



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DERMATOLOGÍA,
ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA

Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC)
en Melanoma. Comparación de dos Métodos
de Procesamiento Histológico

D^ª. Teresa Martínez Menchón

2014

**BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC) EN
MELANOMA. COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE
PROCESAMIENTO HISTOLÓGICO**

Tesis doctoral presentada por:

Teresa Martínez Menchón

Directores:

Carlos de Torre Minguela

Doctor en Ciencias Químicas

Jorge Martínez Escribano

Doctor en Dermatología

Paloma Sánchez-Pedreño Guillén

Profesora Titular de Dermatología

Murcia, 2014

Este proyecto comenzó en el año 2007. Durante estos años, ha experimentado diferentes fases: momentos de ilusión, de trabajo, de desengaño y hastío e incluso de abandono por baja maternal. No obstante, resurgió de sus cenizas cual ave Fénix y finalmente ha visto la luz.

Muchas son las personas a las que tengo que agradecer su apoyo tanto a nivel personal como profesional:

A nivel profesional:

A Carlos de Torre Minguela, director de este trabajo y principal inductor del mismo. A él le debo la idea original, y el apoyo constante durante todas sus fases. Él ha enseñado a una dermatóloga eminentemente clínica, lo importante que resulta el trabajo de investigación, y me ha ayudado a ver más allá de la consulta.

Al Dr Martínez Escribano que ha alentado el proyecto desde sus inicios y que me ha inculcado el interés en el estudio del melanoma.

A la Dra. Sánchez Pedreño que siempre me ha estimulado a continuar la tesis a pesar de las dificultades. Es un orgullo compartir momentos profesionales y más aún personales juntas. Sus clases en la Facultad de Medicina de Murcia, fueron el inicio de mi vocación dermatológica.

Al resto de compañeros facultativos del Servicio de Dermatología y a todos los miembros del equipo encargado de la realización de la técnica que es el objeto de mi trabajo, sin ellos este proyecto no existiría.

A las enfermeras, auxiliares y a nuestra administrativa Pilar del Servicio de Dermatología del HCUVA. Me han ayudado a la recogida de historias clínicas de forma totalmente desinteresada y me han animado en estos 7 años de trabajo.

A mis maestros valencianos y al Dr. Abad, mi compañero en mi temporada en Hellín. Todas estas fases profesionales de mi vida han sido muy importantes y enriquecedoras.

A nivel personal:

A mis abuelos, los 4 estarían encantados de vivir este momento conmigo. Debo recordar especialmente a mi abuela Tere, que no obstante, forma parte de este trabajo, al ser una de las pacientes incluídas. Ella, sin duda, hubiera sido la primera en acompañarme el día de la lectura de la tesis.

A mis padres, a los que quiero y admiro. El principal patrimonio que heredaré de ellos es su ejemplo como padres. Ellos nunca me han fallado, espero que alguna vez mis hijos piensen lo mismo de mí.

A mis suegros, que siempre nos apoyan y nos ayudan en la conciliación.

A mi hermano Antonio que me demostró en un momento de su vida que si quieres, puedes hacerlo, a pesar de las dificultades.

A mi hermana Marina, que siempre está ahí para todo, como una prolongación de mí misma ayudándome siempre. Ella ha contribuido enormemente en la maquetación de la tesis.

A Ginés, mi gran compañero de la vida y a Pablo y Maite, el centro de mi universo.

A todos vosotros,

Gracias

CONTENIDO

INDICE DE TABLAS	iv
INDICE DE FIGURAS	vi
ABREVIATURAS	ix
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 MELANOMA.....	3
1.1.1 EL MELANOMA EN EL MUNDO. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.1.2 EL MELANOMA EN LA REGIÓN DE MURCIA	5
1.1.3 FACTORES DE RIESGO DE MELANOMA	10
1.1.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	14
1.1.4.1 FORMAS ANATOMOCLÍNICAS.....	15
1.1.4.2 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL MELANOMA (TNM).....	20
1.2 EL GANGLIO CENTINELA	27
1.2.1 LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA	28
1.2.1.1 SELECCIÓN DE PACIENTES	29
1.2.1.2 LINFOGRAFÍA Y DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO.....	33
1.2.1.3 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	34
1.2.2 LIMITACIONES DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA: FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS	45
1.2.3 CONTROVERSIA ACTUAL EN TORNO A LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA: DE LA LINFADENECTOMÍA ELECTIVA A LA SELECTIVA	50
1.2.4 MANEJO DE LOS PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA POSITIVO	53
1.2.4.1 TRATAMIENTO ADYUVANTE.....	53
1.2.4.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA.....	54
1.2.4.3 MANEJO RECOMENDABLE SEGÚN LAS EVIDENCIAS ACTUALES.....	56
2 BASES, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
2.1 BASES.....	61
2.2 HIPÓTESIS	62
2.3 OBJETIVOS	62
2.3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	62

2.3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	62
2.4	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	64
3	PACIENTES Y MÉTODOS.....	65
3.1	AMBITO DE ESTUDIO.....	67
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	68
3.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	69
3.4	TÉCNICAS REALIZADAS.....	69
3.4.1	BIOPSIA CUTÁNEA.....	69
3.4.2	TÉCNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.....	70
3.4.2.1	GAMMAGRAFÍA PREVIA.....	70
3.4.2.2	TECNICA INTRAOPERATORIA.....	72
3.4.2.3	PROTOCOLO DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.....	73
3.5	RECOGIDA DE DATOS. VARIABLES A ESTUDIO.....	78
3.5.1	VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	78
3.5.2	VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	78
3.5.3	VARIABLES DE LA TECNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.....	81
3.5.4	VARIABLES DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE.....	84
3.5.5	VARIABLES DEL PERIODO DE SEGUIMIENTO.....	84
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	86
4	RESULTADOS.....	87
4.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN DE AMBAS SERIES.....	89
4.2	ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DEL TUMOR PRIMARIO CON RESPECTO A LA POSITIVIDAD DEL GANGLIO CENTINELA.....	92
4.2.1	ESTUDIO DE ASOCIACIÓN UNIVARIANTE.....	92
4.2.2	ESTUDIO DE ASOCIACIÓN MULTIVARIANTE.....	94
4.3	CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS CON RESPECTO AL RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA POSITIVO.....	95
4.3.1	DESARROLLO DE METÁSTASIS.....	95
4.3.2	CALCULO DE FALSOS NEGATIVOS.....	95
4.3.2.1	FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS CON INDICE DE BRESLOW <1 MM.....	97
4.3.2.2	FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS CON INDICE DE BRESLOW ≥1 MM.....	100

4.3.2.3	FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS LOCALIZADOS EN EXTREMIDADES	102
4.4	SUPERVIVENCIA.....	104
4.4.1	INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD	104
4.4.2	SUPERVIVENCIA GLOBAL	106
4.4.3	ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN AL RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA.....	108
4.5	ANÁLISIS DE COSTES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN LA REGIÓN DE MURCIA	114
4.5.1	GASTOS GENERALES	115
4.5.2	GASTOS DERIVADOS DEL DIFERENTE PROCESAMIENTO ANATOMO-PATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.....	117
5	DISCUSIÓN	119
5.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS SERIES ESTUDIADAS.....	121
5.2	RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA	129
5.3	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON LA SITUACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	132
5.3.1	RECIDIVA GANGLIONAR. FALSOS NEGATIVOS.....	134
5.3.2	FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS <1 MM DE BRESLOW Y MELANOMAS LOCALIZADOS EN EXTREMIDADES.....	137
5.4	SUPERVIVENCIA GLOBAL	139
5.5	ANÁLISIS DE COSTES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN LA REGIÓN DE MURCIA	140
6	CONCLUSIONES	147
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	151

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.1: Melanoma cutáneo. Número de casos, tasas brutas y ajustadas (población europea estándar) 100.000 hab. por periodo y sexo. Región de Murcia 1983-2003.

Tabla 1.2: Factores de riesgo para melanoma.

Tabla 1.3. Cambios en la última clasificación TNM.

Tabla 1.4. Recomendaciones actuales para la realización de la BSGC. * Se consideran efectos adversos la invasión linfovascular y el nivel de Clark IV.

Tabla 1.5. Resumen de las diferentes técnicas de procesamiento ganglionar y porcentaje de positividad de las mismas. P*Número de pacientes, ** porcentaje de positividad. EPA: Análisis patológico exhaustivo, GC: ganglio centinela, HE: hematoxilina-eosina, ND: no disponible, RPA: Análisis patológico de rutina.

Tabla 1.6. Porcentaje de falsos negativos de las principales series. Tasa de fallo: n° de recidivas ganglionares/ n° de pacientes con GC -. Tasa de falsos negativos: n° de recidivas ganglionares/ n° de pacientes con GC+ n° de recidivas ganglionares .

Tabla 4.1. Principales características clinicopatológicas, de tratamiento y seguimiento de ambas series.

Tabla 4.2. Número de ganglios extirpados. Media, mediana y desviación típica.

Tabla 4.3. Estudio de asociación univariante. En negrita las variables estadísticamente significativas.

Tabla 4.4. Estudio multivariante. Análisis de las variables asociadas con un resultado positivo de la BSGC. En negrita la variable estadísticamente significativa.

Tabla 4.5. Porcentaje de desarrollo de metástasis de ambas series

Tabla 4.6 Fallecimientos por melanoma y otras causas en ambas series, número y porcentaje.

Tabla 4.7. Gasto sanitario público. Millones de euros, porcentaje sobre PIB y euros por habitante según comunidad autónoma. Sector de gasto Comunidades Autónomas 2011. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad.

Tabla 4.8. Gastos generales comunes necesarios para la realización de la BSGC sin incluir los gastos de procesamiento histológico.

Tabla 4.9. Principales Grupos Relacionados por el Diagnóstico del Servicio de Dermatología. Fuente: Departamento de Contabilidad Analítica del HCUVA.

Tabla 4.10. Resumen de coste de procesamiento histológico de la serie 2.

Tabla 5.1. Porcentaje de positividades de las principales series publicadas en la literatura.

Tabla 5.2. Principales series. Tasa de fallo y tasa de falsos negativos.

Tabla 5.3 Porcentajes de positividades de las series de la literatura con melanoma < 1mm de Breslow.

Tabla 5.4. Factores asociados a positividad del ganglio centinela. Principales series con melanomas menores a 1 mm de Breslow.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Tasas de incidencia y mortalidad de melanoma en el mundo. Tasas por cada 100.000 habitantes y año.

Figura 1.2: Tasas de incidencia en Europa de melanoma. Tasas por cada 100.000 habitantes y año.

Figura 1.3: Distribución de frecuencias de cáncer en la mujer por tipo de tumor. Región de Murcia 2003-2007.

Figura 1.4: Distribución de frecuencias de cáncer en la hombre por tipo de tumor. Región de Murcia 2003-2007.

Figura 1.5: Melanoma cutáneo. Número de casos y tasa media anual ajustada (población europea estándar) por periodo y sexo. Región de Murcia 1983-2003.

Figura 1.6: Incidencia de casos del melanoma en el mundo según tasa cada 100.000 habitantes.

Figura 1.7: Melanoma cutáneo. Tasa ajustada por edad (población europea estándar) por año y sexo. Región de Murcia 1983-2003.

Figura 1.8: Melanoma cutáneo. Razón de Incidencia Estandarizada suavizada por municipios. Región de Murcia.

Figura 1.9: Irradiancia Global media (1983-2005), $\text{Kwh m}^{-2} \text{dia}^{-1}$.

Figura 1.10: Regla ABCDE del Melanoma.

Figura 1.11: Tipo de melanoma en la Región de Murcia en el periodo 1983-2003.

Figura 1.12: Disminución de la supervivencia según el estadio del melanoma.

Figura 1.13: Anatomía del ganglio, corte transhiliar.

Figura 1.14: Modelos de diseminación del melanoma.

Figura 1.15: Algoritmo de manejo del melanoma.

Figura 3.1 : Realización de la gammagrafía previa.

Figura 3.2: Inyección del contraste en la cicatriz del melanoma.

Figura 3.3: Comprobación con la gammacámara del ganglio centinela.

Figura 3.4: Disección del ganglio centinela.

Figura 3.5: Anatomía del corte transhiliar del ganglio centinela.

Figura 3.6: Tinciones realizadas a cada uno de los niveles del ganglio.

Figura 3.7: Número total de laminillas por ganglio centinela preparadas para ser examinadas por el patólogo.

Figura 3.8. Representación esquemática de los niveles de Clark.

Figura 3.9: Células tumorales aisladas (agregado menor a 0,1 mm de diámetro). Tinción S100. Fuente: Van Akkooi 2009.

Figura 3.10: Micrometastasis del melanoma. 812 micras. A: HE; B: S100; C: Melan A; D:HMB45. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. HCUVA

Figura 3.11: Macrometastasis del melanoma. 2359 micras. A: HE; B: S100; C: Melan A; D:HMB45. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. HCUVA

Figura 4.1. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento del total de pacientes. Cálculo de falsos negativos y razón de fallo de ambos grupos.

Figura 4.2. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento de los pacientes con Breslow < 1 mm. Cálculo de falsos negativos, razón de fallo y tasa de detección de ambos grupos.

Figura 4.3. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento de los pacientes con Breslow > 1 mm. Cálculo de falsos negativos, razón de fallo y tasa de detección de ambos grupos.

Figura 4.4. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento de los pacientes con melanoma en extremidades. Cálculo de falsos negativos, razón de fallo y tasa de detección de ambos grupos.

Figura 4.5. A) Curva de intervalo libre de enfermedad de ambas series y B) Curva de intervalo libre de enfermedad de pacientes con melanomas localizados en extremidades en ambas series.

Figura 4.6: A) Curva de supervivencia global de ambas series y B) Curva de supervivencia global de pacientes con melanomas localizados en extremidades.

Figura 4.7: A) Curva de intervalo libre de enfermedad en función del resultado del ganglio centinela en la serie 1 y B) Idem en melanomas de la serie 1 localizados en extremidades.

Figura 4.8: A) Curva de intervalo libre de enfermedad en función del resultado del ganglio centinela en la serie 2 y B) Idem en melanomas de la serie 2 localizados en extremidades.

Figura 4.9: Curva de supervivencia global en función del resultado del ganglio centinela en la serie 1.

Figura 4.10: Curva de supervivencia global en función del resultado del ganglio centinela en la serie 2.

Figura 5.1. Resultados del ganglio centinela en ambas series.

