltrado inflamatorio en el melanoma es la de Azimi y cols<sup>(308)</sup>, en la que se distinguen hasta 4 categorías; en esta serie el infiltrado inflamatorio, en mayor o menor grado, está presente hasta en el 65 % de los casos. Las diferencias entre ambas series podrían explicarse por el escaso número de pacientes en la serie presentada con respecto a la de Azimi (233 vs 11865) y por ser un dato de recogida no obligatorio en los informes anatomopatológicos habituales (gráfico 49).





**Gráfico 49. Distribución (%) según infiltrado inflamatorio en la serie actual y la de Azimi<sup>308</sup>.**

Al analizar la **permeación** ésta está presente sólo en el 3% de los casos siendo lo habitual en las series entre un 7-15% según la definición o que el estudio sea retrospectivo o prospectivo<sup>(145,147)</sup>, como ocurre en el estudio de Straume<sup>(147)</sup>, retrospectivo, con 102 pacientes y analizándose sólo la permeación vascular. La importancia relativa de estos factores, su dificultad para reconocerlos al microscopio o la necesidad de tinciones específicas son los principales responsables de una menor frecuencia en la presente serie de la habitualmente comunicada.

En referencia al **número de mitosis/mm<sup>2</sup>** en ésta serie se distribuye un 43,3% de los casos con menos de 1 y un 56,7% con 1 o más mitosis/mm<sup>2</sup>. En la serie de Thompson et al<sup>(106)</sup> el porcentaje de pacientes con un índice mitótico <1/mm<sup>2</sup> es del 28,4% y en la de Azzola<sup>(309)</sup> del 22% (gráfico 50). Es posible que estas

diferencias se deban, entre otros motivos, a que al ser una serie menos prolongada en el tiempo, y más cercana al momento actual (el 88,8% de la serie presentada corresponde a pacientes diagnosticados a partir del 2008; gráfico 2) el porcentaje de pacientes con tumores menos evolucionados sea mayor que en las series con las que se compara (la serie de Azzola está compuesta por unos 20000 pacientes con melanoma registrados por el Sydney Melanoma Unit entre 1960 y 2002 y en la de Thompson, se incluyeron a 13296 pacientes en los que se recogía el índice mitótico entre 1999 y 2008) y también debido al aumento en la proporción de melanomas *in situ* y finos evidenciado en otros estudios<sup>(304,310)</sup>. El índice mitótico ha sido utilizado en la 7ª edición del sistema de estadificación de la AJCC<sup>(130)</sup> para diferenciar, junto a la ulceración, el estadio T1 en T1a y T1b y esta clasificación ha sido la aplicada en este trabajo; sin embargo, la reciente clasificación de la 8ª Edición de la AJCC<sup>(31)</sup> no considera ya el índice mitótico como un criterio en la estadificación del melanoma al usar, para subclasificar los estadios T1, un nuevo punto de corte en el grosor del melanoma de 0,8 mm en vez de 1 mm debido a una mayor asociación con el pronóstico entre éste criterio que la obtenida utilizando la presencia o ausencia de mitosis. En cualquier caso, el índice mitótico permanece como un determinante del pronóstico independientemente del grosor de la lesión y se recomienda su determinación y registro en los informes anatomopatológicos.

Al igual que ocurre con el índice de Breslow, al ser una indicación principal de la BSGC, los pacientes con un número de mitosis  $\geq 1/\text{mm}^2$  se realizan más BSGC ( $p < 0,0005$ ) que los que presentan un recuento de mitosis menor a  $1/\text{mm}^2$ .

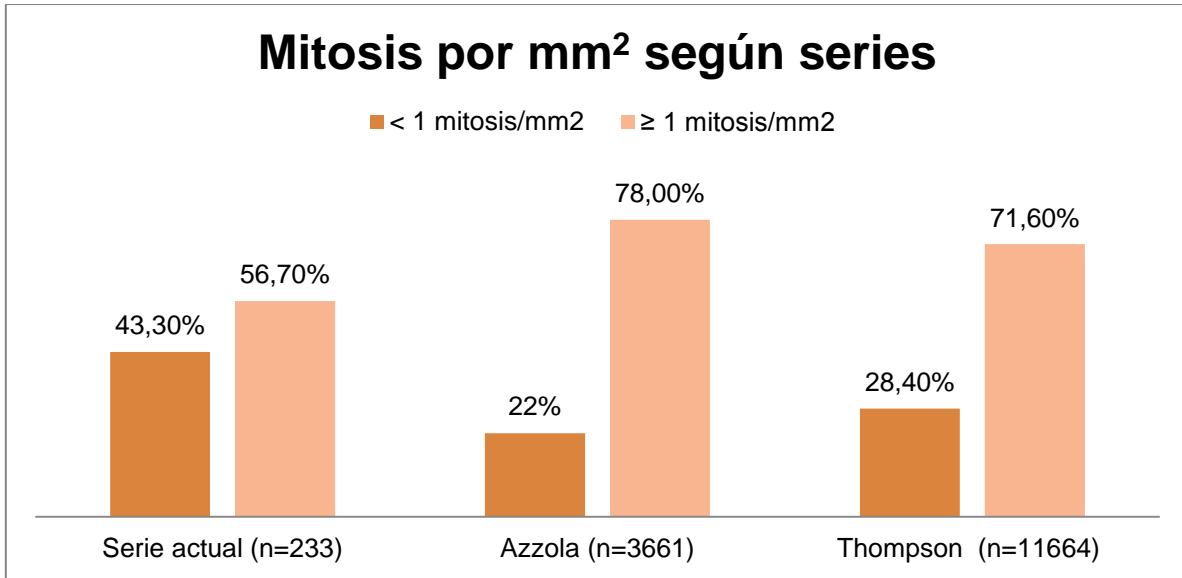


Gráfico 50. Distribución (%) según mitosis por mm<sup>2</sup> según series (Azzola<sup>309</sup> y Thompson<sup>106</sup>).

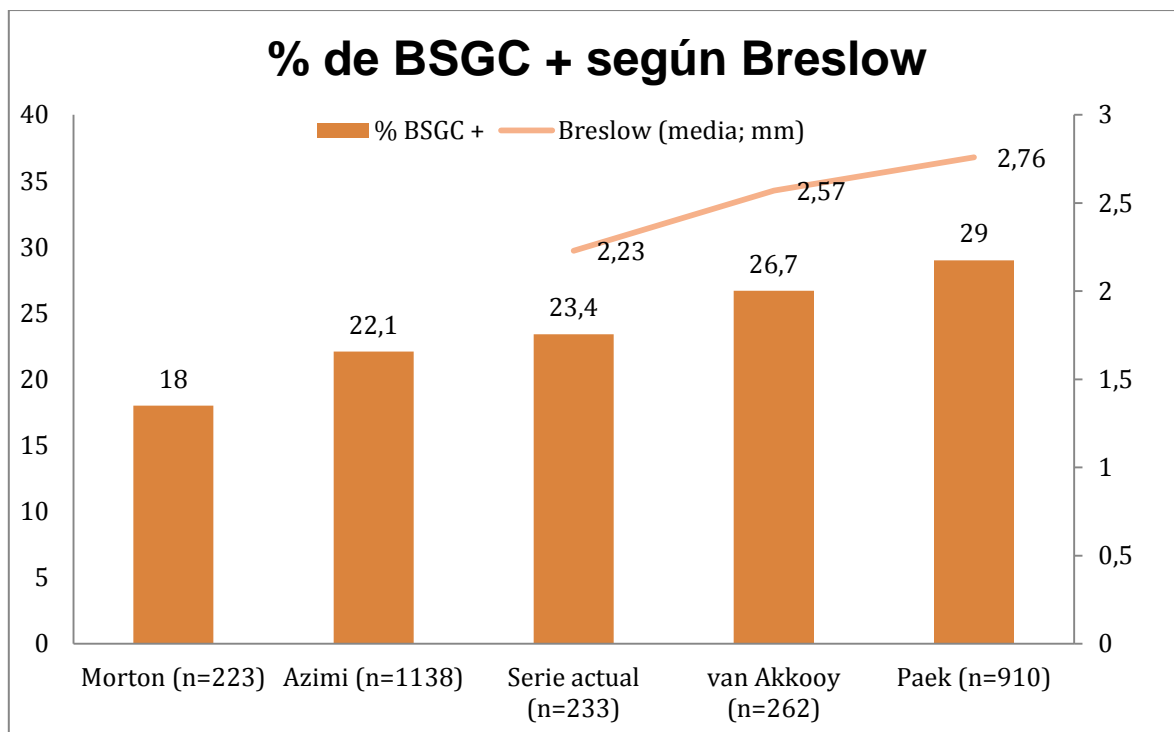
La **presencia de metástasis en tránsito o satelitosis** aparece en la serie actual, al diagnóstico microscópico, en 8 de 233 casos (3,4%); pocos trabajos analizan este hecho; sin embargo en la serie de Rampen<sup>(311)</sup>, un estudio de 489 casos para determinar las diferencias de las metástasis en tránsito o satelitosis entre varones y mujeres, se describen hasta 43 pacientes con este tipo de lesiones clínicamente evidentes (8,8%) de los que sólo en 18 pacientes las lesiones son clínicamente no evidentes y se diagnostican microscópicamente (3,6%), datos muy similares a los presentados en el estudio actual. Destaca también el trabajo de Bartlett<sup>(312)</sup>, orientado al análisis de la BSGC en estos pacientes, con una frecuencia del 6,0%; en este estudio la positividad de la BSGC fue del 43%, muy por debajo de lo obtenido en la presente serie (gráfico 14), lo que parece principalmente debido a la escasa muestra reclutada.