ABREVIATURAS

IC Intervalo de confianza

NMC Nevus melanocítico congénito

MES Melanoma de extensión superficial

MN Melanoma nodular

LMM Léntigo maligno melanoma

MLA Melanoma lentiginoso acral

LE Linfadenectomía electiva

LT Linfadenectomía terapéutica

LS Linfadenectomía selectiva posterior

BSGC Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

GC Ganglio centinela

AJCC American Joint Committee on Cancer

FP Falsos positivos

FN Falsos negativos

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ISNS International Society Nodal Sentinel

NCCN National Comprehensive Cancer Network

MSLT-1 Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I

NMC Nevus melanocíticos congénitos

IHQ Inmunohistoquímica

HE Hematoxilina-eosina

MINITUB Minimal Sentinel Node Tumor Burden

SG Supervivencia global

SLE Supervivencia Libre de Enfermedad

FDA Food and Drug Administration

CGA Campo de Gran Aumento

GC+ Ganglio centinela positivo

Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en melanoma. Comparación de dos métodos de procesamiento histológico.

1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 MELANOMA

El melanoma es un tumor de estirpe melanocítica con un elevado potencial metastático y una incidencia en aumento. La mayoría se desarrolla en la piel, principalmente a nivel epidérmico y ocasionalmente en la dermis, aunque también puede observarse en otras localizaciones como en las meninges o a nivel ocular donde también migran los melanocitos durante el proceso embrionario. Su historia natural incluye el crecimiento local de la neoplasia, la producción de metástasis por vía linfática y/o hemática que originan la diseminación de la enfermedad y la muerte del paciente. Su pronóstico está en relación directa con la precocidad del diagnóstico. En la actualidad se considera que la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos es el principal factor pronóstico en el melanoma (1).

1.1.1 EL MELANOMA EN EL MUNDO. EPIDEMIOLOGÍA

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ha estimado que en 2008 se diagnosticaron en el mundo 199.627 nuevos casos de melanoma cutáneo, de los cuales 3.602 ocurrieron en España, lo que representa una tasa anual ajustada por edad entre 2,8 y 5,2 por cien mil habitantes, respectivamente (Figura 1.1).

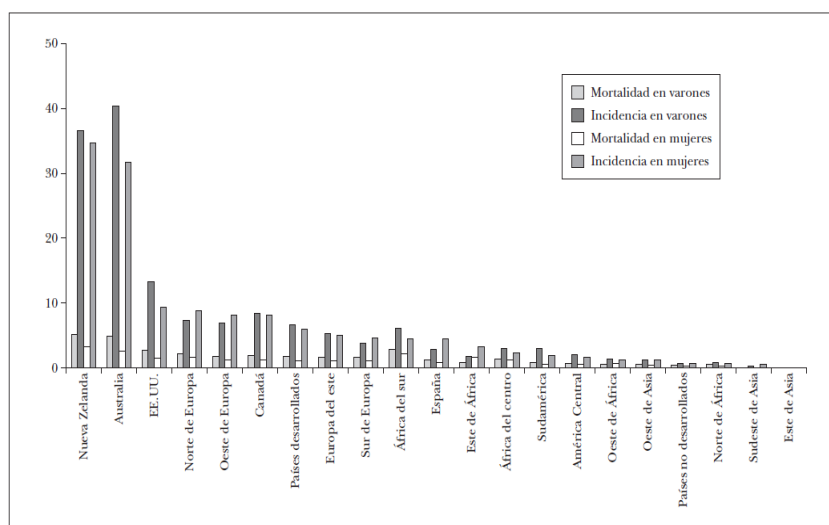


Figura 1.1: Tasas de incidencia y mortalidad de melanoma en el mundo. Tasas por cada 100.000 habitantes y año (2).

Globalmente, el melanoma cutáneo no es un tumor muy frecuente, representa el 1,6% del total de los cánceres que se diagnostican en el mundo. El 80% de casos ocurren en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Europa, siendo en algunos países como Australia y Nueva Zelanda el segundo cáncer con mayor incidencia.

En Europa la incidencia sigue un claro gradiente norte-sur de forma que las mayores tasas de incidencia corresponden a los países nórdicos con 15 casos por 100000 habitantes y año aproximadamente. Por el contrario, son los países de la cuenca mediterránea los que presentan las tasas más bajas: entre 5 y 7 casos por 100000 habitantes y año, entre ellos España. No obstante, también en estos países se ha producido un aumento muy importante de número de melanomas diagnosticados en los últimos años (2,3,4).

En España, entre los años 1969-1972, la tasa de incidencia de melanoma era de 0,3 y de 0,2 por 100.000 habitantes en varones y en mujeres, respectivamente, ascendiendo a 3 y 3,8 en 1992. Esto supone que, en 20 años, la tasa de incidencia de melanoma se ha multiplicado más de 10 veces. Los datos más actuales, corresponden a los publicados por el centro nacional de epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), que incluye datos entre 1975-2006 y cifra la incidencia anual de melanoma en España en una tasa anual ajustada a la población europea de 6,14 en hombres y 7,26 en mujeres por 100.000 habitantes (5) (Figura 1.2).

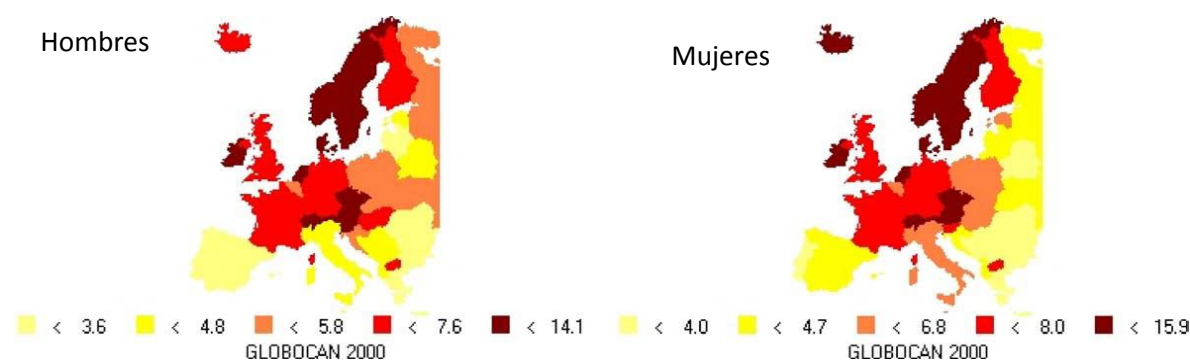


Figura 1.2: Tasas de incidencia en Europa de melanoma. Tasas por cada 100.000 habitantes y año (5).

A pesar de que la tasa de incidencia de melanoma ha ido aumentando de forma progresiva, este hecho no se ha acompañado de un aumento de la tasa de mortalidad, debido al diagnóstico precoz de la enfermedad actualmente gracias a las campañas de detección precoz.

Según el estudio EUROCARE-4, que ha analizado los datos de 83 registros de cáncer de población de 22 países europeos, la supervivencia relativa de los pacientes con melanoma maligno a los cinco años del diagnóstico es del 81,6%, con poca variabilidad entre países, de manera que es uno de los tumores con menor mortalidad (6).

En España fallecen unas 710 personas al año por un melanoma (el 0,8% de todas las muertes por cáncer y el 0,2 % del total de muertes). La tasa de mortalidad en España fue de 1,76 por 100.000 habitantes en varones y de 1,26 por 100.000 habitantes en mujeres en el año 2001, aumentando de forma progresiva desde la década de los ochenta. Aunque la tasa de mortalidad también demostró una tendencia al alza en los últimos años en nuestro país, este aumento no fue tan llamativo como el aumento de la incidencia. La mortalidad en nuestro país se puede considerar moderada y aumentó muy rápidamente durante los años 70 y 80, pero este ascenso se está moderando desde los 90, como sucede en el resto de Europa, sobre todo entre la población más joven, y en relación con un aumento de diagnósticos precoces (7).

1.1.2 EL MELANOMA EN LA REGIÓN DE MURCIA

Entre 1983 y 2003 se detectaron 1402 nuevos casos de melanoma en la Región de Murcia (Tabla 1.1). El 58% fueron mujeres y menos del 1% tenían menos de 15 años.

El 92,6% de los melanomas eran cutáneos siendo el 4% oculares y el resto mucosos. La tasa de incidencia del melanoma en el cuatrienio (2000-2003) fue de 10,5 y 7,9 por cada 100.000 mujeres y hombres, respectivamente.

Periodo	Número 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

Tabla 1.1: Melanoma cutáneo. Número de casos, tasas brutas y ajustadas (población europea estándar) 100.000 hab. por periodo y sexo. Región de Murcia 1983-2003. (8)

Recientemente se han publicado los datos del Registro Nacional de melanoma cutáneo, que contiene datos de 14.039 pacientes con melanoma diagnosticados en España entre el año 1977-2011 (9). De estos pacientes, sólo 324 (2,4%) provenían de la Región de Murcia. Por tanto, se ha infraestimado el número de casos de melanoma de la Región de Murcia al no ser este un registro poblacional.

El riesgo de padecer melanoma es un 21% mayor en las mujeres que en los hombres de la Región, si comparamos las tasas ajustadas por edad a la población estándar europea.

El melanoma aparece como uno de los diez cánceres más frecuentes en las mujeres, no apareciendo entre los principales cánceres en los hombres (Figura 1.3 y 1.4).

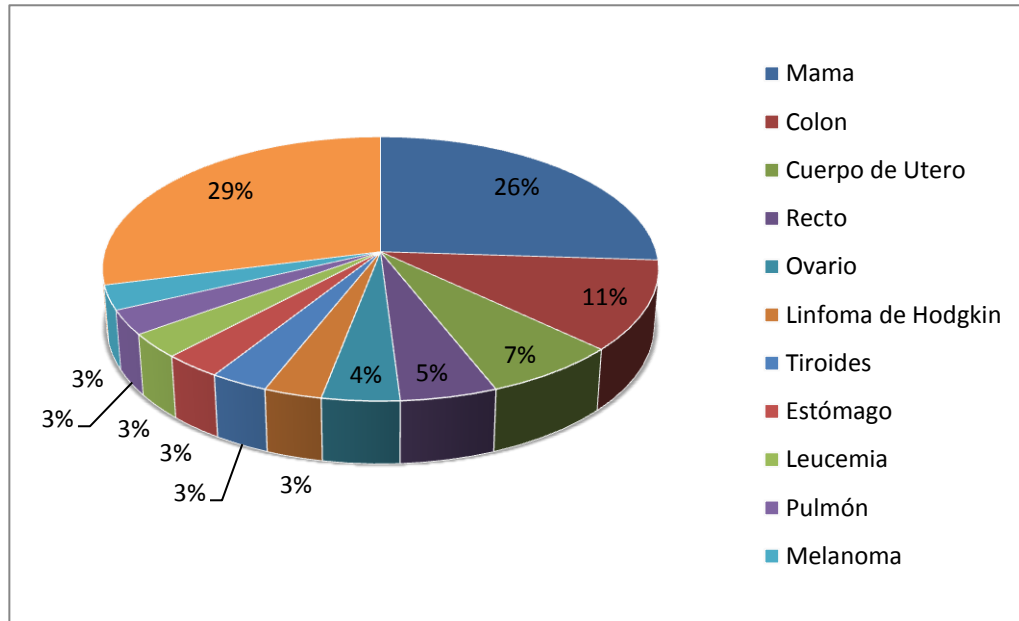


Figura 1.3: Distribución de frecuencias de cáncer en la mujer por tipo de tumor. Región de Murcia 2003-2007 (8).

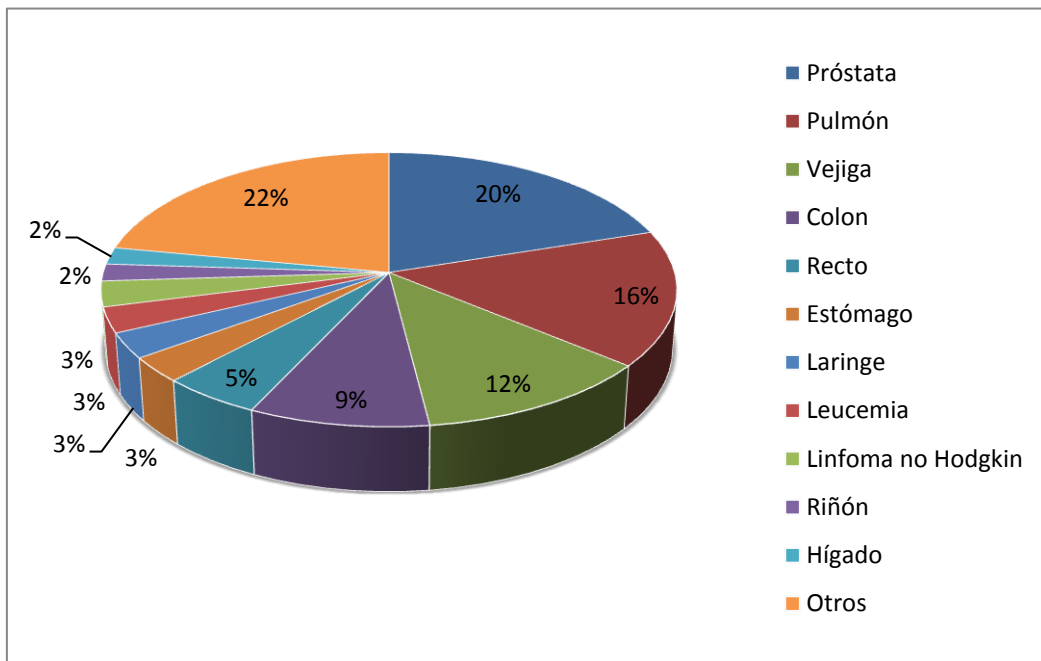
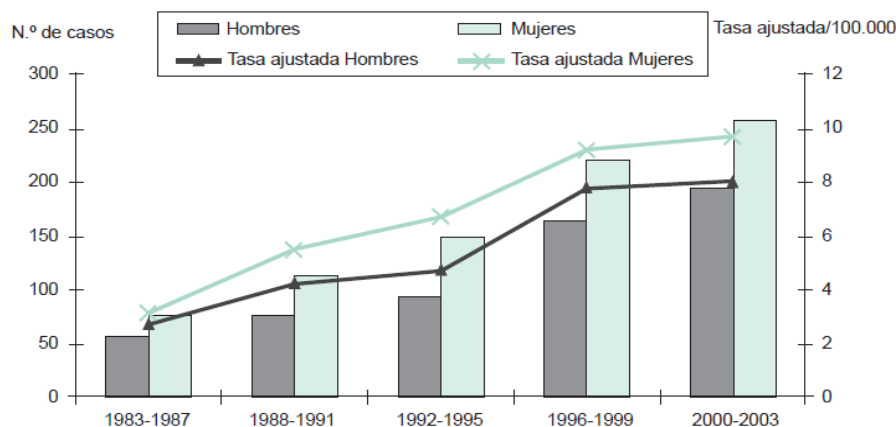


Figura 1.4: Distribución de frecuencias de cáncer en la hombre por tipo de tumor. Región de Murcia 2003-2007 (8).

La incidencia de melanoma en la Región de Murcia (Figura 1.5) está entre las más elevadas de las registradas en España (segunda posición en hombres y tercera en mujeres). No obstante, todavía está alejada de las tasas más altas europeas o mundiales (que corresponden a áreas de Suiza y Australia)(Figura 1.6) (10).



Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo.

Figura 1.5: Melanoma cutáneo. Número de casos y tasa media anual ajustada (población europea estándar) por periodo y sexo. Región de Murcia 1983-2003 (10).

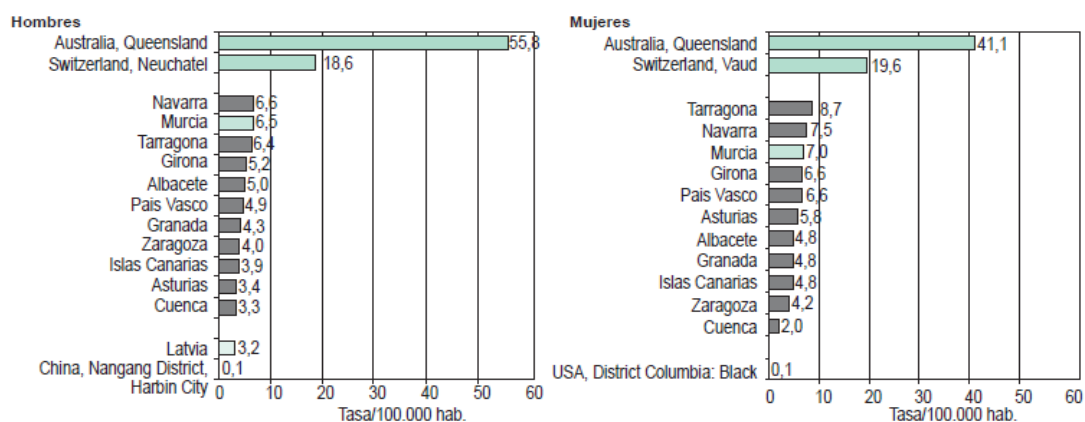


Figura 1.6: Incidencia de casos del melanoma en el mundo según tasa cada 100.000 habitantes (10).

El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia ha experimentado una tendencia ascendente muy marcada en la Región, teniendo una tasa de aumento anual muy semejante en mujeres y en hombres, del 6,4% y 6 %, respectivamente. Esto ha originado, que la incidencia del melanoma cutáneo en la Región de Murcia se haya triplicado en las últimas décadas (Figura 1.7) (11).

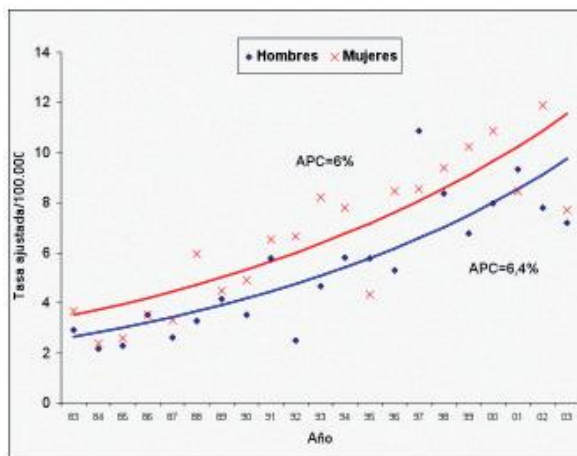


Figura 1.7: Melanoma cutáneo. Tasa ajustada por edad (población europea estándar) por año y sexo. Región de Murcia 1983-2003 (12)

Aunque el melanoma sólo representa el 4% de los cánceres cutáneos es el tumor que tiene asociada una mayor mortalidad.

En la Región de Murcia el 61% de las muertes por cáncer de piel se deben al melanoma. El promedio de muertes por esta causa en la Región en el último decenio es de 24 cada año, el 47% en mujeres. La tasa de mortalidad en 2008 fue similar en hombres y mujeres, 1,94 y 1,99 por cien mil habitantes respectivamente.

Debido a que los municipios más poblados de la Región son Murcia y Cartagena, es en estos municipios donde se detectan mayor cantidad de melanomas 35% y 19%, seguidos de Lorca y Águilas (4% en ambos casos). El riesgo de melanoma es más bajo en las áreas del Altiplano, Noroeste y Vega del Segura y más alto en algunos municipios de las áreas de Cartagena y Lorca, así como en el municipio de Murcia. Sin embargo, sólo en Cartagena y Águilas este exceso de riesgo es estadísticamente significativo (Figura 1.8).

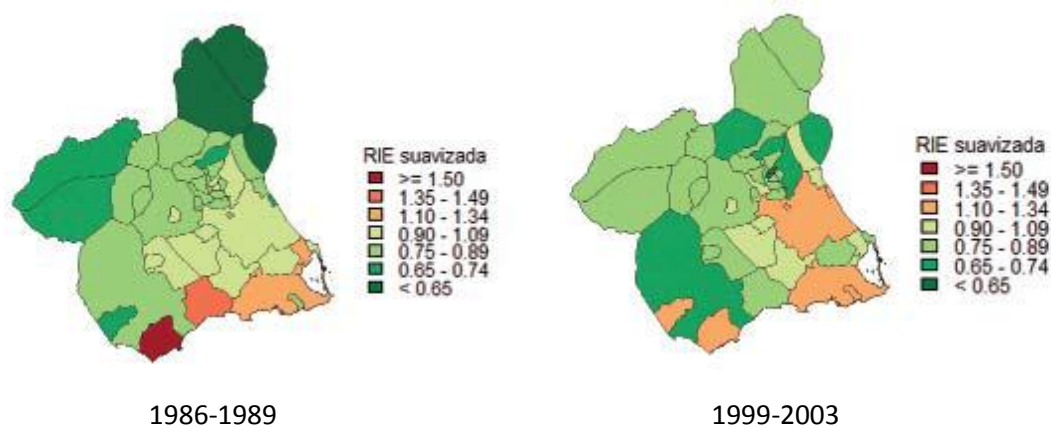


Figura 1.8: Melanoma cutáneo. Razón de Incidencia Estandarizada suavizada por municipios. Región de Murcia (12)

En la Región de Murcia, la supervivencia observada a los 5 años del diagnóstico de los pacientes con melanoma en el periodo 2000-2003 fue de 76,5%, correspondiendo un 81,5% (Intervalo de confianza IC 75,7-86,0) a mujeres y un 70,6% (IC 63,5-76,5) a varones. La supervivencia relativa fue de 86,8% (IC 82,1-90,4), siendo en mujeres de un 89,9% (IC 83,7-93,8) y en hombres de un 82,8% (IC 74,7-88,5).

Se define la supervivencia observada como la supervivencia de la cohorte teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento del individuo y si éste ha fallecido o no. La relativa es la razón (en %) entre de la supervivencia observada y la esperada a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica de la que proceden.

La mayor supervivencia de las mujeres se ha observado tanto en Europa como en España y en todos los grupos de edad. Comparada con la media europea y la de los registros españoles, la supervivencia en Murcia es ligeramente superior, aunque sin alcanzar significación estadística (13).

1.1.3 FACTORES DE RIESGO DE MELANOMA

Existen varios factores de riesgo; unos individuales (endógenos) y otros ambientales (exógenos) que aumentan en diversa medida la posibilidad de padecer un melanoma. Estos factores se incluyen en la siguiente tabla (Tabla 1.2).

EVIDENCIA FUERTE	EVIDENCIA DÉBIL	INCONSISTENTE
Factores ambientales Exposición al sol Localización geográfica	Factores ambientales Bronceado UV Obesidad Empleo industrial	Factores ambientales
Factores individuales Número de nevus Nevus displásicos Historia familiar de Melanoma Inmunosupresión Dificultad para broncearse Ojos azules o verdes Pelo rubio o rojo	Factores individuales Historia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) Nivel socioeconómico alto Pelo castaño Sexo Varón Hormonas endógenas	Factores individuales Embarazo

Tabla 1.2: Factores de riesgo para melanoma (14)

Factores individuales:

- **Predisposición genética:** el 5-10% de los pacientes que sufren melanoma tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. Varios genes están implicados en la aparición de melanomas familiares.
 - CDKN2A*: es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p16, localizado en el cromosoma 9p21. Se encuentran mutaciones en este gen en 10-30% de los pacientes con melanoma con una historia familiar positiva de 2 o más miembros afectados. La función de este gen es controlar la entrada de las células en la fase G1 del ciclo celular y frenar o retrasar la entrada de células dañadas en el ciclo celular para permitir la reparación del DNA dañado. Existen variaciones geográficas en la penetrancia de dicha mutación. En nuestro medio realizamos un estudio de la existencia de mutaciones en este gen y además se detectó una familia con una nueva mutación no descrita antes en la literatura (15,16).
 - CDK4*: es un oncogen dominante que está localizado en el cromosoma 12q14, que está implicado en la regulación del ciclo celular. Se ha identificado esta mutación en menos del 1% de las familias afectas de melanoma (16).
 - MC1R*: el gen receptor de melanocortina es otro gen candidato a la susceptibilidad de melanoma. Este gen es altamente polimórfico y ciertos

polimorfismos están fuertemente asociados al fenotipo susceptible de melanoma como es tener el pelo de color rojo. Muchos pelirrojos tienen dos o más polimorfismos en el *MC1R*. Polimorfismos en el *MC1R* parecen estar asociados con un incremento del riesgo de melanoma y puede también interactuar con mutaciones de *CDKN2A* (16).

- **Papel precursor de lesiones pigmentadas:**

-Nevus melanocíticos congénitos (NMC): no existe duda en relación a la capacidad de malignización de los NMC gigantes (>20cm). Además, algunos autores consideran los NMC medianos y pequeños como potenciales precursores de melanoma. Puesto que todavía existe controversia en estos tipos de nevus, otros autores no apoyan una extirpación profiláctica (17).

-Nevus melanocíticos adquiridos: su número se relaciona con el fototipo cutáneo y la exposición solar en la infancia y adolescencia, influyendo el número de quemaduras solares sufridas. Su número elevado se considera un factor de riesgo elevado

-Nevus displásicos: el diagnóstico de nevus displásico requiere atipia arquitectural y citológica. La presencia de un nevus displásico está asociado con un incremento del riesgo en 4-8 veces de padecer un melanoma. La presencia de 10 o más nevus displásicos incrementa el riesgo de melanoma 12 veces. La presencia de 2 o más nevus displásicos en el propio paciente o en 2 o más miembros de una familia es considerado como el Síndrome del Nevus displásico. La incidencia de este síndrome se estima entre 5-10% de la población caucásica. Los pacientes que tienen este síndrome tienen un riesgo de 5 a 10 veces mayor de padecer melanoma (18).

- **Fototipo:** los pacientes con fototipo I y II de Fitzpatrick tienen un riesgo tres veces mayor de padecer melanoma. Son personas caucásicas de piel blanca, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo. Se trata de personas que toleran mal el sol, se queman con facilidad y se broncean con dificultad.

Factores ambientales:

La radiación ultravioleta es considerada como el principal factor desencadenante conocido para el desarrollo de melanomas en una población genéticamente predispuesta (19).

La concentración, intensidad y cantidad de radiación solar que se recibe va a variar en función de la altitud y latitud, de las condiciones climáticas y del estado de la capa de ozono. La incidencia de melanoma es mayor en poblaciones susceptibles, en áreas próximas al Ecuador y en climas secos y soleados, por lo que, las tasas más altas se registran en Australia, Nueva Zelanda y USA, y las incidencias más bajas en la India o Japón.

Este hecho es muy importante en nuestro ámbito de estudio (Región de Murcia) ya que la incidencia de radiación solar es muy alta en nuestra Región. Según datos proporcionados por la Agencia Española de Meteorología (Figura 1.9), la irradiancia global media es una de las más altas de nuestro país en el periodo comprendido entre 1983-2005. La ciudad de Murcia es la novena capital en irradiancia global tras Santa Cruz de Tenerife, Almería, Cadiz, Sevilla, Huelva, Málaga, Granada y Jaen. En primavera y verano las capitales de la mitad sur peninsular son las que reciben mayor cantidad de radiación (20).

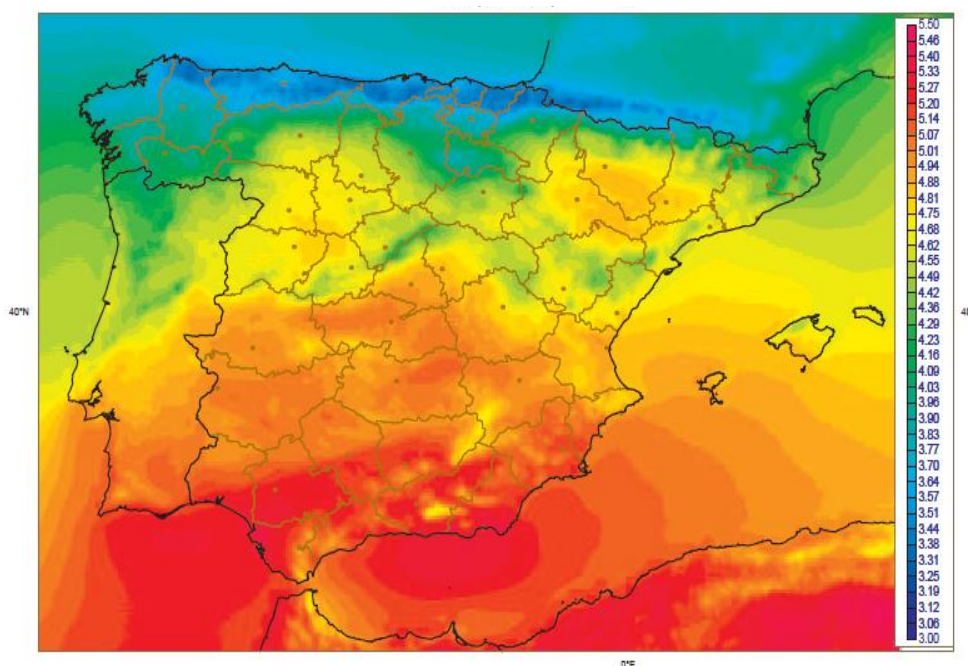


Figura 1.9: Irradiancia Global media (1983-2005), Kwh m⁻² día⁻¹ (20).