	Serie actual (n=233)			van der Ploeg <sup>37</sup> (n=58840)			Möhrle <sup>303</sup> (n=2888)		
	Sin BSGC	Con BSGC	p	Sin BSGC	Con BSGC	p	Sin BSGC	Con BSGC	p
<b>Tipos de melanoma (%)</b>									
<b>MN</b>	14,3	26,6*	<b>p=0,007*</b>	29,2	36,5	<b>p&lt;0,001</b>	10,62	24,72	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>MLM</b>	12,4*	2,3		-	-		6,92	1,48	
<b>Otros</b>	1,0	5,5*		27,8	24,1		2,52	5,54	
<b>Índice de Breslow (%)</b>									
<b>&lt; 1 mm*</b>	65,7	35,9	<b>p&lt;0,0005*</b>	27,7	11,3	<b>p&lt;0,001</b>	69,81	18,08	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>≥ 1 mm</b>	34,3	64,1*		72,3	88,7		30,19	81,92	

**Tabla 39. Comparación de la serie actual con otras similares en los que se refiere a la distribución de pacientes según características histológicas y realización o no de BSGC.** \*En las series de van der Ploeg y Möhrle hace referencia a ≤1

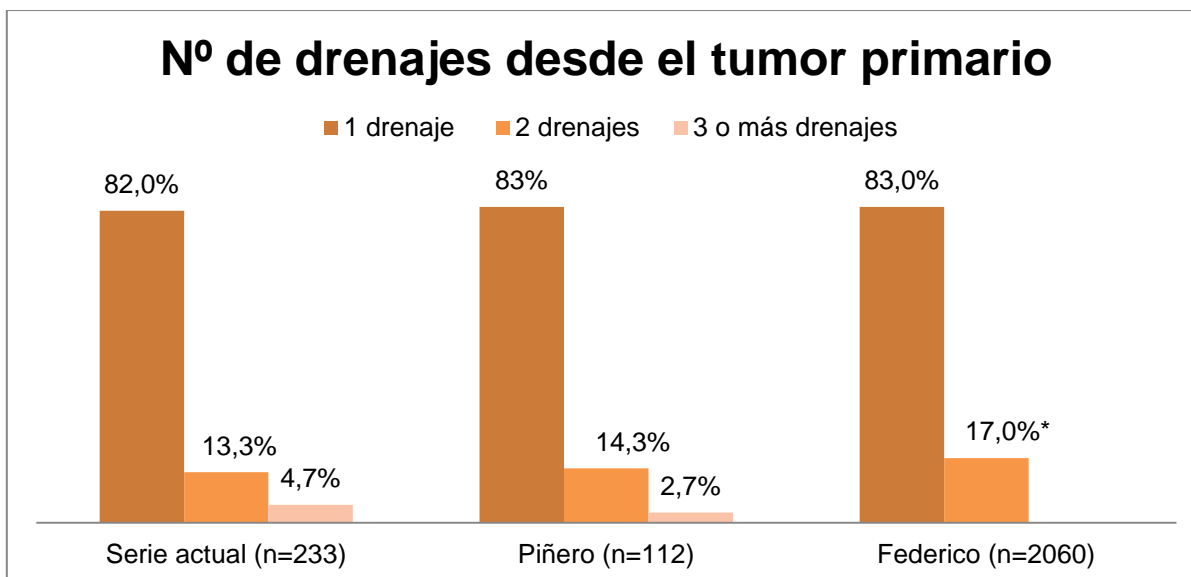
Un aspecto especialmente reseñable del presente estudio, es la **realización de la BSGC** que, en la serie presentada, se llevó a cabo en el 55% de los pacientes. Tres estudios<sup>(303,305,313)</sup> analizan de manera similar a este trabajo series de pacientes con o sin BSGC, no siendo equiparable la proporción de pacientes sometidos a BSGC o no, pues la distribución de éstos en cada uno de ellos es aleatoria; sin embargo si puede afirmarse que, en el trabajo realizado, de estos 233 pacientes, en 176 (75,5%) se aplicó o no la técnica en función de su indicación según criterios estrictos de Breslow, ulceración o mitosis. En 13 pacientes (5,5%) se realizó sin que se cumpliera estos criterios (presentaban otros como la edad o la presencia de regresión) y en 44 (19%) no se realizó a pesar de presentar criterios estrictos para su indicación, principalmente por no disponer de la técnica en ese momento (debe recordarse que hasta enero del año 2008 no se inicia su realización en el área II), por rechazo del paciente a su realización, o por desestimarse por cuestiones técnicas o por la edad, la comorbilidad, etc.

De las 128 BSGC realizadas 30 fueron positivas (23,4%). El porcentaje habitual de positividad de la BSGC no suele sobrepasar el 20%<sup>(253)</sup>; sin embargo, otras series, como la de Azimi<sup>(308)</sup>, con un 22,1% de positividad en la BSGC, o series que relacionan la positividad de la BSGC con el índice de Breslow, como la de Paek y van Akkooy<sup>(265,314)</sup> obtienen un 29 y un 26,7% de positividad en la BSGC respectivamente, lo que hace que en la serie actual, con un índice de Breslow medio de 2,23 mm, una positividad del 23,4% sea acorde a lo esperado (gráfico 50).



**Grafico 50 Porcentaje de BSGC positivas e índice de Breslow**<sup>(253,265,308,314)</sup>.

En cuanto al **número de drenajes desde el tumor primario** la mayoría de los pacientes (105: 82%) presentaban un solo drenaje, 17 (13,3%) dos drenajes, y 6 pacientes (4,7%) presentaron tres o más drenajes (gráfico 18). Datos muy similares aparecen en otras series (gráfico 51), como la de Piñero y cols<sup>(315)</sup> con 112 casos de los que 93 (83%) pacientes presentaban un solo drenaje linfático, 16 (14,3%) dos y 3 casos tres drenajes (2,7%), o la serie de Federico y cols<sup>(316)</sup> en la que con 2060 pacientes obtienen un 83% de casos con un solo drenaje y un 17% con dos o más.



**Gráfico 51. Distribución (%) del nº de drenajes desde el tumor primario según series<sup>(315,316)</sup>.** \* La serie de Federico agrupa la presencia de dos ó más drenajes.

De los 30 **pacientes con BSGC positiva** 22 (73%) presentaban micrometástasis, 3 presentaban células tumorales aisladas (10%), 4 macrometástasis (14%) y en un caso el dato no estaba disponible; la heterogeneidad al describir la afectación ganglionar, tanto en localización como en carga, sin tener en cuenta criterios habituales como los de Dewars o Rotterdam<sup>(317,318)</sup> hacen imposible cualquier análisis lógico de estos datos.

Al analizar estudios que consideran el impacto de la carga tumoral microscópica en el ganglio centinela sobre la afectación sincrónica de algún ganglio no centinela<sup>(281)</sup>, se describe que ésta se da en forma de afectación macroscópica también en un 14%, como en la serie presentada.

## 6. 2 Discusión respecto a la modificación de la clasificación TNM y a las características del tratamiento

Es evidente que la positividad de la BSGC implica un cambio al estadio III en la clasificación de la lesión. Diversos estudios han analizado los factores que se asocian a la positividad de la BSGC, encontrándose entre los más importantes una relación proporcional con el índice de Breslow, con el índice mitótico o con la presencia de ulceración, entre otros<sup>(264,265,308)</sup>; factores al final y al cabo vinculados de manera directa a la estadificación, por lo que los resultados obtenidos son concordantes con lo publicado en otras series; así, en la serie de Paek et al<sup>(265)</sup> los pacientes con melanomas con índice de Breslow entre 1 y 2 mm presentan afectación ganglionar en la BSGC en un 19,4%, cuando el Breslow está entre los 2 y 4 mm la positividad pasa al 31,6% y, en aquellos por encima de los 4 mm, al 44,5%; la positividad de la BSGC en la serie presentada al analizarla por estadios es del 19% para el estadio II-A, 32,0% para el estadio IIB y 57,1% para el estadio IIC (gráfico 30). Del mismo modo, los pacientes con satelitosis presentan positividad de la BSGC en un 49-53%<sup>(151,312)</sup>, muy por debajo de la frecuencia hallada en la serie actual, muy probablemente por el escaso número de pacientes (7; BSGC positiva en 5 -71,4%-) con satelitosis.

En relación a la realización de la **linfadenectomía** se considera, a efectos expositivos, que la linfadenectomía realizada ante una positividad del ganglio centinela es un gesto técnico que puede tener carácter terapéutico y, por tanto, se analiza en el contexto de las variables relacionadas con el tratamiento más que



---

con el diagnóstico o la estadificación. En este punto de las linfadenectomías realizadas a 28 de los 30 pacientes (gráfico 22) con BSGC positiva se obtuvieron un total de 323 ganglios (media de 11,5 ganglios por paciente) de los que sólo en 5 pacientes (17,8%) se hallaron nuevos ganglios afectos, coincidiendo con lo hallazgos publicados habitualmente, que oscilan entre el 15 y el 20% de los pacientes<sup>(274,290,305)</sup>. Así, el estudio de Koskivuo et al<sup>(305)</sup> obtiene un 16,4% de BSGC positivas para un total de 50 pacientes, realizándose linfadenectomías a 49 de ellos, hallando otros ganglios afectos en 9 pacientes (18%).

Tiene sentido preguntarse si realmente debe someterse a un paciente a una BSGC si, siendo ésta positiva e independientemente de la carga tumoral presente, no se va a realizar posteriormente linfadenectomía. En la serie actual sólo en un paciente se obvió la realización de una linfadenectomía tras un resultado positivo de la BSGC (en otro paciente, no era técnicamente posible al hallarnos ante una metástasis en un “ganglio de intervalo”, sin drenaje ganglionar que reseca); Podría especularse que en situaciones especiales (edad avanzada o escasa carga tumoral, entre otras) es razonable realizar una BSGC y, siendo ésta positiva, no ofrecer posteriormente una linfadenectomía al tener en cuenta que la supervivencia en pacientes en estadios III varía enormemente en función, entre otros factores, de la carga tumoral en el ganglio afecto<sup>(318–320)</sup>; se debe recordar además que, si bien se ha demostrado el beneficio de la BSGC<sup>(45)</sup>, se está a la espera de los resultados del ensayo MSLT II para determinar el impacto de la linfadenectomía en el pronóstico de los pacientes.

En la serie presentada de los 15 pacientes sometidos a **linfadenectomía por recaída ganglionar** en 8 ésta se produjo en la misma región ganglionar en la que previamente la BSGC había resultado negativa, lo que representaría un 6,2% de falsos negativos, similar también a la de otros estudios<sup>(44,257,321–323)</sup>.

En cuanto a la **modificación de la indicación de tratamiento con IFN y tratamiento real con IFN**, la positividad de la BSGC cambia, en el sistema de clasificación TNM, el estado de la categoría N, el estadio de la lesión y y por tanto la orientación terapéutica. Ningún sentido tendría concluir que la positividad de la BSGC implica modificación del estadio si no se analiza si este cambio tiene o no, en el medio en el que se realiza esta investigación, un impacto en la práctica clínica habitual en cuanto a la realización posterior de una linfadenectomía y a la oferta de la opción de tratamiento adyuvante con IFN.

En relación al **cambio en la indicación de tratamiento con IFN** se ha comentado previamente que el porcentaje de positividad de la BSGC del ganglio centinela en la serie presentada es similar al de otras y, dado que esta positividad implica un cambio del estadio y de la indicación de IFN, estos hechos se modifican en la serie presentada del 22,7 al 29,6% tras la BSGC (incremento teórico absoluto del 6,9%). Sin embargo el análisis del **tratamiento real con IFN** presenta grandes limitaciones, dado que el tratamiento con IFN no es generalizado (no a todos los pacientes con teórica indicación de recibir tratamiento adyuvante se les ofrece éste y no todos los pacientes a los que se le es ofrecido lo aceptan), no habiendo datos reales de cuántos pacientes sobre el total de pacientes en los que estaría

indicado reciben o no finalmente adyuvancia con IFN. En la serie presentada se trataron con IFN adyuvante un 6% de los pacientes (n=14), lo que constituye el 20,58% del total de 68 pacientes con teórica indicación de IFN; la BSGC se realizó en los 14 pacientes, pero su positividad realmente modificó el tratamiento en 5, pues en 9 pacientes había ya de entrada indicación de tratamiento con IFN por el estado de la T. Se desconoce si en estos pacientes con estadio T3b o superior la positividad de la BSGC fue un factor más en la toma de decisiones para la indicación de adyuvancia si bien, de los 9 pacientes en esta situación, 5 tenían BSGC positiva y 4 negativa; lo que sí es cierto es que a todos se les sometió a BSGC lo que indica que ésta se realizó no tanto como una ayuda en la toma de decisiones sino también como un gesto diagnóstico, al menos. Por otro lado, de los 128 pacientes sometidos a BSGC en al menos 5 (3,9%), dado que no es posible determinar, como se ha comentado, si alguno de los pacientes con estadios T3b o superior de inicio se hubiera sometido a adyuvancia sin haberse realizado previamente una BSGC, el resultado de ésta modificó la actitud terapéutica pasando de la observación al tratamiento. Así pues, de los 14 pacientes que recibieron IFN, en 5 (35,71%) lo hicieron debido a que la BSGC cambió el estadio de la enfermedad y la actitud terapéutica; estas cifras suponen un incremento real absoluto de los pacientes que, del total de la serie, reciben finalmente IFN del 2,14% (de 9 pacientes -3,86%- a 14 pacientes -6.00%-) y un incremento, del total de pacientes susceptibles de tratamiento con IFN del 3,6% (de 9 de 53 pacientes -16,98%- a 14 de 68 pacientes -20,58%-), asumiendo que los 9 pacientes con indicación de IFN previo a la BSGC hubieran sido tratados con IFN independientemente del resultado de la BSGC (Tabla 40).

IFN Indicado	Tratamiento teórico (n=233)		Tratamiento real				
	%	$\Delta$ teórico	Recibe IFN	%	$\Delta$ real	Pacientes con indicación (n=53*;n=68**)	
						%	$\Delta$ real
<b>n=53*</b>	22,7%		9	3,86%		16,98%	
<b>n=68**</b>	29,6%	6,9%	14	6,0%	2,14%	20,58%	3,6%

Tabla 40. Modificación del tratamiento teórico al real con IFN. \*pre BSGC; \*\* post BSGC.

A la recaída, y tras exéresis de ésta, se ofreció tratamiento adyuvante a otros 9 pacientes, práctica habitual si la resección de la recaída (generalmente ganglionar) devuelve al paciente a un estado teórico de ausencia de enfermedad al resecar toda la enfermedad al menos macroscópicamente visible; de hecho el ensayo inicial de Kikwood incluía un brazo de pacientes tras resección de recurrencia, que constituyó el grupo más numeroso (60,8%) de los pacientes tratados con interferón adyuvante<sup>(185)</sup>.

Del mismo modo que ocurre con la realización de linfadenectomía tras una BSGC positiva, cabe preguntarse si realmente debe someterse a un paciente a una BSGC si, siendo ésta positiva e independientemente de la carga tumoral presente,

no se propone posteriormente un tratamiento adyuvante con IFN. Se ha comentado previamente que el tratamiento con IFN no es ofrecido a todos los pacientes; de hecho, no es práctica habitual en todos los medios y en las guías clínicas suele ofrecerse como recomendación; así, la guía de la NCCN<sup>(55)</sup> entre otras opciones contempla la observación como una alternativa al tratamiento con IFN o ipilimumab. Por otro lado, no sólo son los factores dependientes del paciente (como las condiciones de éste o su aceptación o rechazo de la propuesta) los que pueden determinar el tratamiento final con IFN sino que también influye la infraestructura y experiencia del Servicio encargado del tratamiento, siendo frecuente la modificación de dosis y la suspensión del tratamiento antes de su finalización<sup>(324)</sup>. En cualquier caso los resultados del ensayo MSLT I confirman que, para los pacientes con melanomas de menos de 3,5 mm de espesor y con metástasis ganglionares clínicamente ocultas, la BSGC mejora, a 10 años, tanto el índice de supervivencia libre de enfermedad a distancia como la SEM<sup>(45)</sup>, por lo que, en el caso de no considerarse la adyuvancia con IFN, se puede esperar de la BSGC no sólo un gesto diagnóstico, sino también una intervención terapéutica. Por otro lado, en poco tiempo estarán disponibles los resultados de los ensayos en adyuvancia con nuevos fármacos<sup>(325-327)</sup> que, en caso de resultar favorables, supondrán una opción más, y probablemente menos tóxica, de tratamiento adyuvante.

Con respecto al **tratamiento con radioterapia** y la **intención** de ésta, cabe comentarse que si bien es cierto que la radioterapia se ha considerado históricamente como poco efectiva, debido a asumir al melanoma como un tumor

radorresistente, su uso puede ser de utilidad en el tratamiento de los pacientes con melanoma en algunas situaciones<sup>(196,259)</sup>:

- Bien como tratamiento adyuvante (intención radical) en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída o con imposibilidad o contraindicación para una cirugía adecuada, como algunos casos de melanoma lentigo maligno (principalmente en su localización facial), grandes conglomerados adenopáticos, pacientes pluripatológicos o recaídas ganglionares tras linfadenectomías previas, entre otras.
- Bien como tratamiento local de la enfermedad sistémica, como el caso de las metástasis cerebrales, los síndromes de compresión medular, el sangrado, el dolor óseo, etc.

En la serie presentada, 26 pacientes (11,2%) han recibido radioterapia como tratamiento a lo largo de su evolución; 16 (7%) lo han hecho con intención radical y 10 (4%) con intención paliativa. En el primer caso, la localización ha sido principalmente sobre estaciones ganglionares o el primario; en el segundo caso ha sido en su mayoría por metástasis cerebrales y, en menor proporción, por dolor óseo. Debe tenerse en cuenta que estos pacientes representan a un grupo heterogéneo en los que se incluyen desde pacientes en situación adyuvante, con recaídas manejables adecuadamente sólo con tratamiento local o pacientes en situación paliativa en los que la radioterapia es el único tratamiento realizado.

Es escasa la literatura referente al uso de radioterapia en el tratamiento del melanoma, destacando el estudio de Delaney et al<sup>(328)</sup> en el que se determina mediante modelos matemáticos el uso que de la radioterapia debería hacerse en los pacientes con melanoma, concluyendo que en los pacientes en estadio I-III

---

hasta el 14% de ellos debieran recibir en algún momento de su evolución radioterapia y en los estadios IV hasta en el 21%. Si se tiene en cuenta que en el estudio realizado sólo se ha analizado el uso de la radioterapia en su primera indicación y que se excluyen a los pacientes con más de un melanoma, con afectación ganglionar clínicamente evidente o metastásica de inicio y las localizaciones no cutáneas y de primario desconocidas, el 7% representa, en la serie actual, una aproximación a lo que parece más una situación real que matemática; por otro lado, en el estudio que se presenta progresaron a estadio IV 33 pacientes (24 fallecen por melanoma y 9 viven con enfermedad), recibiendo radioterapia un tercio de ellos (10 pacientes), por encima del 21% comentado para el artículo de Delaney, probablemente, si bien no exclusivamente, por un mayor uso y accesibilidad de la radioterapia y una mayor concienciación de su utilidad en pacientes con melanoma, entre otras causas.

Como en los pacientes que reciben radioterapia, al analizar a los pacientes que han recibido **tratamiento sistémico** y el **tipo** de éste, se encuentra un grupo heterogéneo de pacientes en el que probablemente el dato más llamativo sea la disminución del uso de quimioterapia en primera línea (utilizada en 8 de 16 pacientes) en beneficio de nuevas terapias, como reflejo de la implantación de estos tratamientos. Si bien, en el conocimiento del autor, y tras una búsqueda bibliográfica específica, no hay datos reales de la proporción de pacientes que se someten a tratamiento sistémico y qué tipo de tratamiento reciben, se asume que la aparición de nuevas opciones de tratamiento, ya sea en práctica clínica habitual o en ensayo, y sus características (algunas orales incluso, con evidente eficacia y

toxicidad escasa y manejable), sea la principal causa de que el porcentaje de pacientes con opción a recibir tratamiento en situación metastásica haya aumentado.

No se han encontrado diferencias entre aquellos pacientes sometidos o no a BSGC y que hayan recibido o no radioterapia ni con la intención de ésta; sí la hay ( $p=0,04$ ) en aquellos pacientes que reciben tratamiento sistémico y son sometidos a BSGC respecto a aquellos en los que no se realiza ésta BSGC. La razón que puede explicar estas diferencias es la aceptación del tratamiento sistémico como la principal opción terapéutica en pacientes metastásicos, mientras que la radioterapia es una opción de tratamiento sólo en algunas situaciones (dolor óseo, sangrado, metástasis cerebrales, entre otras); posiblemente con un mayor número de casos, hubiera existido una relación entre el uso de la radioterapia y la realización de la BSGC, puesto que son los pacientes en los que se realiza la BSGC los que más recaen y, por tanto, más susceptibles a recibir, en algún momento de su evolución, cualquier tipo de tratamiento, como la radioterapia.