El antecedente de quemadura solar en los primeros años de vida supone una duplicación del riesgo. Las quemaduras antes de los 20 años se asocian a un mayor riesgo de melanoma y de sus lesiones precursoras. De esta manera, la asociación de 5 o más quemaduras solares severas antes de los 15 años aumenta la incidencia de melanoma 2,7 veces (21,22).

En cuanto a la exposición a fuentes artificiales de radiación ultravioleta, ya está totalmente contrastada la asociación entre el uso de cabinas de bronceado y un mayor riesgo de melanoma, estimándose este riesgo en una probabilidad 1,25 veces mayor de sufrir un melanoma (23).

1.1.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Como regla general, cualquier lesión pigmentaria que experimente cambios en color, forma, contorno o tamaño, precisa atención médica.

En este contexto, hay que tener presente el A-B-C-D/ E de sospecha en las lesiones pigmentadas (Figura 1.10):

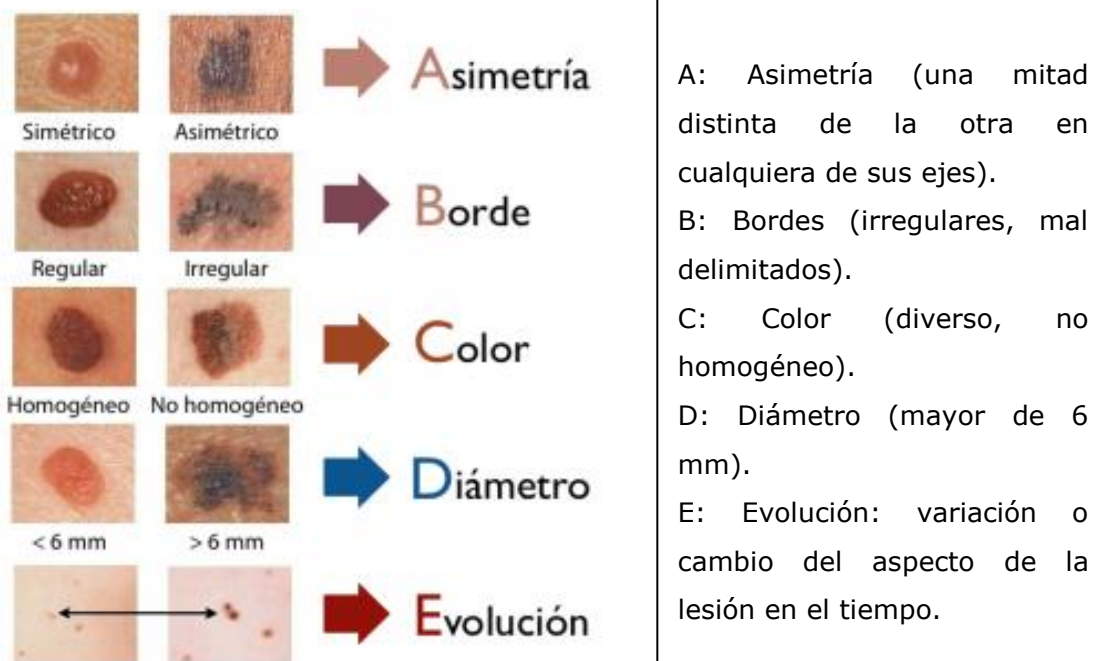


Figura 1.10: Regla ABCDE del Melanoma (24)

Otro signo clínico útil para el reconocimiento del melanoma es el llamado "signo del patito feo", para referirse a la necesidad de evaluación de cualquier lesión que destaca por ser claramente diferente (por su color, tamaño, etc) del resto de las lesiones melanocíticas presentes (25).

Estas recomendaciones son más importantes en personas de piel clara 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 (26).

En un intento de mejorar el diagnóstico clínico del melanoma se han incorporado varias técnicas al trabajo diario del dermatólogo, siendo la dermatoscopia una práctica rutinaria y casi obligada en la evaluación de las lesiones pigmentadas. Se trata de una técnica diagnóstica no invasiva que permite observar estructuras de la epidermis y de la dermis mediante un sistema óptico de amplificación de la imagen y un sistema de iluminación que permite superar la distorsión producida por la reflexión y la refracción de la superficie cutánea mostrando así los patrones de pigmento y vascularización invisibles al ojo desnudo (27) calcula un incremento del 19% en la sensibilidad y de un 6,2% en la especificidad del diagnóstico con el uso de la dermatoscopia. Los sistemas de diagnóstico por imagen digital (dermatoscopia digital) ofrecen la posibilidad de seguimiento en pacientes con múltiples nevus melanocíticos o diversos nevus atípicos y riesgo de desarrollo del melanoma, al permitir almacenamiento informático de la imagen, análisis guiado por ordenador y teledermatología.

1.1.4.1 FORMAS ANATOMOCLÍNICAS



1- **Melanoma de extensión superficial (MES):** es la forma más frecuente en los individuos de raza blanca, con una localización preferente en miembros inferiores de mujeres y en espalda de varones. Clínicamente es muy polimorfo, puede aparecer como un tumor pigmentado, policromo, que al principio es plano (fase de crecimiento radial), de bordes

irregulares y asimétrico, y posteriormente se eleva, incluso con la aparición de un nódulo (fase de crecimiento vertical), de color azulado, negruzco, negro, marrón gris o amelanótico, que pronto tiende a ulcerarse con una secreción serohemorrágica. La aparición de metástasis vía linfática y/o hemática es frecuente. El cuadro anatomopatológico se caracteriza por crecimiento intraepidérmico de melanocitos atípicos. Las mitosis suelen estar ausentes. Su

crecimiento es pagetoide e irregular y está constituido por células aisladas o nidos pequeños de forma variable y con tendencia a confluir. Presentan mala delimitación lateral, con aparición de células atípicas aisladas a distancia de la lesión principal.

Cuando la lesión infiltra la dermis, aparecen nidos asimétricos, a una distancia variable entre sí, sin maduración, con presencia de pigmento de distribución irregular. Suelen verse mitosis, alguna de ellas atípicas. En la base de la lesión, puede encontrarse una respuesta inflamatoria linfocitaria (28).



2- **Melanoma nodular (MN):** es un tumor con patrón de crecimiento monofásico, invasor desde el principio, sin fase de crecimiento radial. Es la forma anatomoclínica más agresiva. Se localiza principalmente en tronco, cabeza y cuello, y se manifiesta como un tumor de aspecto globuloso, nodular y a veces pediculado, pigmentado, aunque en un 5% de los casos es del color de la piel normal (amelanótico), situación que dificulta el diagnóstico. A nivel histopatológico, suele presentar un crecimiento asimétrico y polipoide con adelgazamiento de la epidermis, a la que suele ulcerar. Aunque la lesión es fundamentalmente intradérmica, pueden encontrarse células tumorales intraepidérmicas, pero no se extienden más allá del componente dérmico. En dermis aparece como un nódulo constituido por pequeños nidos con crecimiento expansivo normalmente de células epitelioides, que no maduran (29).



3- **Léntigo Maligno melanoma (LMM):** Se localiza casi de forma exclusiva en la piel fotoexpuesta de la cabeza y cuello en personas de edad avanzada. Su crecimiento también es bifásico, con una evolución lenta entre 5 y 50 años. Lo más frecuente es que se presenten como máculas planas con varios tonos de negro y grises, de contorno geográfico y tamaño variable sobre los que se desarrolla un nódulo de pocos milímetros que corresponde a la segunda fase de crecimiento. Cuando es palpable

nos indica melanoma invasor con plena capacidad metastásica. Histopatológicamente, se caracteriza por la proliferación lineal y confluyente de melanocitos pleomórficos, con presencia de nidos irregulares junturales, en una piel atrófica con elastosis solar. Puede observarse crecimiento pagetoide y tendencia a invadir la vaina radicular externa del folículo piloso. En dermis papilar, bajo la lesión, se observa elastosis solar, telangiectasias, fibroplasia focal e infiltrado linfocitario. El componente invasivo del léntigo maligno melanoma está constituido mayoritariamente por melanocitos fusiformes, que se acompañan en distinta proporción de células epitelioides, nevoides y gigantes, dispuestas en grupos cohesivos, bandas y células aisladas, mezcladas con linfocitos y melanófagos (30).



4- **Melanoma lentiginoso acral**

(MLA): presenta tres subtipos clínicos: melanoma de palmas y plantas, melanoma subungueal y melanoma mucoso. Es poco frecuente en nuestro medio y muy frecuente en individuos de raza negra. Aunque su crecimiento

también es bifásico, la fase de crecimiento radial es de duración generalmente corta e inadvertida lo que conlleva un retraso del diagnóstico, la mayoría cuando ya el tumor es invasivo.

En su fase de crecimiento radial se caracteriza por una marcada acantosis, hiperqueratosis y elongación de la red de crestas, junto a una proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos, localizados en la capa basal de la epidermis.

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. En su fase de crecimiento vertical se observan nidos tumorales de células fusiformes y marcada respuesta estromal (31).

En la Región de Murcia (en el periodo de tiempo entre 1983-2003), el 36% de los melanomas diagnosticados fueron melanomas de extensión superficial y el 19% fueron melanomas nodulares (Figura 1.11)(13).

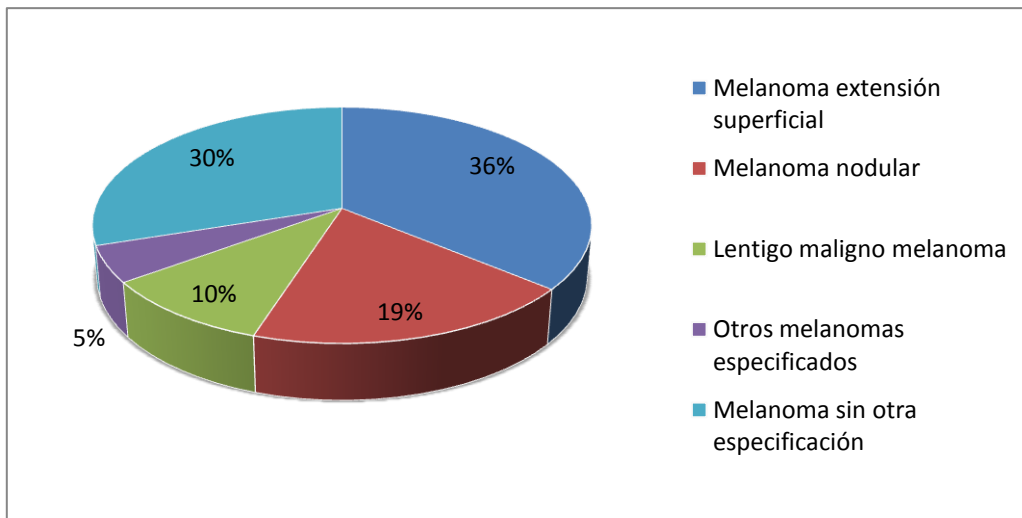


Figura 1.11: Tipo de melanoma en la Región de Murcia en el periodo 1983-2003 (8).

El estudio histopatológico de melanoma según la guía de tratamiento del melanoma en dicha Región debe incluir una serie de datos considerados como básicos para la caracterización de dicho melanoma. Estos datos son:

MODELO DE PROTOCOLO PATOLÓGICO PARA MELANOMA CUTÁNEO

1-Filiación:

- Nombre
- Número Historia clínica
- Número de Biopsia
- Edad
- Sexo
- Fecha de intervención quirúrgica

2-Localización

3-Tipo de muestra (procedimiento quirúrgico):

- Biopsia escisional
- Biopsia incisional
- Biopsia Punch
- Afeitado
- Reescisión
- Linfadenectomía, ganglio centinela
- Linfadenectomía regional (especificar)
- Otras (especificar)

4-Tipo Histológico:

- Léntigo maligno

- Melanoma de extensión superficial
- Melanoma nodular
- Léntigo maligno melanoma
- Melanoma lentiginoso acral
- Otros (especificar)

5-Fase de crecimiento:

- Radial:
 - Melanoma in situ
 - Melanoma microinvasor
- Vertical

6- Tamaño del tumor: sólo si es visible macroscópicamente (dimensión máxima en cm)

7- Ulceración:

- Ausente
- Presente
- No determinada

8- Espesor tumoral/índice de Breslow (en mm)

9- Nivel de Clark

10- Índice mitótico (mitosis por mm²)

11- Regresión tumoral:

- Ausente
- Afecta a menos del 75% de la lesión
- Afecta al 75% o más de la lesión

12- Infiltrado inflamatorio asociado al tumor (TIL)

- Ausente
- No intenso
- Intenso

13- Invasión vascular: si/no

14- Infiltración perineural: si/no

15- Microsatelitosis: si/no

16- Distancia a los márgenes de resección (medido en mm)

- Resección completa SI/NO
- Margen lateral más próximo...mms
- Margen profundo..mms

17-Lesión névica previa SI/NO (especificar en caso afirmativo)

18-Estatus ganglionar:

- Nº de ganglios examinados
- Nº de ganglios con metastasis macroscópica y microscópica

- Extensión extranodal SI/NO
- En el ganglio centinela:
 - Localización de la metástasis (subcapsular, intramedular)
 - Tamaño del foco metastático mayor (en mms)

19- Patología molecular: BRAF/V600F

20- Otros: tipo celular predominante, elastosis actínica de la piel sana peritumoral)

1.1.4.2 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL MELANOMA (TNM).

La correcta clasificación del melanoma, al igual que en otros cánceres, es la piedra angular para su manejo, tanto a nivel terapéutico como pronóstico. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) tiene un papel fundamental en la definición del estadiaje del cáncer y usa la clasificación TNM para definir la extensión de la enfermedad. La T describe la extensión del tumor primario, N la extensión de las metástasis linfáticas regionales y M la extensión de las metástasis a distancia. La primera edición del Manual de Clasificación del Cáncer de la AJCC que incluía el melanoma se publicó en 1977 y desde entonces, ha experimentado múltiples revisiones para reflejar nueva información, avances en el diagnóstico y tratamiento de varios cánceres. Esta clasificación ha experimentado cuatro cambios en la década de los noventa del pasado siglo y dos en la primera del presente, reflejo de la gran cantidad de información y de conocimiento que se ha adquirido sobre el mismo (32).

El análisis basado en la evidencia en el que se han fundamentado las recomendaciones para la clasificación del melanoma en la séptima edición del Manual de Clasificación del Cancer utilizó la AJCC Melanoma Staging Database actualizada (hasta 2008), que contiene datos prospectivos de 30.946 pacientes con estadios I, II y III de melanoma y 7.972 pacientes con estadio IV. Para definir el TNM, el AJCC Melanoma Committee revisó los factores pronósticos independientes publicados en la literatura, así como los factores pronósticos resultantes del análisis de la AJCC Melanoma Staging Database (33-35).

1.1.4.2.1 Clasificación del tumor primario (T)

La clasificación T se basa en los tres factores pronósticos más importantes del tumor primario: el índice de Breslow, la evidencia histológica de ulceración y el índice mitótico. De estos, el índice de Breslow es el factor pronóstico más importante. La *Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en melanoma. Comparación de dos métodos de procesamiento histológico.*

ulceración y el índice mitótico también son factores pronósticos independientes, habiéndose mostrado éste último como el segundo factor pronóstico más potente de supervivencia, tras el espesor de Breslow (34). En el nuevo sistema de clasificación el índice mitótico ha reemplazado el nivel de invasión de Clark como segundo factor predictivo de la supervivencia tras el índice de Breslow en melanomas con grosor menor o igual a 1mm (36).

El espesor máximo del tumor (índice de Breslow) se mide desde la capa granulosa de la epidermis suprayacente o la base de la ulceración superficial hasta la porción más profunda de las células malignas que invaden la dermis, no se incluye la extensión más profunda adventicial ni las microsateletosis.

Tumor primario (T)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Melanoma in situ
T1	Melanoma $\leq 1\text{mm}$ de espesor a: sin ulceración y < 1 mitosis/ mm^2 b: con ulceración o ≥ 1 mitosis/ mm^2
T2	Melanoma 1.01-2.0mm de espesor a: sin ulceración b: con ulceración
T3	Melanoma 2.01-4.0mm de espesor a: sin ulceración b: con ulceración
T4	Melanoma $> 4\text{mm}$ de espesor a: sin ulceración b: con ulceración

La clasificación T tiene cinco subtipos numéricos, Tis, T1, T2, T3, y T4, que se corresponden con el aumento de la extensión de la enfermedad localmente invasiva. La evidencia histológica de ulceración se clasifica como "a" para ausencia de

ulceración y "b" para la presencia de ulceración y se añade al subtipo numérico T. El índice mitótico se incluye como "a" menor de 1/mm² y "b" mayor de 1/mm² en melanomas T1 y no se incluye como factor pronóstico en tumores T2, T3 y T4 (33).

1.1.4.2.2 Clasificación de la enfermedad linfática regional (N)

La clasificación N, que describe la extensión de la enfermedad linfática regional, se basa en dos factores pronósticos: el número de ganglios regionales con metástasis y la masa tumoral en los ganglios, dividida como enfermedad macroscópica o microscópica (37).

Las metástasis intralinfáticas, incluyendo las metástasis en tránsito y/o las satelitis alrededor del melanoma primario, se incluyen en la clasificación N porque conllevan un pronóstico similar al de la enfermedad linfática regional. El número de ganglios regionales metastásicos es el factor pronóstico más importante y define el subtipo numérico de la clasificación N. La masa tumoral se considera "a" si es enfermedad microscópica o "b" para la enfermedad macroscópica y se añade al subtipo numérico de N. La enfermedad microscópica se define como la afectación ganglionar que no es evidente clínicamente ni mediante pruebas de imagen pero se detecta mediante el estudio histológico del ganglio obtenido tras la realización de la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela (BSGC). La enfermedad macroscópica se define como la afectación ganglionar clínicamente palpable o detectable mediante pruebas de imagen, confirmada mediante evaluación histológica (34,36).

Afectación ganglionar (N)	
Nx	No puede ser evaluada la afectación ganglionar
N0	No hay afectación ganglionar
N1	Metástasis en un ganglio linfático a: micrometástasis* b: macrometástasis**
N2	Metástasis en dos- tres ganglios regionales a: micrometástasis* b: macrometástasis** c: metástasis en tránsito o satelitis sin afectación ganglionar
N3	Metástasis ≥ 4 ganglios regionales, mazacote adenopático, o metástasis en tránsito o satelitis con ganglios linfáticos regionales positivos

En la séptima edición de la AJCC se especifica que la presencia de micrometástasis ganglionares se puede definir mediante la tinción de hematoxilina-eosina o mediante técnicas de inmunohistoquímica (en la sexta edición sólo se consideraba con hematoxilina-eosina). Además destaca, la ausencia de límite inferior de masa tumoral para definir la presencia de enfermedad ganglionar metastásica (en la edición anterior no se consideraban los depósitos de menos de 0.2mm de diámetro) (38).

La técnica de la BSGC se acepta como la forma más específica, sensible y con menor morbilidad para realizar el estadificación patológica. Está incluida desde la sexta edición de la clasificación AJCC para el melanoma.

1.1.4.2.3 Clasificación de las metástasis a distancia (M)

La clasificación M se basa en dos factores pronósticos importantes de la enfermedad a distancia: el lugar anatómico de las metástasis y los niveles séricos de lactatodeshidrogenasa (LDH). Hay cuatro categorías de M: M0, ausencia de metástasis a distancia; M1a presencia de metástasis no viscerales, incluyendo en piel a distancia, subcutáneas o metástasis ganglionares a distancia, con niveles de LDH normales; M1b metástasis pulmonares con LDH normal; M1c cualquier otra metástasis visceral con niveles normales de LDH o cualquier otra metástasis incluyendo en piel o pulmonares con LDH elevado (2 determinaciones separadas por lo menos 24h).

Metástasis distales (M)	
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia y LDH niveles normales
M1a	Metástasis en piel, tejido celular subcutáneo o ganglios linfáticos distantes y LDH niveles normales
M1b	Metástasis pulmonares y niveles de LDH normales
M1c	Cualquier otra metástasis pulmonar o a distancia con LDH elevada

Las diferencias más significativas en la supervivencia se encuentran en los pacientes con metástasis a distancia no viscerales (M1a) y los pacientes con metástasis viscerales (M1b y M1c). Las metástasis pulmonares con niveles de LDH normales se consideran de forma independiente de otras metástasis pulmonares por su mejor tasa de supervivencia al año pero, se ha visto que tras dos años tienden a

igualarse las tasas de supervivencia independientemente de la localización de la metástasis visceral (32).

La clasificación TNM permite agrupar a los pacientes en cinco estadios según el pronóstico: estadio 0 (melanoma in situ), estadio I (enfermedad local), estadio II (enfermedad local), estadio III (enfermedad regional ganglionar, en tránsito, y/o metástasis satélite), y estadio IV (metástasis a distancia) (33).

Estadaje clínico (a)				Estadaje patológico (b)			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Cualquier T	N3	M0
				IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

En general, el aumento en el estadio se asocia con una supervivencia menor (Figura 1.12)(33).

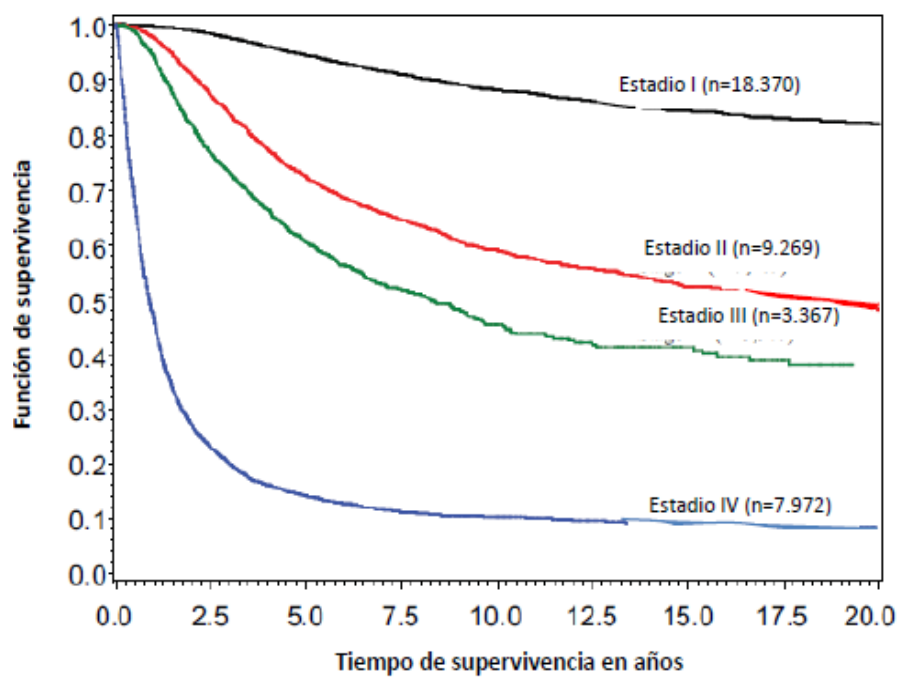


Figura 1.12: Disminución de la supervivencia según el estadio del melanoma (33).

1.2 EL GANGLIO CENTINELA

Virchow fue el primer autor que introdujo el concepto de la existencia de drenajes directos hacia uno/s ganglio linfáticos concretos que varían dependiendo del área considerada. Sin embargo fue Braithwaite quien, en 1923, acuñó por primera vez el término de «centinela» para referirse a estos ganglios que recibían el drenaje linfático directo (39).

La aplicación de este concepto en el campo de la Oncología quirúrgica se inició en 1960 de la mano de Gould y Cabanas, quienes publicaron sus trabajos sobre el drenaje del carcinoma de parótida y pene, respectivamente, aunque sin realizar un estudio linfográfico para identificar exactamente cuál era el ganglio centinela (GC) en cada paciente. Pero, sin lugar a dudas, la publicación de Morton del John Wayne Cancer Institute en 1992 (40) fue la que supuso un antes y un después en el reconocimiento del uso potencial de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el mundo de la cirugía oncológica. Morton y colaboradores primero demostraron la viabilidad de la linfografía para la identificación del GC en un modelo felino para después validar los resultados en una serie de pacientes con melanoma. En dicha publicación, los autores describieron una nueva técnica que permitía la identificación intraoperatoria del GC en pacientes con melanoma usando exclusivamente la tinta azul como marcador, y definieron el GC como aquel ganglio cercano al lugar del melanoma primario de la piel del que recibía drenaje linfático directo (40).

Demostraron a su vez que el GC era el ganglio que albergaba las metástasis con mayor probabilidad y que la exéresis y el estudio intraoperatorio del GC permitía identificar correctamente estas metástasis. De esta forma seleccionaban a aquellos pacientes que presentaban metástasis en el GC a los que se les debía realizar una linfadenectomía completa. Siguiendo esta técnica, los autores identificaron con éxito el GC en 194 de 237 territorios de drenaje linfáticos (81,8 %) y detectaron metástasis en 40 de ellos (20,6%) (40).

Posteriormente al trabajo de Morton, la hipótesis de que el estado histológico del GC, estudiado mediante la técnica de la BSGC, refleja el estado del resto de los ganglios del mismo territorio ganglionar fue confirmada por múltiples estudios, entre los que destacan los de Reintgen en Estados Unidos y Thompson en Australia (39,41) Para validar dicha hipótesis, estos estudios incluyeron la práctica de la BSGC junto con una linfadenectomía completa inmediata en todos los casos, de manera que

todos los ganglios del territorio se examinaban. Las diferentes series de enfermos así analizados mostraron unos resultados que coincidían con el trabajo de Morton, identificando alrededor de un 20 % de pacientes con metástasis (GC positivo). La gran mayoría de ellas se encontraban limitadas a los ganglios identificados como GC, estableciendo una tasa de fallos de la técnica (GC negativo para metástasis pero alguno de los ganglios no-centinela positivos) del 1-2% (39,41).

A partir de dichos estudios, la técnica de la BSGC se ha ido perfeccionando y estandarizando, y en la actualidad se usa de forma rutinaria para la estadificación del melanoma y el cáncer de mama.

Es, así mismo, cada vez más utilizada en otros tumores sólidos como el cáncer de pulmón, el cáncer de cabeza y cuello, el carcinoma de colon, el cáncer de esófago y otros tumores de piel como en algunos casos de carcinoma escamoso o del tumor de células de Merkel (42-45).

En todos estos tumores está mayoritariamente aceptado hoy en día que el factor pronóstico más importante es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

La técnica de la BSGC es la mejor herramienta para dicha estadificación ganglionar, permitiendo la realización de una linfadenectomía selectiva, es decir, reservada sólo a aquellos pacientes que muestran el GC positivo para metástasis (33).

1.2.1 LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA

Para que la técnica de la BSGC sea realizada con éxito requiere de la interacción de un equipo multidisciplinario con experiencia que incluya a un dermatólogo/oncólogo habituado en la indicación o no de la prueba, un cirujano, un especialista en medicina nuclear y un patólogo. Cada uno de los miembros del equipo intervendrá en uno de los cinco pasos de la técnica que analizaremos a continuación: selección de los pacientes, mapeo linfático prequirúrgico, detección intraoperatoria y exéresis del GC, examen microscópico y linfadenectomía radical precoz en aquellos pacientes con ganglio positivo.

1.2.1.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Los criterios recomendados para seleccionar a los pacientes con melanomas tributarios de la BSGC se encuentran en constante revisión debido, sobre todo, a que la propia estadificación del melanoma es también un proceso en evolución. En general, la BSGC se recomienda a todos los pacientes con melanoma primario sin evidencia de metástasis regionales ni a distancia en el que el riesgo de metástasis ganglionares es igual o superior al 10 % (estadíos clínicos IB y II(A,B y C)) de la séptima clasificación de la AJCC) (Tabla 1.3) (33). Por lo tanto, esta técnica parece estar plenamente aceptada y justificada en aquellos pacientes con un melanoma primario localizado con un grosor micrométrico de Breslow superior a 1 mm, o aquellos que, aún siendo inferiores a 1 mm de grosor tuvieran factores considerados actualmente predictores de ganglio centinela positivo.