### 6. 3 Discusión respecto a las características del seguimiento

Dado el aumento de la incidencia del melanoma y de los cambios en el tratamiento, es importante entender los patrones no sólo de SG, sino también de SLE y de SEM por estadios. Comunicar la SEM por estadios es de tanta importancia como la SG, ya que ésta puede confundir debido al aumento progresivo de la proporción de pacientes diagnosticados en estadios iniciales y al cambio en la estadificación realizado con la práctica de la BSGC. Los resultados de los escasos estudios que analizan estos datos ofrecen una información variable y a menudo incompleta, observando poblaciones heterogéneas y con distintos diseños, lo que hace difícil comparaciones detalladas con el trabajo presentado.

El *hazard ratio* para SLE ha sido del 0,803, del 0,878 para la SG y del 0,905 para la SEM. Considerando el seguimiento medio de más de cuatro años (media de seguimiento de 4,68 años; mediana de 4,27) y que 48 pacientes (20,6%) han presentado recaída, con 35 fallecimientos (11 (5%) sin relación con melanoma y 24 (10%) por melanoma), la **SG** del 85% de la serie coincide con la supervivencia global comunicada para los estadios I y II de melanoma, que oscila, a los 5 años entre el 97% para los pacientes con enfermedad T1a y el 53% para aquellos con enfermedad T4b<sup>(30)</sup>.

En relación a la **SLE**, la serie presentada (media de seguimiento de 4,42 años; mediana de 4,21) se sitúa en el 79% y es del 90% para la **SEM** (media de seguimiento de 4,64 años y mediana de 4,27).

La diferencia numérica observada entre los pacientes que recaen (49 casos) y los que fallecen por melanoma (24 casos) viene explicada por la presencia de pacientes con recaída local o a distancia en los que la resección quirúrgica del tumor o cualquier otro tratamiento (RT, inmunoterapia) puede considerarse efectiva, consiguiendo que los pacientes permanezcan vivos, con o sin enfermedad.

Una revisión sistemática de la literatura acerca de la SG y de la SLE en pacientes con melanoma<sup>(329)</sup> sitúa, a 5 años, la SG en un 95-100% para estadios I, en un 65-92,8% para estadios II y en un 41-71% para estadios III y la SLE, comunicada menos frecuentemente, en un 56% para los estadios II y un 28%-44% para los estadios III. Todos ellos datos cercanos a los obtenidos en la serie actual, si bien no es posible una comparación directa por varios motivos:

En primer lugar, no se ha analizado en el presente estudio la supervivencia en función del estadio, sino de manera global y tras realizarse o no la BSGC; en cualquier caso, la mayoría de los pacientes reclutados son estadios I y II (sólo son estadios III aquellos con microsatélites o metástasis en tránsito o con BSGC positiva -33 pacientes; 14,16%-)

En segundo lugar al tratarse, el estudio de Svedman<sup>(329)</sup>, de una revisión de diversos trabajos se analizan, entre otras situaciones, objetivos, poblaciones, años de reclutamiento o sistemas de estadificación diferentes y, por tanto difícilmente comparables sus resultados con los de la serie actual.

Al analizar el **estado actual del paciente**, y como se ha señalado al describir los resultados, se observa que, si bien no hay relación estadísticamente significativa, hay una tendencia a la significación estadística entre haber fallecido por melanoma y haberse realizado la BSGC, así como entre haber fallecido por causa no relacionada con el melanoma y no realizarse la BSGC (Tabla 19). Posiblemente se deba, en el primer caso, a que los pacientes que se someten a BSGC son aquellos que, de una manera u otra, tienen peores factores pronósticos, como el grosor, la ulceración o el índice mitótico entre otros, lo que implica un mayor riesgo de recaer y fallecer por melanoma; por otro lado, la tendencia que existe a fallecer por no melanoma en aquellos que no se someten a BSGC podría ser debida a la presencia en este grupo de pacientes en malas condiciones de salud, lo que haría que se rechazara por este motivo la realización de una BSGC y que falleciera el paciente. Llama la atención que, con una mediana de seguimiento de la serie de algo más de 4 años, un 3,9% de los pacientes se encuentren “vivos con enfermedad”; son aquellos pacientes que han acabado desarrollando enfermedad metastásica, no resecable quirúrgicamente, y actualmente en tratamiento activo, lo que no deja de ser un reflejo indirecto de la mejora de las opciones de tratamiento al prolongar paulatinamente los tiempos de supervivencia<sup>(234,286)</sup>.

En la serie presentada el *hazard ratio* para la SG es del 0,878, del 0,803 para la SLE y del 0,905 para la SEM (Tabla 12). El *hazard ratio* en función de que se hayan sometido o no a BSGC es del 0,875 y 0,876 para la SG, 0,712% y 0,887 para la SLE y del 0,870 y 0,935 para la SEM, respectivamente. En el estudio

MSLT I<sup>(44)</sup> la SEM a 5 años comunicada en pacientes con melanoma primario de al menos 1 mm de espesor ha sido del 86,6% en los pacientes sin BSGC y de 87,1% en aquellos con BSGC. En el estudio presentado se observa una diferencia estadísticamente significativa a favor de un mayor tiempo de supervivencia en todas sus modalidades (SLE, SG y SEM) para los pacientes que no se someten a BSGC. Estos resultados lejos de hacer pensar que el hecho de realizar a un paciente una BSGC confiere un peor pronóstico ratifica el peor pronóstico que tienen de por sí los pacientes que se someten a BSGC, como lo demuestra el hecho que sean significativamente más los pacientes sometidos a BSGC que tiene un mayor Breslow, mayor Clark, un mayor índice mitótico o aquellos con melanomas nodulares o ulcerados (Tabla 14).

Con respecto a los resultados obtenidos en otros estudios destacan tres análisis de poblaciones inicialmente similares. El primero, de Möhrle et al<sup>(303)</sup>, en el que se comparan 2617 pacientes en estadio I y II en un brazo de seguimiento estrecho frente a 283 pacientes sometidos a BSGC; los pacientes sometidos a BSGC tienen mejor SG ( $p=0,017$ ); un segundo estudio<sup>(313)</sup> evalúa 673 pacientes según se hayan realizado ( $n=296$ ) o no ( $n=377$ ) BSGC, hallando una mejor SLE ( $p<0,001$ ), supervivencia sin metástasis a distancia ( $p=0,006$ ) y SG ( $p=0,049$ ) para los pacientes sometidos a BSGC. Por último, un tercer estudio de Koskivuo et al<sup>(305)</sup>, analiza 921 pacientes (305, prospectivos, con BSGC, y 616 retrospectivos, sin BSGC) sin encontrar diferencias en ningún tipo de supervivencia entre pacientes con o sin BSGC. Si bien pudiera parecer que los resultados de los estudios mencionados son contradictorios con los resultados del presente análisis, hay que tener en cuenta que en el Möhrle et al<sup>(303)</sup> el seguimiento de los pacientes

no sometidos a ganglio centinela se realiza de manera diferente a la habitual al utilizar la ecografía como método de determinación del estado ganglionar, lo que hace que sea más frecuente la presencia de recaída ganglionar, además de detectarla precozmente, pudiendo explicar esta situación las diferencias con el estudio actual, ya que además, las medianas de seguimiento difieren ampliamente entre los dos grupos (35 meses para el grupo sometido a BSGC y 58 meses para el brazo sin BSGC y seguido con ecografía del drenaje ganglionar); por otro lado, las diferencias en la distribución de la localización del melanoma entre ambas ramas puede explicar también la aparente contradicción de los resultados obtenidos al existir, en el grupo de observación, más pacientes con lesiones en la región de cabeza y cuello, con peor pronóstico (15,13% vs 7,38%), y menos con lesiones en extremidades inferiores (29,31% vs 40,22%), con mejor pronóstico<sup>(119)</sup>. El segundo estudio mencionado<sup>(313)</sup> incluye sólo pacientes con lesiones entre 1,2 y 3,5 mm de grosor, por lo que sus datos no son totalmente equiparables a los presentados. El estudio más similar al realizado es el ya mencionado de Koskivuo et al<sup>(305)</sup>, no existiendo diferencias en supervivencias entre el grupo de pacientes con BSGC o sin ésta, si bien la mediana de seguimiento para los pacientes con BSGC es de solo 16 meses, lo que parece un tiempo excesivamente corto para analizar los eventos en este brazo, mientras que en los pacientes sin BSGC la mediana de seguimiento es de 74 meses. Posiblemente con un seguimiento más prolongado, los eventos en el brazo de pacientes con BSGC serían más numerosos, como ocurre en el estudio actual.

En los pacientes sometidos a BSGC no hay diferencias ni en SLE, SG ni en SEM independientemente de que el resultado del análisis de la BSGC sea positivo o

negativo. Koskivuo et al<sup>(305)</sup> encuentran diferencias en la SEM ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con BSGC negativa y positiva; además los resultados del MSLT I<sup>(44)</sup>, muestran que en los pacientes sometidos a BSGC, la presencia de afectación ganglionar fue el principal factor pronóstico (supervivencia a 5 años del 72,3% en los pacientes con BSGC positiva frente al 90,2 en aquellos con BSGC negativa;  $p < 0,001$ ). Posiblemente un mayor número de pacientes en el estudio presentado acabara generando unas diferencias con significación estadística en este sentido.

En los pacientes que recaen, fallecidos, o fallecidos por melanoma ( $n=48$ , 35 o 24 respectivamente) no se han observado **diferencias en supervivencia** (SLE, SG ni SEM) independientemente de que se hayan **sometido o no a BSGC**; y de éstos, en los que se han sometido a BSGC ( $n=33$ , 20 o 17, respectivamente) no hay diferencias en SLE, SG ni SEM independientemente de que el resultado de ésta sea **positiva o negativa**. Si bien, como se ha comentado anteriormente, este estudio no es comparable en cuanto a población a estudio ni a resultados al MSLT-I<sup>(290)</sup>, es cierto que este demuestra que la realización de la BSGC se correlaciona favorablemente con la SLE, siendo el estado del ganglio centinela un factor pronóstico; de nuevo es posible que tanto el número de pacientes como la inclusión de pacientes sin indicación de BSGC, explique las diferencias encontradas.