Aunque inicialmente, se consideró que los pacientes que más se podían beneficiar de esta técnica eran aquellos que tenían un melanoma entre 1,01 y 4 mm, progresivamente la indicación se ha extendido a los pacientes con melanomas superiores a 4 mm. (46)

Por debajo de 1 mm de Breslow la técnica se realiza en base a otros marcadores de agresividad:

- **Índice mitótico:** en la clasificación actual de la AJCC por primera vez se incluye el número de mitosis como factor pronóstico del melanoma, de manera que, aquellos melanomas con número de mitosis de al menos $1/\text{mm}^2$ también quedan encuadrados en el estadio IB y, por tanto, podrían ser susceptibles de la técnica (33). De hecho, melanomas T1 con un rango de mitosis mayor o igual a $1/\text{mm}^2$ y un grosor de al menos 0,76 mm están asociados a un riesgo del 10% de metástasis ocultas en ganglios linfáticos y, por lo tanto, la técnica estaría indicada en este subgrupo de pacientes (pacientes con Breslow entre 0,75 y 1mm y ≥ 1 mitosis/ mm^2).

Factor	6ª Edición	7ª Edición	Comentarios
Grosor del melanoma	Determinante para T	Mismo criterio	Subdivisiones en 1,2 y 4mm
Nivel de invasión	Sólo usado para definir melanomas T1	Mismo criterio	
Ulceración	Incluido como característica secundaria determinante de T	Mismo criterio	Identifica enfermedad local avanzada, es un factor pronóstico dominante en estadios I,II y III
Índice mitótico por mm ²	No usado	Usado para subclasificar el estadio T1	Mitosis ≥ 1 mm ² criterio para caracterizar melanomas T1b
Satelitosis	Incluida en la categoría N	Igual	Fusionado a las metástasis en tránsito
Detección inmunohistoquímica de metástasis ganglionares	No incluida	Incluida	Debe incluir al menos 1: HMB-45, Melan A, Mart1 a menos que la morfología celular sea diagnóstica
Límite de 0,2 mm en la afectación ganglionar	Implicado	No hay límite inferior en la afectación nodal	Células tumorales aisladas o agregados tumorales <0,1 mm que cumplan criterios histológicos o inmunohistoquímicos de melanoma son considerados como N+
Número de metástasis ganglionares	Factor determinante del N	Igual	Subdivisiones en 1,2-3 y 4+ ganglios

Carga metastásica	Incluida como determinante secundario del N	Igual	Las adenopatias ocultas (microscópicas) son diagnosticadas con BSGC y las macroscópicas son diagnosticadas por palpación, técnicas de imagen o por extensión extracapsular de un ganglio clínicamente oculto
Metástasis pulmonares	Categoría separada como M1b	Igual	Tiene mejor pronóstico que otras metástasis viscerales
Elevación de LDH sérico	Incluido como factor secundario en M	Igual	Se recomienda un control confirmatorio secundario si la LDH se eleva
Clasificación clínico versus anatomopatológico	La BSGC se incorpora en la definición de la clasificación anatomopatológica	Igual	La BSGC está muy recomendada como estándar de la atención al paciente con melanoma y es necesaria para la inclusión del paciente en los ensayos clínicos

Tabla 1.3. Cambios en la última clasificación TNM (33).

Los melanomas $\leq 0,75$ mm y con alguna mitosis quedan, por tanto, como un grupo sobre el que no existen datos en la actualidad que aconsejen el proceder más adecuado en cuanto a la realización de la linfadenectomía selectiva (47). Sin embargo, a partir de la publicación de la última clasificación de la AJCC en 2009, muchos centros están realizando BSGC a todos los melanomas ≤ 1 mm que tienen alguna mitosis, por lo que en un futuro próximo se dispondrán de datos que orienten el proceder en este grupo. La importancia que adquiere la presencia de una sola mitosis en el tratamiento del melanoma sitúa al patólogo en una posición determinante. El definir una pauta de tratamiento de este subgrupo de pacientes va a resultar clave ya que, actualmente, este subgrupo supone un 60-70% de los melanomas diagnosticados en grandes centros (48,49), y, además, es el subgrupo de pacientes que más está aumentando en los últimos años (50,51).

-Regresión: Un gran número de autores consideran la regresión como un signo de mal pronóstico, tanto en relación con la supervivencia (52-56) como en cuanto a una mayor probabilidad de metástasis en el GC (57). Por ello, en numerosos centros se aconseja la realización de GC en melanomas $\leq 1\text{mm}$ en el caso de que existan signos histológicos de regresión (48,58). Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación entre la presencia de regresión en el melanoma y metástasis en el GC (59,60). En un estudio publicado en 2008 se analizó la correlación entre la presencia de regresión en el melanoma primario y la afectación del GC en 931 pacientes (61). Estos autores hallaron que la regresión era un factor de buen pronóstico, en el sentido de que se asociaba con una mayor probabilidad de que el GC se encontrase libre de metástasis.

Un estudio realizado en el Instituto Valenciano de Oncología, mostraba que la regresión no se correlacionaba en ningún sentido con el estado del ganglio centinela (Botella-Estrada R, comunicación personal XXXV Reunión del Grupo Español de Dermatopatología. Pamplona, 2009), por lo que en este centro no encuentran razón para aconsejar la realización de la técnica en melanomas $\leq 1\text{mm}$ con regresión.

-Invasión linfática: hay datos que apuntan a que el estudio de la linfangiogénesis e invasión linfática en el tumor primario puede ser un buen predictor del desarrollo de metástasis linfáticas. En 2005 un análisis multivariable presentaba la extensión de la linfangiogénesis en el tumor primario como el mejor predictor de positividad del GC incluso superior al índice de Breslow. Un estudio muy reciente con el anticuerpo D2-40 (marcador de endotelio linfático que permite incrementar la identificación de áreas de invasión linfática), demostró una correlación con la positividad de la BSGC con valor predictivo positivo del 85% y una especificidad mayor del 95% (62). Por ello, se abre en este campo un área de trabajo importante ya que en un futuro la linfangiogénesis e invasión vascular podrían ayudar a seleccionar los pacientes en los que la BSGC sería más adecuada (63).

En el momento actual, podríamos resumir en el siguiente cuadro las recomendaciones actuales para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, unificando todos los factores descritos hasta el momento (Tabla 1.4)(64,65).

Indice de Breslow	Indice mitótico		Ulceración		Efectos adversos*	
	<1/mm ²	>1/mm ²	No	Si	No	Si
≤0,5 mm	No	No	No	Considerar	No	Considerar
0,51-0,75	No	No	No	Considerar	No	Considerar
0,76-1.0	No	Ofrecer	No	Ofrecer	No	Ofrecer
>1.0-4.0	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer
>4.0	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer	Ofrecer

Tabla 1.4. Recomendaciones actuales para la realización de la BSGC. * Se consideran efectos adversos la invasión linfovascular y el nivel de Clark IV (64).

Por otro lado, antes de indicar la prueba deberemos descartar una serie de factores que pueden haber alterado el drenaje linfático de la zona y provocar que el GC identificado no sea el verdadero: tumor primario extirpado con márgenes amplios (> 1 cm), reconstrucción mediante injertos o colgajos, aquellos tumores con cirugía previa o radioterapia sobre el territorio ganglionar a explorar y aquellos con infección aguda de la herida quirúrgica de la exéresis simple del tumor. Otro factor a tener en cuenta puede ser la localización del tumor primario. En la cabeza y el cuello resulta especialmente complicada la exploración del GC, ya sea por la dificultad en localizar la actividad focal radiactiva cuando el melanoma drena a la glándula parótida o la dificultad de extirpar un GC intraparotídeo con el riesgo de dañar estructuras importantes como el nervio facial (66).

Los melanomas del tronco presentan un mayor número de drenajes por lesión que los localizados en las extremidades o en la cabeza y el cuello, lo que dificulta la localización adecuada de todos ellos. Además, en todos los casos se deberán valorar también las condiciones generales del paciente, su edad, su calidad de vida y el riesgo quirúrgico asociado (67,68).

1.2.1.2 LINFOGRAFÍA Y DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO

Aunque en los estudios iniciales se utilizaba sólo la tinta azul para identificar el trayecto aferente directo hasta el territorio ganglionar regional, pronto se observó que el mapeo preoperatorio era más preciso cuando la tinta azul se combinaba con la linfogammagrafía y con el uso intraoperatorio de una sonda detectora de rayos gamma. Además, la existencia de múltiples GC por territorio ganglionar, de GC aberrantes (fuera de los territorios linfáticos convencionales) o de GC en tránsito (en

territorios intermedios como, por ejemplo, de localización poplítea o cubital) tampoco se conoció con precisión hasta la implantación de la linfogammagrafía (66,67,69,70-72).

Con la combinación de la inyección preoperatoria de un coloide marcado con tecnecio-99m (99mTc) y la inyección intraoperatoria de colorante azul, aunque este último no es imprescindible en realidad, la mayoría de los autores describen unas tasas de identificación del GC excelentes (98-100 %), lo que significaría que, en prácticamente todos los pacientes, se ha identificado como mínimo un GC. Con la experiencia acumulada se sabe que el GC no es necesariamente el ganglio más cercano al tumor (como inicialmente describió Morton y Wen), ni tampoco el que primero aparece en la imagen de la linfogammagrafía precoz. No todos los ganglios que muestran radiactividad son centinelas ni tampoco todos los ganglios centinelas son radiactivos. A su vez, no todos los ganglios «azules» (teñidos con la tinta azul tras su inyección) son centinelas ni todos los centinelas son «azules». Lo más aceptado es considerar como GC a todo ganglio que *in vivo* muestra un número de cuentas al menos dos veces superior al fondo del campo quirúrgico y *ex-vivo* al menos 10 veces superior al fondo (68).

El grupo del Sunbelt Melanoma Trial ha definido «la regla del 10 %» que propugna considerar como centinela a cualquier ganglio azul y a aquellos que muestren una radiactividad *ex vivo* superior al 10% de la radiactividad del ganglio que más capte (73). Con esta definición se minimiza la posibilidad de olvidar algún GC y no se incrementa de forma exagerada el número de ganglios que se extraen.

1.2.1.3 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL GANGLIO CENTINELA

Debido a que el estudio histológico completo de todo el ganglio centinela es prácticamente imposible, hasta la estandarización de la técnica con la recomendación de la EORTC en el 2003, cada grupo de estudio había diseñado su propio protocolo. El porcentaje de detección de positividades es variable según el grado de exhaustividad del estudio histológico (Tabla 1.5).

Autor	P*	Tumor primario Breslow medio, %ulcerados	Técnica de procesamiento del ganglio	Niveles de Sección	Nº de secciones	Tinciones	%**
Spanknebel (RPA) (74)	49	3 mm,27%	Bisección a través del hilio	1 nivel	1 congelado +1 parafina	HE	20
Spanknebel (EPA)(74)	49	3 mm,27%	Bisección a través del hilio	20 niveles cada 50 µm	60	HE,S100, HMB45	61
Cook (protoco.1) (75)	416	2,03mm, 25%	Bisección a través del hilio	No	8	HE,S100, HMB45	18
Cook (protoco.2) (75)	103	2,16 mm,20%	Bisección a través del hilio	2 niveles cada 50 µm	12	HE,S100, HMB45	25
Cook (protoco.3) (75)	74	1,77mm, 14%	Bisección a través del hilio	5 niveles cada 50 µm	20	HE,S100,H MB45,Pan Melanoma Plus	34
Abrahansen (76)	100	1,56mm, 23%	Bisección a través del hilio	Cada 250 µm (el ganglio entero)	Depende del tamaño	HE,S100, HMB45, Melan A	28
Bostick (77) Takeuchi (78)	72	1,8 mm, ND	Bisección a través del hilio	80 µm congelado +3 niveles cada 40 µm	4-16	HE,S100, HMB45	24
Starz (79)	96	ND	Paralelo al eje longitudinal	1 mm con escalpelo	Depende del tamaño	HE,S100, HMB45	38
Li (80)	1152	2,1 mm, ND		1 nivel	4	HE,S100, HMB45	15

Rimoldi (81)	57	1,9 mm,ND	Paralelo al diámetro menor	2-3 mm con escalpelo	12-20	HE,S100, HMB45, Tirosinasa , Melan A	24
--------------	----	-----------	----------------------------	----------------------	-------	--------------------------------------	----

Tabla 1.5. Resumen de las diferentes técnicas de procesamiento ganglionar y porcentaje de positividad de las mismas. P*Número de pacientes, ** porcentaje de positividad. EPA: Análisis patológico exhaustivo, GC: ganglio centinela, HE: hematoxilina-eosina, ND: no disponible, RPA: Análisis patológico de rutina (122).

De acuerdo con la hipótesis de Cochran (82), las células tumorales típicamente se localizan en el espacio subcapsular a lo largo del plano central del ganglio. Por ello, estos autores proponen realizar no más de 10 cortes, cada 2-4 micras, de cada cara central de un ganglio seccionado por su mitad longitudinal, combinando HE con técnicas inmunohistoquímicas. Este es el procesamiento recientemente incluido en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y en la Guía de práctica clínica de Cirugía Oncológica (83)

1.2.1.3.1 Mejorando la detección: Tinciones

De forma general se acepta que la tinción con hematoxilina-eosina (HE) convencional permite la detección de una célula de melanoma entre 10^4 - 10^5 células, mientras que con la tinción inmunohistoquímica (IHQ) se consigue detectar una célula de melanoma entre 10^5 - 10^6 células. Por esta razón, la mayoría de los autores recomiendan usar tinciones adicionales de IHQ en las secciones contiguas a la analizada con HE. Además, la IHQ puede ayudar a diferenciar entre células de melanoma y otras células benignas presentes en el ganglio (84).

Las tinciones utilizadas son:

-Proteína S100: proteína ácida que debe su nombre a su solubilidad en sulfato de amonio al 100%. Está constituida por dos subunidades (α y β).

Existen 3 isoformas:

-S100 $\alpha\alpha$: expresada en músculo liso

-S100 $\alpha\beta$: expresada en melanocitos, células de la glia, condrocitos y células mioepiteliales de los ovillos secretores de las unidades ecrinas y apocrinas

-S100 $\beta\beta$: expresada en células de Langerhans y células de Schwann.

La proteína S100 está distribuida ampliamente en el sistema nervioso central y periférico y también está presente en algunos tejidos no neurales.

Se expresa en prácticamente el 100% de los nevus melanocíticos y hasta en el 98% de los melanomas, lo que confiere a esta proteína el papel de marcador más sensible de proliferaciones melanocíticas, pero es poco específico ya que resulta también positiva en otras neoplasias, como algunos carcinomas (no espinocelulares), tumores mioepiteliales, tumores de músculo liso y tumores de la vaina nerviosa de nervios periféricos.

-HMB45: es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una glucoproteína componente del premelanosoma, la gp100. Identifica melanocitos activados, melanocitos inmaduros y melanocitos intraepidérmicos, pero resulta negativo en melanocitos adultos (melanocitos quiescentes). Tiene una sensibilidad del 78 al 93% en el diagnóstico de melanoma (del 85% para demostrar melanomas epitelioides y del 30 al 50% para melanomas sarcomatoides), lo que convierte a este anticuerpo en uno de los marcadores más útiles en la confirmación del diagnóstico de melanoma en casos de tumores malignos de histogénesis dudosa. La excepción, como sucede en otros marcadores melanocíticos, es el melanoma desmoplásico, ya que el HMB45 solo marca su componente intraepidérmico y juntural, mientras que el componente dérmico resulta HMB45 negativo. Sin embargo, quizá el HMB45 es el marcador más sensible de proliferaciones melanocíticas, ya que también marca nevus de Spitz, nevus azules y nevus displásicos. Suele ser positivo, aunque de manera focal en las metástasis de melanoma. Sin embargo, el HMB45 puede ser también positivo en lesiones no melanocíticas que contengan premelanosomas fagocitados, como en el caso de melanófagos, o transferidos a queratinocitos desde melanocitos dendríticos vecinos, como en queratosis actínicas

pigmentadas y otras lesiones epiteliales conteniendo abundante pigmento melánico (84).

-Melan A: es un componente de la membrana del premelanosoma, producto del gen MART-1. Es un antígeno de diferenciación melanocítica, reconocido por células T citotóxicas, que se expresa tanto en melanocitos normales como en las células proliferantes de nevus melanocíticos y melanomas. También se expresa en células de la retina, la corteza suprarrenal, el ovario y las células de Leydig del testículo. Junto con la proteína S 100 este marcador es el más utilizado para demostrar la estirpe melanocítica de una neoplasia. Su tinción es más difusa, pero más intensa que la de la proteína S 100. Las únicas neoplasias melanocíticas que no son identificables son el melanoma desmoplásico y algunos melanomas de células fusiformes (84,85).

-Sox 10: es un factor de transcripción de la cresta neural que parece ser crucial para la diferenciación, maduración y mantenimiento de las células pluripotenciales hacia la formación de células de Schwann y de melanocitos. El anticuerpo anti Sox-10 se expresa en todo tipo de neoplasias melanocíticas benignas y malignas, pero también en las neoplasias derivadas de la célula de Schwann y en las células neoplásicas de otros tumores neuroectodérmicos. Además, también se observa expresión de Sox-10 en las células mioepiteliales y sus proliferaciones neoplásicas. Además de su gran sensibilidad, resulta más específico que la proteína S100 como marcador de melanocitos, ya que algunos melanomas desmoplásicos negativos para la proteína S-100 han resultado ser Sox-10 positivos (84,85).

La mayoría de los estudios de IHQ incluyen la realización de S 100, que, como se ha precisado antes, es altamente sensible para la detección de células de melanoma, aunque poco específico. Por ello se recomienda siempre completar el estudio IHQ del GC con inmunomarcadores más específicos de célula melanocítica HMB45 (HMB45 monoclonal) y/o Melan A. Finalmente también existen cocktails de anticuerpos melanocíticos (los denominados «panmelanomas» que permiten la detección de HMB45, MART1 y tirosinasa, entre otros, en una sola reacción) (86).

Por ello, la AJCC incluye como criterio para la detección de metástasis nodales la realización de técnicas inmunohistoquímicas.

Con la combinación del estudio de multisecciones y el uso de HE e IHQ en cortes sucesivos, la capacidad de la detección de las metástasis del estudio anatomopatológico se incrementa hasta un 15 % con respecto al estudio únicamente con HE de las caras centrales de cada mitad del ganglio, pero el problema es que estos procesamientos multiplican la laboriosidad del proceso y su coste (74,87).

1.2.1.3.2 Dificultades diagnósticas del ganglio

Las dificultades diagnósticas que puede encontrar el patólogo en el estudio del ganglio son:

- Existencia de grupos celulares que pueden ser difíciles de diferenciar de las células metastásicas de melanoma. No es infrecuente observar en el ganglio linfático células dendríticas paracorticales, macrófagos, células de Schwann de los nervios intraganglionares y paraganglionares o células ganglionares, todas ellas S100 positivas, que pueden ser erróneamente diagnosticadas como células de melanoma (88). Por ello, se ha intentado buscar otras técnicas inmunohistoquímicas que ayuden a diferenciar estos tipos celulares como el sox 10 (89).
- Presencia de pigmento procedente de un tatuaje o de antracita que puede resultar engañosa, sobre todo en el estudio macroscópico de la pieza (90).
- Presencia de nevus intraganglionares: se trata de la observación de células melanocíticas benignas (no-melanoma) en los ganglios linfáticos. La incidencia real de nevus intraganglionares, como así se ha denominado a estas agrupaciones, es desconocida y las tasas que aparecen en la literatura son muy variables, encontrándose cifras tan dispares como que entre el 1 y el 30 % de los pacientes con melanoma presentan nevus en alguno de sus ganglios (91-94) También en los territorios de drenaje de otros tumores malignos, como el cáncer de mama, o en lesiones benignas, como son los nevus azules, se ha descrito la presencia de células névicas en los ganglios, aunque la incidencia es notablemente menor (59,93).

1.2.1.3.3 Recomendaciones actuales de procesamiento de la EORTC

Las recomendaciones actuales para el procesamiento histopatológico del ganglio centinela del EORTC corresponden al método descrito por Cook y colaboradores (75), en el que tras comparar 3 opciones diferentes de procesamiento, adopta el que obtiene una capacidad de detección del 34%. La técnica es la siguiente:

Bisección a través del hilo y obtención de 4 niveles cada 50 micras. De cada nivel de procesamiento se obtienen 4 laminillas que se tiñen con HE, S100, HMB45 y Pan Melanoma Plus. El método descrito deja una serie de niveles sin teñir para tener material en caso de que deba reevaluarse el ganglio. Este protocolo cubre un rango aproximado de 700-800 micras sin procesar el ganglio completo.

Secciones	Tinciones
Sección 1	HE
Sección 2	S100
Sección 3	Libre
Salto de 50 Micras	
Sección 4	HE
Sección 5	S100
Sección 6	HMB45
Sección 7	PanMelanoma
Sección 8	Libre
Sección 9	Libre
Salto de 50 Micras (+100 Micras)	
Sección 10	HE
Sección 11	S100
Sección 12	Libre
Salto de 50 Micras (+150 Micras)	
Sección 13	HE
Sección 14	S100

Sección 15	Libre
Salto de 50 Micras (+200 Micras)	
Sección 16	HE
Sección 17	S100
Sección 18	Libre
Salto de 50 Micras (+250 Micras)	
Sección 19	HE
Sección 20	S100

Ciertamente, estas recomendaciones distan bastante de ser rápidas y fácilmente estandarizables, además suponen un coste económico que en muchos centros no son capaces de asumir. De hecho, la mayoría de los trabajos de ganglio centinela en nuestro país no especifican la metodología del estudio del ganglio centinela, siendo esto muy importante, según la bibliografía previa, para determinar el grado de detección de metástasis intraganglionar. Sigue, por lo tanto, sin existir un consenso claro en este aspecto (95,96).

1.2.1.3.4 La carga metastásica

La carga metastásica es considerada como el tamaño mínimo de metástasis ganglionar con significado pronóstico para el paciente con melanoma. Constituye un apartado clave, ya que el diseño del procesamiento del ganglio debe orientarse a detectar esta carga mínima.

Al no existir un acuerdo se extrapola la información que se había obtenido de otros tumores sólidos en los que se practicaba la BSGC, fundamentalmente el cáncer de mama. Así se diferenciaba entre células aisladas (depósitos menores de 0,2 mm, muchas veces sólo vistos con IHQ), la presencia de micrometástasis (definidas como depósitos de células menores de 2 mm) y la presencia de macrometástasis (depósitos mayores de 2 mm). Sólo estas últimas, las macrometástasis, han demostrado tener un significado pronóstico para el paciente, y así lo recoge la clasificación TNM para el cáncer de mama, según la cual la linfadenectomía completa tan sólo está indicada en los casos de macrometástasis (97).

En cuanto al melanoma, la última clasificación de la AJCC sólo diferencia entre micrometástasis y macrometástasis, definiéndolas de la siguiente manera:

- Micrometástasis: "agregados microscópicos con sólo pocas células". Para detectarlas se basan en la apariencia histológica celular concluyente, o bien en la realización de al menos una tinción inmunohistoquímica específica de melanoma HMB-45, Melan-A, MART-1. De esta manera, introducen el concepto de submicrometástasis (depósitos de <0,1 mm de tamaño), catalogándose como N1 un ganglio con un depósito tumoral incluso <0,1 mm.
- Macrometástasis: afectación clínica macroscópica mayor a 2 mm de diámetro

Así, prácticamente los mismos autores de la guía de la AJCC, componentes de la "Sociedad Internacional del Ganglio Centinela" (ISNS), en un documento consenso publicado en 2009 recomiendan de forma unánime la linfadenectomía completa en todos los pacientes con BSGC positiva, incluyendo aquellos con submicrometástasis de un único ganglio (33).

Teóricamente, puesto que la diana actual en el ganglio es la célula aislada, y, como tal está recogida en los últimos criterios de la AJCC, debería realizarse un procesamiento lo más exhaustivo posible para alcanzar dicho objetivo, aunque, es inevitable que si el procesamiento no es completo, la detección de células aisladas será, en buena parte, debida al azar.

Otro factor importante a tener en cuenta en el ganglio centinela del melanoma y que influye en el procesamiento del mismo, es la localización de las metástasis ya que, en general, las metástasis se encuentran en el seno subcapsular como células individuales, en pequeños o grandes nidos o como grupos expansivos. Con mucha menos frecuencia son intraparenquimatosas, rara vez afectan a la cápsula y la extensión extracapsular sólo ocurre en el 5% de los casos. Por tanto, los procedimientos deben ir enfocados a la visualización de la mayor cantidad de área subcapsular (Fig. 1.14) (98).

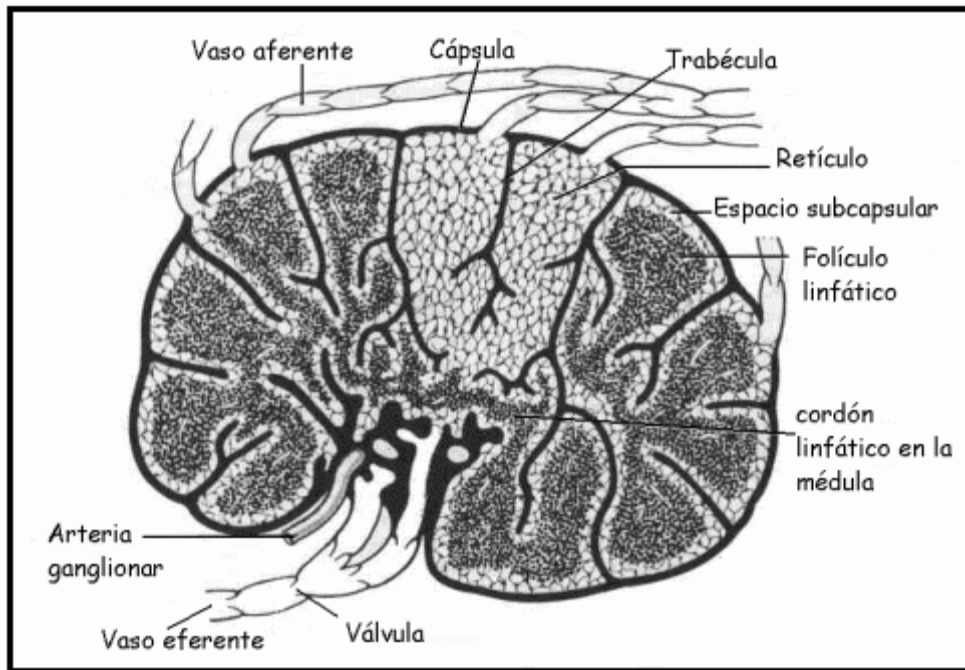


Figura 1.13: Anatomía del ganglio, corte transhiliar (99).

Actualmente, ya se ha demostrado que la carga tumoral en el ganglio centinela es un factor pronóstico con repercusión en la supervivencia global y en el tiempo libre de enfermedad (100).

La clasificación de esta carga tumoral en el ganglio centinela de melanoma se ha realizado de la siguiente manera:

-Clasificación de Dewar: es una clasificación fundamentalmente descriptiva en cuanto a la localización de la metástasis: subcapsular, parenquimatosa, subcapsular+parenquimatosa, depósitos discretos múltiples multifocales, depósitos múltiples extensos (101).

-Nueva clasificación de Starz: se basa en la invasión profunda centrípeta de las células tumorales dentro del ganglio linfático (se mide con un microscopio ocular calculando la distancia máxima entre la capa más profunda de células de la cápsula del nódulo linfático y las células metastásicas de melanoma en el parénquima del ganglio). Así, se clasifican en:

- SI: distancia $\leq 0,3$ mm
- SII: distancia entre 0,3-1 mm
- SIII: distancia > 1 mm

En caso de un paciente con más de un ganglio centinela positivo se utiliza la invasión del ganglio más profunda de los afectados (79).

-Clasificación de Rotterdam: consiste en la medida del diámetro máximo en cualquier dirección de la metástasis utilizando un microscopio ocular. Se clasifican en (102-104):

- Submicrometástasis: <0,1 mm de diámetro
- Micrometástasis: 0,1-2 mm de diámetro
- Macrometástasis: >2 mm de diámetro

Sin embargo, este va a ser un tema importante a debatir en el melanoma, ya que todavía debemos confirmar un umbral mínimo de afectación ganglionar con significación pronóstica (105). Algunos autores opinan que las metástasis menores de 0,1 mm y sobre todo de localización subcapsular no tienen valor pronóstico. Por tanto, protocolos histopatológicos muy completos aumentan la detección, aunque sin repercusión pronóstica, y contribuyen a la realización de linfadenectomías negativas.

Van Akkooi y colaboradores siguen los criterios de Rotterdam y subclasifican las metástasis en <0,1, entre 0,1-1 mm y >1 mm. Concluyen que el protocolo histológico de la EORTC es muy sensible en la detección de micrometástasis. En su estudio, un 10% de 388 BSGC positivas son submicrometástasis, con menos de 0,1 mm, y su pronóstico es idéntico a los pacientes con BSGC negativa (103).

Murrall y colaboradores afirman rotundamente que la carga tumoral inferior a 0,1 mm debe considerarse claramente como ganglio centinela negativo (106).