En los pacientes que recaen ( $n=48$ ) no hay **diferencias en la localización de la recaída** (ganglionar o cutánea vs visceral) en función de que se haya realizado o no BSGC; en los trabajos de Koskivuo y Satzger<sup>(305,313)</sup> la recaída ganglionar fue significativamente más frecuente en el grupo sin BSGC; del mismo modo que en

---

los análisis previos, el escaso número de pacientes con recaídas y la selección de pacientes sin indicación de BSGC parecen las causas más probables de que no se encuentren diferencias en los datos presentados.

Como es esperable, no se han encontrado tampoco **diferencias**, en los distintos tipos de análisis **de supervivencia** tomando como variable el **uso de interferón**, pues su beneficio, en estudios con mayor seguimiento y mayor número de pacientes, sigue siendo escaso y posiblemente el uso de interferón sólo beneficie a algunos subgrupos de pacientes<sup>(191)</sup>.

Al analizar la **recaída** en los pacientes que no se sometieron a BSGC a pesar de estar indicado (por no disponer de la técnica, edad o rechazo, entre otros factores) se evidencia recurrencia de la enfermedad en 10 pacientes (22,7%), porcentaje similar al encontrado en series como la de Morton (26,8%)<sup>(44)</sup> o Koskivuo (25,9%)<sup>(305)</sup>.





## 7. Conclusiones

---



## 7. CONCLUSIONES

1.- Las variables que se relacionan con la realización de la BSGC en la práctica clínica en pacientes con melanoma cutáneo en la serie analizada son la presencia de **melanomas nodulares**, de **melanomas ulcerados**, un **índice de Breslow** mayor o igual a 1, un **índice de Clark** III o IV y un **número de mitosis**  $\geq 1/\text{mm}^2$ .

2.- La realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, con el cambio de estadificación que implica su positividad y, por tanto, de propuesta terapéutica, determina que los pacientes sean tratados en adyuvancia con interferón en al menos **un tercio** de los pacientes que finalmente reciben interferón tras el diagnóstico inicial de melanoma.

3.- En la serie presentada, no es posible demostrar una mejoría del pronóstico en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con interferón con respecto a los pacientes que no reciben interferón tras una biopsia selectiva del ganglio centinela positiva.

4.- En la serie presentada no es posible encontrar diferencias en las características de los pacientes que recaen ni en las características de las recaídas dependiendo de que se realice o no la biopsia selectiva del ganglio centinela.



## 8. Bibliografía

---



1. Stewart BW, Kleihues P, editor. World Cancer Report. Lyon: IARC Press; 2013.
2. Mooi, T Krausz W. Melanoma: general features. In: Pathology of melanocytic disorders Chapter 9. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2007. p. 251–84.
3. Forman D, Bray F, Brewster DH et al. Incidence in Five Continents Vol. X. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
4. Gómez-Martínez J, Chirlaque MD, Salmerón D, Valera I, Tortosa J, López Rojo C, Párraga E NC. Boletín epidemiológico de Murcia. 2009;30.
5. Navarro C, Chirlaque MD. Epidemiología del melanoma cutáneo. Situación en la Región de Murcia. 2ª Ed. Piñero Madrona A, Cerezuela Fuentes P, Martínez Escribano JA, Ortiz Reina S, de Torre Minguela C, editor. Melanoma. Guía Clínica Práctica. Murcia: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias. Consejería de Sanidad. Servicio Murciano de Salud; 2016. 17-28 p.
6. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. J Natl Cancer Inst. 2001;93:678–83.
7. Fears TR, Bird CC, Guerry D, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, et al. Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. Cancer Res. 2002;62:3992–6.
8. Moan J, Dahlback A, Setlow RB. Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. Photochem Photobiol. 1999;70:243–7.
9. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, et al.

- Ultraviolet A and melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:837–46.
10. Epstein FH, Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. *N Engl J Med*. 1999;340:1341–8.
  11. Solar and ultraviolet radiation. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. IARC. Vol. 55. Lyon; 1992.
  12. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *JAMA dermatology*. 2016;152:268–75.
  13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41:2040–59.
  14. Pan T, Li X, Jankovic J. The association between Parkinson's disease and melanoma. *Int J Cancer*. 2011 May;128:2251–60.
  15. Fortes C, de Vries E. Nonsolar occupational risk factors for cutaneous melanoma. *Int J Dermatol*. 2008;47:319–28.
  16. Fortes C, Mastroeni S, Segatto M M, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med*. 2016;58:370–5.
  17. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*. 1997;277:1439–44.
  18. Krenkel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2006;155:1–8.



19. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricger A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1507–15.
20. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet.* 2016;53:1–14.
21. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:411–20.
22. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet.* 2007;44:99–106.
23. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:677–1.
24. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Rosenberger A, et al. Seven-point checklist for dermoscopy: Performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:785–93.
25. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma. 2016;167:107–29.
26. Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol.* 2006;142:1211–2.
27. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso R. Dermatoscopia para principiantes (i): características generales. *Semer - Med Fam [Internet].* 2016; Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerng.2015.11.009>

28. De Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, Fernández-Canedo I, Frieyro-Elicegui M, Fúnez-Liébana R, Rivas-Ruiz F. Estudio dermoscópico del melanoma maligno cutáneo: Análisis descriptivo de 45 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:44–53.
29. Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R. Hallazgos dermoscópicos para la detección precoz del melanoma. Análisis de 200 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:683–93.
30. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199–206.
31. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Thompson JF, Long GV, Ross MI et al. AJCC Cancer Staging Manual Melanoma of the skin. 8th ed. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et a, editor. Springer; 2017. 563-585 p.
32. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la “Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears.” *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:129–42.
33. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005 May;52:743-75-8.
34. Balch C. Cutaneous melanoma. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, Balch CM, Haller DG, Morrow M E, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New

---

York, NY: Springer Verlag; 2002. p. 209–217.

35. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med.* 2004;351:998–1012.

36. Elsaesser O, Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Meier F, Weide B, et al. Prognosis of sentinel node staged patients with primary cutaneous melanoma. *PLoS One.* 2012;7:1–8.

37. van der Ploeg APT, Haydu LE, Spillane AJ, Quinn MJ, Saw RP, Shannon KF, et al. Outcome Following Sentinel Node Biopsy Plus Wide Local Excision Versus Wide Local Excision Only for Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg.* 2014;260:149–57.

38. Kachare SD, Brinkley J, Wong JH, Vohra N a, Zervos EE, Fitzgerald TL. The Influence of Sentinel Lymph Node Biopsy on Survival for Intermediate-Thickness Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;(December 2013):3377–85.

39. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol.* 2004;151:298–307.

40. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: Controversy Despite Widespread Agreement. *J Clin Oncol.* 2001;19:2851–5.

41. Thomas JM, Patocskai EJ. The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma. *Br Med J.* 2000;321:3–4.

42. Gutzmer R, Al Ghazal M, Geerlings H, Kapp A. Sentinel node biopsy in melanoma delays recurrence but does not change melanoma-related survival: A retrospective analysis of 673 patients. *Br J Dermatol.* 2005;153:1137–41.

43. Thompson JF. Sentinel Node Biopsy for Melanoma: Where Have We Been and Where Are We Going? *Ann Surg Oncol*. 2004;11:147S–151S.
44. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1307–17. Erratum in *N Engl J Med* 2006;355:1944.
45. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599–609.
46. Piñero Madrona A, Rodríguez González JM NRF. Manejo quirúrgico del melanoma. En: Piñero Madrona A, Cerezuela Fuentes P, Martínez Escribano JA, Ortiz Reina S de TMC, editor. *Melanoma Guía Clínica Práctica*. 2nd ed. Región de Murcia: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias. Consejería de Sanidad. Servicio Murciano de Salud; 2016. p. 85–91.
47. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AMM, Ruiters DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol*. 2003;200:314–9.
48. Spanknebel K, Coit DG, Bielgik SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:305–17.
49. Roberts AA, Cochran AJ. Pathologic Analysis of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma Patients: Current and Future Trends. *J Surg Oncol*. 2004;85:152–61.
50. Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, Foletto M, Vecchiato A, Pilati P, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before

- sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol*. 2003;83:80–4.
51. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: A meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2004;5:673–80.
52. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. 2006;12:18–23.
53. Mohr P, Eggermont AMM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20:14–21.
54. Serna-Macías J, Sánchez-Casas N, Morató-;ópez A, Reyes-García M, JM A-I. Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT. 1:104–12.
55. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Melanoma. Version 1.2017. 2017;
56. Hafner J, Hess Schmid M, Kempf W, Burg G, Künzi W, Meuli-Simmen C, et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004;150:677–86.
57. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*. 2007;110:1107–14.
58. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep;51:399–405.
59. Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a

positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2133–40.

60. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, Curtis AM, Poo WJ, Bologna JL, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11:638–43.

61. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW, Ng CS, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:2858–65.

62. Miranda EP, Gertner M, Wall J, Grace E, Kashani-Sabet M, Allen R, et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg*. 2004;139:831-6-7.

63. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, Legha SS, Benjamin RS. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13:2104–8.

64. Johnson TM, Fader DJ, Chang a E, Yahanda A, Smith JW, Hamlet KR, et al. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:396–402.

65. Choi EA, Gershenwald JE. Imaging Studies in Patients with Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16:403–30.

66. Clark PB, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg*. 2006;141:284–8.

67. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ, Hutchins G, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography

---

scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer*. 2005;104:570–9.

68. Maubec E, Lombroso J, Masson F, Suciu V, Kolb F, Mamelle G, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res*. 2007;17:147–54.

69. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A, et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:525–32.

70. Prichard RS, Hill AD SS, NJ O. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg*. 2002;89:389–96.

71. E. de Vries, F. Bray, J.W. Coebergh, L. Cerroni, D.J. Ruiter, Malignant melanoma: Introduction D.E. Elder, et al. *Melanocytic Tumours*. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D SA, editor. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: IARC Pres; 2006. p. 49–92.

72. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology*. 1970;2:85–98.

73. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol*. 1986;17:443–50.

74. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:694–701.

75. Barnhill RL, Mihm MC. The histopathology of cutaneous malignant

melanoma. *Semin Diagn Pathol.* 1993;10:47–75.

76. April W Armstrong, MD, MPH, Vincent Liu, MD, Martin C Mihm, Jr M. Pathologic characteristics of melanoma [Internet]. UpToDate. 2016 [cited 2017 Mar 27]. p. 1–13. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pathologic-characteristics-of-melanoma>

77. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:123–30.

78. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:3622–34.

79. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg.* 1992 Jan;28:45–9.

80. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol.* 1998;67:228–33.

81. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Singnomklao T, Ringborg U. Metastatic patterns, clinical outcome, and malignant phenotype in malignant cutaneous melanoma. *Acta Oncol.* 1999;38:549–57.

82. Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A. Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91:94–8.

83. Markowitz JS, Cosimi LA, Carey RW, Kang S, Padyk C, Sober AJ, et al.



---

Prognosis after initial recurrence of cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126:703-7-8.

84. Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer.* 1995;75:726–34.

85. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2002;147:62–70.

86. Meyskens FL, Berdeaux DH, Parks B, Tong T, Loescher L, Moon TE. Cutaneous malignant melanoma (arizona cancer center experience). I. Natural history and prognostic factors influencing survival in patients with stage i disease. *Cancer.* 1988 Sep;62:1207–14.

87. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86:172–8.

88. Berdeaux DH, Meyskens FL, Parks B, Tong T, Loescher L, Moon TE. Cutaneous malignant melanoma. II. The natural history and prognostic factors influencing the development of stage II disease. *Cancer.* 1989 Apr 1;63:1430–6.

89. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978;188:732–42.

90. Tillman DM, Aitchison T, Watt DC, MacKie RM. Stage II melanoma in the west of Scotland, 1976-1985: prognostic factors for survival. *Eur J Cancer.* 1991;27:870–6.

91. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma

- patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol*. 1983;1:126–34.
92. Balch CM. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol*. 1992;8:400–14.
93. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng C, et al. Multi-Institutional Melanoma Lymphatic Mapping Experience: The Prognostic Value of Sentinel Lymph Node Status in 612 Stage I or II Melanoma Patients. *J Clin Oncol*. 1999;17:976–976.
94. Dong XO, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000;88:1063–71.
95. Coit D, Sauven P, Brennan M. Prognosis of thick cutaneous melanoma of the trunk and extremity. *Arch Surg*. 1990;125:322–6.
96. Thörn M, Adami HO, Ringborg U, Bergström R, Krusemo U. The association between anatomic site and survival in malignant melanoma. An analysis of 12,353 cases from the Swedish Cancer Registry. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25:483–91.
97. Ihde JK, Coit DG. Melanoma metastatic to stomach, small bowel, or colon. *Am J Surg*. 1991;162:208–11.
98. Drzewiecki KT, Frydman H, Andersen K, Poulsen H, Ladefoged C, Vibe P. Malignant melanoma. Changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982. *Cancer*. 1990;65:362–6.
99. Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A, Younes RN, Brennan MF. Axillary dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg*. 1990;212:125–31.

100. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg.* 1989;124:1051–5.
101. Hornbuckle J, Culjak G, Jarvis E, Gebiski V, Coates A, Mann G, et al. Patterns of metastases in familial and non-familial melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13:105–9.
102. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol.* 2000;18:3782–93.
103. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg.* 1995;181:193–201.
104. Presant CA, Bartolucci AA. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma: The Southeastern Cancer Study Group Experience. *Cancer.* 1982;49:2192–6.
105. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:160–5.
106. Thompson JF. The Sydney Melanoma Unit experience of sentinel lymphadenectomy for melanoma. *AnnSurgOncol.* 2001;8:44S–47S.
107. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg.* 2003 Nov;238:743–7.
108. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243

patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2253–60.

109. Cuesta Alcalá JA, Caballero Martínez MC, Ripa Saldías L, Pascual Piédrola I, Solchaga Martínez A, Aldave Villanueva J, et al. [Therapeutic approach in adrenal melanoma. Review of the literature]. *Arch Esp Urol.* 2001;54:685–90.

110. Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol.* 2001 Sep;8:658–62.

111. Budman DR, Camacho E, Wittes RE. The current causes of death in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 1978;14:327–30.

112. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg.* 1978;135:807–10.

113. Bender GN, Maglinte DD, McLarney JH, Rex D, Kelvin FM. Malignant melanoma: patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging studies, and clinical relevance. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2392–400.

114. McDermott VG, Low VH, Keogan MT, Lawrence JA, Paulson EK. Malignant melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:809–13.

115. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3427–33.

116. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943--1952. *Acta Ophthalmol.* 1982;60:161–82.

117. Mäkitie T, Kivelä T. Cardiac metastasis from uveal melanoma. *Chest.* 2001;120:2115.

118. Ruiz RS, El-Harazi S, Albert DM, Bryar PJ. Cardiac metastasis of choroidal

- melanoma. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1999;117:1558–9.
119. Homsí J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005;12:223–9.
120. Chang CK, Jacobs IA, Vizgirda VM, Salti GI. Melanoma in the elderly patient. *Arch Surg*. 2003;138:1135–8.
121. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med*. 1996;125:369–75.
122. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol*. 1994;1:487–94.
123. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg*. 1996;224:255-63-6.
124. Måsbäck A, Olsson H, Wester Dahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res*. 2001;11:435–45.
125. Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal “thin” malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg*. 1988;208:150–61.
126. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:429–40.
127. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of

melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control*. 2003;14:847–57.

128. Slingluff CL, Reintgen D. Malignant melanoma and the prognostic implications of pregnancy, oral contraceptives, and exogenous hormones. *Semin Surg Oncol*. 9:228–31.

129. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, D'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*. 1995;75:2484–91.

130. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635–48.

131. Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, Thompson JF, Kirkwood JM, Gershenwald JE, et al. Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (>1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:766–70 Errata en: *Ann Surg Oncol*. 2002;9:318.

132. Soong SJ, Shaw HM, Balch CM, McCarthy WH, Urist MM, Lee JY. Predicting survival and recurrence in localized melanoma: a multivariate approach. *World J Surg*. 16:191–5.

133. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172:902–8.

134. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, Soong S, McCarthy WH, Tinoco L, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin*

---

Oncol. 1997;15:1039–51.

135. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1893–904.

136. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer.* 1980;45:3012–7.

137. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong S-J, Lee Ingalls A, Maddox WA. The Prognostic Significance of Ulceration of Cutaneous Melanoma. 1979;3012–7.

138. Clark WH, From L, Bernardino E a, Clark H, Bernardino E, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Res.* 1969;705–27.

139. Balch CM, Soong S-J, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma 1. *J Clin.* 2004;54:131–49.

140. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol.* 2004;22:3668–76.

141. Marcoval J, Moreno A, Graells J, Vidal A, Escribà JM, Garcia-Ramírez M, et al. Angiogenesis and malignant melanoma. Angiogenesis is related to the development of vertical (tumorigenic) growth phase. *J Cutan Pathol.* 1997;24:212–8.

142. Marcoval J, Moreno A, Graells J, Vidal A, Escriba JM, Peyri J, et al.

Vascular density and survival in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 1996;134:809–10.

143. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CMM, Nosrati M, Miller JR. Tumor vascularity in the prognostic assessment of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:1826–31.

144. Straume O, Salvesen HB, Akslen LA. Angiogenesis is prognostically important in vertical growth phase melanomas. *Int J Oncol.* 1999;15:595–9.

145. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2001;137:1169–73.

146. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol.* 2003;162:1951–60.

147. Straume O, Akslen LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer.* 1996;78:1211–9.

148. Zettersten E, Sagebiel RW, Miller JR, Tallapureddy S, Leong SPL, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm). *Cancer.* 2002;94:1049–56.

149. Straume O, Jackson DG, Akslen LA, Straume O, Jackson DG, Akslen LA. Independent Prognostic Impact of Lymphatic Vessel Density and Presence of Low-Grade Lymphangiogenesis in Cutaneous Melanoma Independent Prognostic Impact of Lymphatic Vessel Density and Presence of Low-Grade Lymphangiogenesis in. *Clin Cancer Res.* 2003;9:250–6.

150. Day CL, Harrist TJ, Gorstein F, Sober a J, Lew R a, Friedman RJ, et al.



Malignant melanoma. Prognostic significance of “microscopic satellites” in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg.* 1981;194:108–12.

151. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR, et al. “Microscopic satellites” are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer.* 1984;53:2183–7.

152. Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83:61–75.

153. Spatz A, Shaw HM, Crotty KA, Thompson JF, McCarthy SW. Analysis of histopathological factors associated with prolonged survival of 10 years or more for patients with thick melanomas (>5 mm). *Histopathology.* 1998;33:406–13.

154. Sondak VK, Taylor JMG, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol.* 2004;247–58.

155. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:449–58.

156. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005;15:169–77.

157. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology.* 1983;7:673–80.

158. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin malignant

melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol.* 1987;123:1326–30.

159. Tas F, Erturk K. Presence of histological regression as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Melanoma Res.* 2016;26:492–6.

160. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:759–66.

161. Gipponi M, Solari N, Giovinazzo D, Queirolo P, Bertoglio S, Villa G, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with local recurrence or in-transit metastasis of melanoma. *Anticancer Res.* 2014;34(6):3197–204.

162. Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E, et al. Prognostic role of Histologic regression in primary cutaneous melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;

163. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castaño AG, Cao MG, Larriba JLG, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:1030–5.

164. Elder DE, Guerry D, VanHorn M, Hurwitz S, Zehngbot L, Goldman LI, et al. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). *Cancer.* 1985;56:413–8.

165. Mihm MC, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest.* 1996;74:43–7.

166. Rosenberg S a, Dudley ME. Cancer regression in patients with metastatic melanoma after the transfer of autologous antitumor lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101 Suppl:14639–45.

167. Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1159–66.
168. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417:949–54.
169. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS Mutations in Human Lung Cancer and Melanoma BRAF and RAS Mutations in Human Lung Cancer and Melanoma 1. 2002;6997–7000.
170. Wellbrock C, Ogilvie L, Hedley D, Karasarides M, Martin J, Niculescu-Duvaz D, et al. V599E B-RAF is an Oncogene in Melanocytes. *Cancer Res.* 2004;64:2338–42.
171. Goodall J, Wellbrock C, Dexter TJ, Roberts K, Marais R, Goding CR. The Brn-2 transcription factor links activated BRAF to melanoma proliferation. *Mol Cell Biol.* 2004;24:2923–31.
172. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.* 2004;6:313–9.
173. Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* 2004;116:855–67.
174. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.* 2003;33:19–20.
175. Saiag P, Aegerter P, Lebbe C, Wolkenstein P, Dupin N, Descamps V et al. Prognostic value of BRAFV600 mutations in American Joint Committee on Cancer

(AJCC) stage 3 cutaneous melanoma patients in the MelanCohort prospective cohort. | 2015 ASCO Annual Meeting | Abstracts | Meeting Library.

176. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer*. 1993;72:3091–8.

177. Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA*. 1998;280:1410–5.

178. Koshenkov VP, Broucek J, Kaufman HL. Surgical Management of Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:149–79.

179. Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Apr 4];113(3):339–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24111>

180. O’Leary DP, Byrnes KG, Power DG, Redmond HP. Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. *Melanoma Res*. 2015;25:1–8.

181. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: Long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):184–92.

182. Gannon CJ, Rousseau DL, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2017 Apr 4];107(11):2647–52. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22320>

183. Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg*. 2001;181:8–11.

184. Smith HG, Hayes AJ. The role of regional chemotherapy in the management of extremity soft tissue malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:7–17.

185. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7–17.

186. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma. 2004;10:1670–7.

187. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*. 1998;351:1905–10.

188. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000;18:2444–58.

189. Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCreedy D, Melanoma Disease Site Group. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent

melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:413–23.

190. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:493–501.

191. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6.

192. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:522–30.

193. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, FitzGerald P, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: A clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. 2008;113:2770–8.

194. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, Ross MI, Zagars GK. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120:1361–8.

195. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:589–97.

196. Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically

- advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;115:5836–44.
197. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, Lee JE, Gershenwald JE, Cormier JN, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1376–82.
198. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1049–60.
199. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:467–74.
200. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:2780–8.
201. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, Radny P, Zelba H, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: Results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer*. 2010;116:4139–46.
202. Radny P, Caroli UM, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer*. 2003;89:1620–6.

203. Byers BA, Temple-Oberle CF, Hurdle V, McKinnon JG. Treatment of in-transit melanoma with intra-lesional interleukin-2: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2014;110:770–5.
204. Ikić D, Spaventi S, Padovan I, Kusić Z, Cajkovic V, Ivanković D, et al. Local interferon therapy for melanoma patients. *Int J Dermatol.* 1995;34:872–4.
205. Tan JK, Ho VC. Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:985–90.
206. Krown SE, Hilal EY, Pinsky CM, Hirshaut Y, Wanebo HJ, Hansen JA et al. Intralesional injection of the methanol extraction residue of *Bacillus Calmette-Guerin* (MER) into cutaneous metastases of malignant melanoma. *Cancer.* 1978;42:2648–60.
207. Cohen MH, Jessup M, Felix EL, Weese JL, Herberman RB. Intralesional Treatment of Recurrent Metastatic Cutaneous Malignant Melanoma. *Cancer.* 1978;41:2456–63.
208. Thompson JF, Hersey P, Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal. *Melanoma Res.* 2008 Dec;18:405–11.
209. van Jarwaarde JA, Wessels R, Nieweg OE, Wouters MWJM, van der Hage JA. CO2 laser treatment for regional cutaneous malignant melanoma metastases. *Dermatol Surg.* 2015 Jan;41:78–82.
210. Turza K, Dengel LT, Harris RC, Patterson JW, White K, Grosh WW, et al. Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. *J Cutan Pathol.* 2010;37:94–8.



211. Barbour AP, Thomas J, Suffolk J, Beller E, Smithers BM. Isolated limb infusion for malignant melanoma: predictors of response and outcome. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3463–72.
212. Di Filippo F, Garinei R, Giannarelli D, Anzà M, Cavaliere F, Botti C, et al. Hyperthermic antiproliferative perfusion in the treatment of locoregional spreading limb melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:89–95.
213. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist*. 2010;15:416–27.
214. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15:323–32.
215. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:375–84.
216. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386:444–51.
217. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23–34.

218. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1877–88.
219. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867–76.
220. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908–18.
221. Robert C, Long G V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372:320–30.
222. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30–9.
223. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Kefford RF, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*. 2014;32:3697–704.
224. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2006–17.
225. Robert C, Schachter J, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.

- Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521–32.
226. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867–76.
227. Finn OJ. Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:8–11.
228. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:41–62.
229. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015;35 Suppl:S185-98.
230. Márquez-Rodas I, Cerezuela P, Soria A, Berrocal A, Riso A, González-Cao M, et al. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl Med.* 2015;3(18):267.
231. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–64.
232. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med.* 2009;206:1717–25.
233. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang X-T, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014;2:846–56.
234. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et

al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–23.

235. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517–26.

236. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:1191–6.

237. Long G V, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1239–46.

238. Ekedahl H, Cirenajwis H, Harbst K, Carneiro A, Nielsen K, Olsson H, et al. The clinical significance of BRAF and NRAS mutations in a clinic-based metastatic melanoma cohort. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169:1049–55.

239. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–16.

240. Hauschild A, Grob J-J, Demidov L V, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380:358–65.

241. Long G V, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial.

---

Lancet Oncol. 2012;13:1087–95.

242. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Vol. 95, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2016. p. 632–646. Errata en vol 96; pág 486.

243. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2015;33:1889–94.

244. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman R-A, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA. 2011;305:2327–34.

245. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26:v126-32.

246. Einwachter-Thompson J, Mackie RM. An evidence base for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. Br J Dermatol. 2008;159:337–41.

247. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong S-J, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. Ann Surg Oncol. 2007;14:1924–33.

248. Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Mann GJ, Morton RL. Cost-Effectiveness of Skin Surveillance Through a Specialized Clinic for Patients at High Risk of Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:63–71.
249. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28:3042–7.
250. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003;21:520–9.
251. Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J, et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol.* 2005;152:66–70.
252. Contreras JF PC. Estudio de extensión y seguimiento. En: Piñero Madrona A, Cerezuela Fuentes P, Martínez Escribano JA, Ortiz Reina S, de Torre Minguela C, editor. *Melanoma Guía Clínica Práctica*. 2nd ed. Murcia: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias. Consejería de Sanidad. Servicio Murciano de Salud; 2016. p. 93–100.
253. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392–9.
254. Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage

- melanoma. *Semin Surg Oncol*. 9:219–23.
255. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res*. 1995;5:255–60.
256. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*. 1994;220:759–67.
257. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg*. 2002;184:520–4; discussion 525.
258. Gershenwald JE, Berman RS, Porter G, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Regional nodal basin control is not compromised by previous sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:226–31.
259. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18:99-107-10, 113–4.
260. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:510–1.
261. Sentinel-Node Biopsy in Melanoma. *N Engl J Med*. 2007;356:418–21.
262. Rousseau DL, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:569–74.
263. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients

with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151–6.

264. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood-Chirchir A, Ming ME, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2006;107:2436–45.

265. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109:100–8.

266. Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadras SS. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *J Cutan Pathol*. 2009;36:772–80.

267. Petersson F, Diwan AH, Ivan D, Gershenwald JE, Johnson MM, Harrell R, et al. Immunohistochemical detection of lymphovascular invasion with D2-40 in melanoma correlates with sentinel lymph node status, metastasis and survival. *J Cutan Pathol*. 2009;36:1157–63.

268. Oláh J, Gyulai R, Korom I, Varga E, Dobozy A. Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol*. 2003;149:662–3.

269. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med*. 2003;44:570–82.

270. Uren RF. SPECT/CT Lymphoscintigraphy to locate the sentinel lymph node in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1459–60.

271. Scolyer RA, Prieto VG. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20:19–37.



272. Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Gershenwald JE, Ross MI, Cochran AJ. Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *J Am Coll Surg.* 2005;201:821-3-4.
273. Ortiz Reina S, Martín Rodríguez A, Pagán Muñoz I PME. Estudio histopatológico y molecular: El informe anatomopatológico del melanoma. En: Piñero Madrona A, Cerezuela Fuentes P, Martínez Escribano JA, Ortiz Reina S, de Torre Minguela C, editor. *Melanoma Guía Clínica Práctica. 2<sup>a</sup>. Región de Murcia: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias. Consejería de Sanidad. Servicio Murciano de Salud; 2016. p. 75–84.*
274. Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SPL, Reintgen DS, et al. Melanoma Patients with Positive Sentinel Nodes Who Did Not Undergo Completion Lymphadenectomy: A Multi-Institutional Study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:809–16.
275. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242:302-11-3.
276. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:676–80.
277. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3324–9.

278. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, Johnson TM, Chang AE, Cimmino VM, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer*. 2009;115:5752–60.
279. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, et al. Prognostic Information From Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Thick Melanoma. *Arch Surg*. 2010;145:622.
280. Andtbacka RHI, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:308–17.
281. Gershenwald JE, Andtbacka RHI, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4296–303.
282. Cadili A, Scolyer RA, Brown PT, Dabbs K, Thompson JF. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3015–20.
283. Voit C, Van Akkooi ACJ, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:847–52.
284. Voit CA, van Akkooi ACJ, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Schmitz PIM, Sterry W, et al. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol*. 2009;27:4994–5000.
285. Sanki A, Uren RF, Moncrieff M, Tran KL, Scolyer RA, Lin H-Y, et al.

Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5614–9.

286. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366:707–14.

287. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet (London, England).* 1998;351:793–6.

288. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:87–97.

289. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med.* 1977;297:627–30.

290. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29:699–706.

291. Centro Regional de Estadística de Murcia. Población según zonas básicas de salud, municipio y áreas de salud [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: [http://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PM\\_padron/p12/pdf/sec29.pdf](http://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PM_padron/p12/pdf/sec29.pdf)

292. Maley A, Patrawala S, Stoff B. Compliance with the College of American

Pathologists Protocol for Melanoma in Synoptic and Non-Synoptic reports: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;74(1):179–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.007>

293. Crowson a N, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19 Suppl 2:S71–87.

294. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, Lazar A, Mcniff JM, Perry RR, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin *Skin @BULLET Melanoma*. [cited 2017 Apr 9]; Available from: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/ContributionFolders/WebContent/pdf/cp-skin-melanoma-15protocol.pdf>

295. Ivan D, Prieto VG. An update on reporting histopathologic prognostic factors in melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:825–9.

296. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of Isolated Tumor Cells: Clarification of the 6th Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;98:2740–1.

297. Madu MF, Wouters MWJM, Van Akkooi ACJ. Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed. 2016 [cited 2017 Apr 9]; Available from: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0748798316308526.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0748798316308526.pdf?locale=es_ES)

298. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, Rousson V, Aust MC, Calcagni M, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* [Internet]. 2008;247(4):687–93. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362633>

299. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-De-Misa R, et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789–99.

300. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2005;96(7):411–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731005731057>

301. Minini R, Rohrmann S, Braun R, Korol D, Dehler S. Incidence trends and clinical–pathological characteristics of invasive cutaneous melanoma from 1980 to 2010 in the Canton of Zurich, Switzerland. *Melanoma Res* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Apr 9];27(2):145–51. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00008390-201704000-00012>

302. Dabouz F, Barbe C, Lesage C, Le Clainche A, Arnoult G, Hibon E, et al. Clinical and histological features of head and neck melanoma: a population-based study in France. *Br J Dermatol.* 2014;

303. Möhrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Is sentinel lymph node biopsy of therapeutic relevance for melanoma? *Dermatology.* 2004;209:5–13.

304. Moreno-Ramírez D, Ojeda-Vila T, Ríos-Martín JJ, Nieto-García A, Ferrándiz L. Association between tumor size and Breslow's thickness in malignant melanoma. *Melanoma Res* [Internet]. 2015;25(5):450–2. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008390-201510000-00012>

305. Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, Vahlberg T, Suominen E. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma : A Case-Control Study. 2007;14:3566–74.
306. Blessing K, McLaren KM. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. *Histopathology* [Internet]. 1992 Apr [cited 2017 Apr 10];20(4):315–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1577409>
307. Traves V, Botella-Estrada R, Requena C, Nagore E. Regression does not significantly underestimate melanoma thickness. *Melanoma Res.* 2012;22(1):96–8.
308. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2678–83.
309. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S jaw, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer.* 2003;97(6):1488–98.
310. Criscione VD, Weinstock M a. Melanoma thickness trends in the United States, 1988-2006. *J Investig Dermatol*investigative dermatology. 2010;130:793–7.
311. Rampen FH, Menzel S, Rümke P. Satellite and in-transit (SIT) metastases from melanoma are more predominant in females than in males. *Anticancer Res.* 7:429–31.
312. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, et al. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node

- biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1016–23.
313. Satzger I, Meier A, Hoy L, Völker B, Kapp A, Hauschild A, et al. Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:514–20.
314. Van Akkooi ACJ, De Wilt JHW, Verhoef C, Graveland WJ, Van Geel AN, Kliffen M, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol: Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer*. 2006;42:372–80.
315. Piñero A, De Torre C, Martínez-Escribano J, Campillo J, Canteras M, Nicolás F. Multiple lymphatic basin drainage from cutaneous melanoma as a prognostic factor. *World J Surg*. 2012;36:579–85.
316. Federico AC. Effect of Multiple–Nodal Basin Drainage on Cutaneous Melanoma. *Arch Surg* [Internet]. 2008;143:632. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.143.7.632>
317. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BWEM, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004;22:3345–9.
318. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JHW, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008;248:949–55.
319. Egger ME, Bower MR, Czystoczon IA, Farghaly H, Noyes RD, Reintgen DS,

et al. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *J Am Coll Surg.* 2014;218:519–28.

320. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: Comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010;28:2452–9.

321. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2253–60.

322. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-guttmejer A, Ruka W. Survival Analysis and Clinicopathological Factors Associated With False-Negative Sentinel Lymph Node Biopsy Findings in Patients with Cutaneous Melanoma. 2006;13:1655–63.

323. Scoggins CR, Martin RCG, Ross MI, Edwards MJ, Reintgen DS, Urist MM, et al. Factors Associated with False-Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma Patients. 2010;709–17.

324. Espinosa E, Soriano V, Malveyh J, Berrocal A, Martinez de Prado P, Quindos M, et al. Treatment patterns of adjuvant interferon-alpha2b for high-risk melanoma: a retrospective study of the Grupo Espanol Multidisciplinar de Melanoma - Prima study. *Melanoma Res.* 2016;26:278–83.

325. A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 May 1]. Available from:



---

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083>

326. Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 May 1]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02303951?term=%22melanoma%22+and+%22adjuvant%22+and+%22cobimetinib%22&rank=2>

327. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054) - Full

Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 May 1]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594?term=%22melanoma%22+and+%22adjuvant%22+and+%22pembrolizumab%22&rank=3>

328. Delaney G, Barton M, Jacob S. Estimation of an Optimal Radiotherapy Utilization Rate for Melanoma: A Review of the Evidence. *Cancer*. 2004;100:1293–301.

329. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. 2016;109–22.



## 9. Anexos

---



## 9.1 Anexo I. Cuaderno de recogida de datos

### Variables clínico-epidemiológicas

Variable	Codificación
<b>Edad</b>	
<b>Género</b>	1: Varón 2.: Mujer
<b>Localización</b>	0: No disponible 1: Cabeza y cuello 2: Extremidades superiores 3: Extremidades inferiores 4: Tronco
Variables histopatológicas	
<b>Diagnóstico (Tipos de melanoma)</b>	0: Melanoma no especificado 1: Melanoma de extensión superficial 2: Melanoma nodular, 3: Melanoma léntigo maligno 4: Melanoma acral 5: Otros melanomas
<b>Fecha de diagnóstico</b>	-
<b>Tamaño</b>	-
<b>Índice de Breslow</b>	0: < 1 mm: 0 1: ≥ 1 mm: 1
<b>Índice de Breslow*</b>	0: < 1 mm 1: ≥ 1mm y ≤ 4 mm 2: > 4 mm
<b>Nivel de Clark</b>	0: No disponible 1: I 2: II 3: III 4: IV 5: V
<b>Ulceración</b>	0: No disponible 1: Presente 2: Ausente
<b>Regresión</b>	0: No disponible 1: Si 10: Presente no especificado 11: Menos del 75% 12: Más del 75% 2: NO

<b>Infiltrado inflamatorio</b>	<b>0: ND</b> <b>1: Si (presente)</b> <b>11: Intenso</b> <b>12: No intenso</b> <b>13: No especificado</b> <b>2: No (ausente)</b>
<b>Permeación</b>	0: ND 1: Si 11: Perineural 12: Linfática 13: Vascular y perineural 2: No
<b>Mitosis</b>	0: ND 1: <1 2: ≥1
<b>Presencia o no de metástasis en tránsito/satelitosis</b>	0: No 1: Si
<b>Variables del ganglio centinela</b>	
<b>BSGC</b>	0: No realizada 1: Realizada
<b>Resultado de la BSGC</b>	0: No aplica 1: Negativo 2: Positivo
<b>Nº de drenajes del ganglio centinela</b>	-
<b>Tipo de metástasis en la BSGC</b>	0: No disponible/no definido 1: CTA (células tumorales aisladas) 2: Micrometástasis 3: Macrometástasis
<b>Número de ganglios afectados en la BSGC</b>	-
<b>Estadio previo a la BSGC</b>	0: 0 o Tis 1: IA 2: IB 3: IIA 4: IIB 5: IIC
<b>Estadio posterior a la BSGC</b>	0: 0 o Tis 1: IA 2: IB 3: IIA 4: IIB 5: IIC 6: III
<b>Modificación de estadio</b>	0: No

	1: Si
<b>Variables del tratamiento</b>	
<b>Modificación de indicación de interferón</b>	0: No 1: Si
<b>Tratamiento real con interferón</b>	0: No 1: Si 2: A la recaída
<b>Linfadenectomía del drenaje correspondiente</b>	0: No aplica 1: Si 2: No 3: A la recaída
<b>Resultado de la linfadenectomía</b>	Número de ganglios resecados y afectos
<b>Tratamiento con radioterapia</b>	0: No 1: Si
<b>Intención de la radioterapia</b>	0: No aplica 1: Radical 2: Paliativa
<b>Tratamiento sistémico</b>	0: No 1: Si
<b>Tipo de tratamiento</b>	0: No aplica 1: Quimioterapia 2: Inmunoterapia 3: Terapias diana
<b>Variables de seguimiento</b>	
<b>Estado actual del paciente (recaída)</b>	0: No 1: Si
<b>Estado actual del paciente (localización de la recaída)</b>	0: Cutánea, ganglionar o ambas 1: Visceral con o sin afectación cutánea o ganglionar
<b>Estado actual del paciente</b>	0: Vive sin enfermedad 1: Vive con enfermedad 2: Muerto por melanoma 3: Muerto por no melanoma
<b>Supervivencia libre de enfermedad (SLE)</b>	-
<b>Supervivencia global (SG)</b>	-
<b>Supervivencia específica por melanoma (SEM)</b>	-

## Anexo 9. 2 Modelo de autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del HGUSL



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social



Servicio  
**Murciano**  
de Salud

Dña. LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud,

**CERTIFICA:**

Que tras revisar la documentación presentada por **D. Pablo Cerezuola Fuentes**, con DNI: 22952317L, Facultativo adjunto de la Sección de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Sta. Maria del Rosel-Sta. Lucia, sobre el estudio Tesls Doctoral: **"Implicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la estadificación del melanoma cutáneo"**, da su Visto Bueno a la realización del mismo en el Hospital General Universitario Santa Lucía.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a diez de septiembre de dos mil trece.



CONSEJERÍA DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL  
SERVICIO MURCIANO DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA  
CARTAGENA  
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
SERVICIO MURCIANO DE SALUD



Edo. Dña Laly Gómez Sannicolás

Mod. C. 12 Int. Exe.

TI 13-10, Cerezuola.doc



Área  
de Salud  
**Cartagen**

Hospital General Universitario "Santa Lucía": C/ Mesquita, s/n, Paraje los Arces - 30202 Santa Lucía (Cartagena) - Telf: 068 12 86 00  
Hospital Universitario "Sta. M<sup>a</sup> del Rosell": Paseo Alfonso XII, 61 - 30203 Cartagena - Telf: 869 90 48 00