No obstante, no todos los autores están de acuerdo con estas afirmaciones. Un estudio reciente muestra que un examen más exhaustivo de 20 ganglios con una carga tumoral <0,1 mm estaban infradiagnosticados. Esto lo definen como efecto iceberg (107).

En definitiva, el umbral de carga tumoral junto con la localización de las mismas a nivel del ganglio, son claves para encontrar el protocolo histológico más eficaz para la detección de las metástasis ganglionares en el melanoma (108). Estos criterios están actualmente en revisión y, a su vez, repercutirán en el tipo de procesamiento histológico a elegir para la adecuada detección de positividad en los ganglios.

Actualmente, la EORTC está realizando un estudio multicéntrico en este campo denominado MINITUB (Minimal Sentinel Node Tumor Burden, EORTC 1208). Se trata de un estudio prospectivo que aportará más información sobre este tema todavía no resuelto con resultados a 5 y a 10 años. Para evaluar la supervivencia en este trabajo, no se realizará linfadenectomía en un subgrupo de pacientes (500) con carga tumoral mínima. Esta, queda definida como (109):

- Metástasis subcapsulares (que no afecten al parénquima) con un diámetro máximo de 0,4 mm
- Cualquier submicrometástasis con un diámetro máximo de 0,1 mm en cualquier localización

También aportará información el estudio MSLT II, actualmente en curso, que comparará pacientes con BSGC+ tratados con linfadenectomía radical *versus* pacientes con BSGC+ a los que se realiza observación y control ecográfico exclusivo. Los datos del MSLT II son importantes, ya que podrían demostrar que no todos los casos de ganglio centinela positivo precisarían de la realización de una linfadenectomía (110).

1.2.2 LIMITACIONES DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA: FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

La validez de esta prueba diagnóstica se refiere al grado en que esa prueba mide realmente lo que pretende medir y depende de su sensibilidad y especificidad. La sensibilidad global de la BSGC es mayor del 96% con una proporción baja de falsos negativos. En los melanomas de cabeza y cuello la sensibilidad es menor. La especificidad, sin embargo, es baja, y depende principalmente de las técnicas utilizadas en el examen histológico e inmunohistoquímico de la muestra.

Falsos positivos (FP)

Se deben fundamentalmente a la presencia de nevus ganglionares que forman nidos de células melánicas de menor tamaño que las metástasis y no muestran reacción del estroma ni actividad mitótica. Se han detectado en el 6,9% de los pacientes con melanoma y en el 4,9% de los GC positivos (111).

Falsos negativos (FN)

Desde un punto de vista estricto, la definición exacta de un resultado FN de la BSGC en el melanoma debería incluir sólo a aquellos pacientes que presentan metástasis en ganglios no centinelas de un territorio ganglionar en el que, en el mismo momento, se les ha diagnosticado un GC negativo. Estos FN así definidos, se identificaron durante los primeros estudios destinados a validar la efectividad de la técnica de la BSGC y su frecuencia se cifró en torno al 2% de los pacientes (41,67,70).

En el sentido más amplio del término podemos definir un falso negativo como todo aquel paciente que tras un GC negativo sufre una recidiva de la enfermedad, sea cual sea el lugar de recidiva, y que llega a ser de un 24 % en las series con seguimiento más largo (78,112).

Sin embargo, también es cierto que no podemos pretender que la BSGC sea capaz de predecir en cualquier sentido cómo va a comportarse el tumor, ya que no deja de ser una técnica de estadificación exclusivamente ganglionar y debemos excluir las metástasis debidas a la vía hematógena. Para la mayoría de los grupos que han publicado sus resultados en torno a la BSGC, sólo aquellos casos con recidiva ganglionar en el mismo territorio estudiado con la BSGC, tanto si es el único lugar de recidiva como si es de forma simultánea con otros lugares, deberían ser considerados como los verdaderos falsos negativos de la técnica (112). Según este último criterio, el porcentaje de falsos negativos desciende hasta la mitad, aproximadamente un 10 % en la mayoría de las series (Tabla 1.5).

Se considera recidiva ganglionar a aquella que se presenta en primer lugar en el territorio de drenaje de la biopsia del ganglio centinela.

Autor	Año	Nº pacientes totales	Nº pacientes con GC-	Mediana Seguimiento	Nº de recidiva ganglio	Tasa de fallo (%)	Tasa de falsos negativos (%)
Gershenwald (113)	1998	322	243	35	10	4,1	16
Essner (114)	1999	267	225	45	11	4,8	20,7
Gadd (115)	1999	ND	89	23	7	8	ND
Clary (116)	2001	308	252	24	11	4,4	16,4
Cascinelli (117)	2000	787	646	29	40	6	24,8
Statius Muller (118)	2001	263	204	42	3	0	7
Jansen (119)	2000	199	151	32	6	4	11
Harlow (120)	2001	329	297	36	10	3,3	20,4
Doting (121)	2002	200	150	47	6	4	10
Chao (122)	2002	1183	950	16	14	1,5	7,1
Vidal-Sicart (123)	2003	435	358	26	7	1,9	8,9
Morton (124)	2003	1509	1277	ND	33	2,6	9,2
Nowecki (125)	2003	726	579	34	27	4,7	13,6
Yee (112)	2005	991	836	42	22	2,6	13,2
Berck (126)	2005	274	221	30	10	4,5	20,4
Rex (127)	2005	240	147	31	8	5,4	13,8

Wagner (128)	2003	408	323	31,4	11	3,4	11,5
Mangas (129)	2006	138	103	45	4	3,8	10,2
Morton (130)	2006	769	603	59,8	26	4,3	17,6
Van Akkoi (131)	2006	262	185	23	6	3,2	7,2

Tabla 1.6. Porcentaje de falsos negativos de las principales series. Tasa de fallo: nº de recidivas ganglionares/nº de pacientes con GC -. Tasa de falsos negativos: nº de recidivas ganglionares/nº de pacientes con GC+nº de recidivas ganglionares (112).

Estos falsos negativos, pueden deberse a cualquiera de los siguientes defectos:

➤ **Errores técnicos**

Se consideran errores técnicos cuando el ganglio que se biopsia no corresponde al verdadero GC, ya sea por defecto de la técnica quirúrgica *per se* y/o de la linfogammagrafía previa. También pueden ocurrir tras una alteración en el patrón de drenaje del melanoma primario como consecuencia de la exéresis amplia del mismo o por la inflamación o infección alrededor de la herida quirúrgica de la biopsia/exéresis. Finalmente también puede ocurrir cuando el ganglio está totalmente bloqueado por la metástasis (132)

➤ **Errores del estudio anatomopatológico**

Entendemos como tales aquellos casos en los que ha pasado desapercibida una micrometástasis en el examen anatomopatológico de un ganglio correctamente identificado como GC.

Ocurre sobre todo como consecuencia de un estudio insuficiente de la muestra del ganglio, ya que el estudio rutinario de éste sólo analiza una pequeña porción. Inicialmente se creyó que éste era el principal mecanismo para explicar los fallos del estudio del GC. Sin embargo, con la introducción de la IHQ y la técnica de multisecciones la sensibilidad del estudio anatomopatológico ha mejorado notablemente.

El análisis anatomopatológico exhaustivo de los pacientes con recidiva ganglionar, tras un primer análisis negativo del GC, demostró que un 80-90% de los pacientes tenían células metastásicas en las series de Gershenwald y Clary (46,116), mientras que otros autores descubrieron un porcentaje cercano al 30% (112,132).

Por lo tanto, la mejora en la exhaustividad del procesamiento del ganglio centinela debe disminuir el número de falsos negativos.

➤ Errores biológicos

La biopsia selectiva del ganglio centinela se contempla bajo la hipótesis de diseminación del melanoma denominada teoría del incubador, defendida por Morton y Cochran (133). Se basa en la idea de la diseminación ordenada o secuencial de las metástasis. Según esta teoría, para la gran mayoría de los tumores, la metástasis primero se desarrollaría en el ganglio centinela y, sólo entonces, se diseminaría en una primera fase al resto de los ganglios del territorio, para luego ganar la capacidad de dirigirse hacia lugares más distantes. La observación de que, tanto el tamaño metastásico en el GC como el número de ganglios afectados son factores pronósticos de la afectación ganglionar, estaría de acuerdo con dicha teoría. Por el contrario, la falta aparente de efecto terapéutico de la detección precoz de las metástasis ganglionares no se explicaría con dicha hipótesis (Fig. 1.15A).

Sin embargo, existen otros modelos alternativos:

-Teoría del marcador: en este caso, la presencia de metástasis ganglionares actuaría como marcador irrevocable de afectación a distancia, ya que las metástasis ganglionares y a distancia ocurrirían de forma simultánea (134). Esta teoría es totalmente antagónica a la anterior (Fig 1.15B).

-Teoría de los patrones diferenciales, de las diferentes vías de diseminación ("de la semilla"): fue propuesta por Paget en 1889, y postula que hay tumores capaces de formar metástasis sólo en los ganglios linfáticos, otros en los ganglios y en otros tejidos, y otros sólo a nivel sistémico. El clásico ejemplo es el del labrador que esparce las semillas pero que sólo crecerán en los sitios adecuados a dicha semilla. Esta teoría explicaría situaciones difícilmente explicables con las

anteriores. En los pacientes que sólo metastatizan a los linfáticos regionales, la BSGC y la linfadenectomía aumentarían la supervivencia, mientras que en los que diseminan a otras localizaciones la BSGC no sería terapéutica y en los casos donde se produzcan metástasis por ambas vías la BSGC será un marcador de enfermedad generalizada (Fig 1.15C) (120,133,135,136)

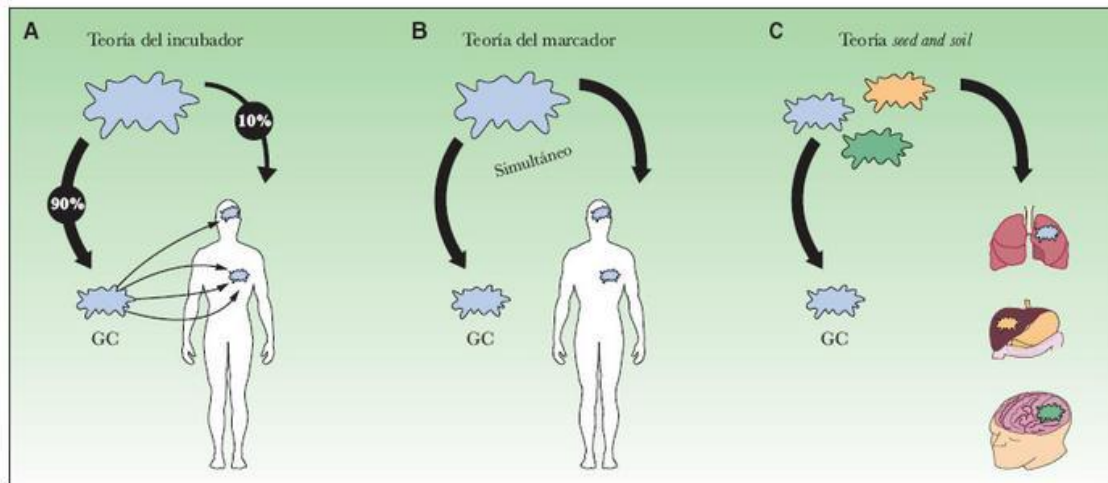


Figura 1.14: Modelos de diseminación del melanoma (137).

1.2.3 CONTROVERSIA ACTUAL EN TORNO A LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA: DE LA LINFADENECTOMÍA ELECTIVA A LA SELECTIVA

Algunos autores se muestran contrarios a la implantación de la BSGC como técnica estándar en el manejo del paciente con melanoma localizado. El principal argumento en contra de la utilización rutinaria de dicha técnica es que la linfadenectomía electiva o profiláctica (LE) –ofrecida a todos los pacientes con melanoma localizado– no ha demostrado un aumento de la supervivencia frente a la linfadenectomía terapéutica o diferida (LT) –reservada sólo para aquellos pacientes con metástasis ganglionares clínicamente palpables– en los diversos estudios diseñados con tal fin. Por tanto, es de esperar que la BSGC y la linfadenectomía selectiva posterior (LS) también carezcan de efectos beneficiosos para el paciente (134,138,139)

Los defensores de la utilidad de la BSGC argumentan que las conclusiones en torno al beneficio de la LE no pueden aplicarse a la BSGC, ya que la LE y la LS no son del todo comparables. Por un lado la LE, sin la práctica de una linfogammagrafía preoperatoria previa, es un procedimiento ciego que en algunos casos extirpa y analiza ganglios que no reciben el drenaje del tumor primario. Se ha demostrado

que alrededor de un tercio de los melanomas (sobre todo los localizados en cabeza y cuello o tronco) drenan en territorios no esperados o muestran un drenaje en ganglios en tránsito o aberrantes que sin la linfogammagrafía son imposibles de localizar (130).

El argumento más claramente a favor de la utilidad de la BSGC para los pacientes con melanoma proviene precisamente de sus creadores, quienes diseñaron el estudio Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I (MSLT-I) con el objetivo principal de averiguar si la BSGC ofrece algún beneficio en cuanto a la supervivencia final para los pacientes con melanoma localizado con un Breslow ≥ 1 mm y/o un nivel de Clark IV.

El objetivo principal que se plantearon era si la BSGC y la linfadenectomía inmediata incrementan la supervivencia global (SG) frente a la linfadenectomía realizada cuando se detectaban ganglios clínicamente.

Para ello compararon la supervivencia entre dos grupos aleatorizados de pacientes: BSGC más linfadenectomía inmediata cuando el GC era positivo u observación más linfadenectomía total en el momento que existen ganglios clínicamente palpables (LT) (130).

La respuesta a la pregunta del primer objetivo (tras una mediana de seguimiento de 59,5 meses) fue que ciertamente la BSGC no mejora la supervivencia de los pacientes respecto a la observación (SG 87,1 % frente al 86 % $p = 0,4$), aunque si sólo comparamos la supervivencia entre el grupo con GC positivo tras la BSGC a los que se les realizó la linfadenectomía inmediata y los pacientes que sufrieron una recidiva en el ganglio y fueron entonces tratados con la LT, las diferencias sí fueron estadísticamente significativas (SG 69,8% frente al 57,2 %, $p = 0,01$). Sin embargo este último análisis ha sido ampliamente criticado, ya que desde el punto de vista estadístico no está claro que las dos poblaciones sean del todo comparables.

Lo que queda fuera de duda tras este estudio multicéntrico es el valor predictivo del estado histológico del GC en cuanto a que mejoró la supervivencia libre de enfermedad (SLE) para el grupo tratado con la linfadenectomía tras la BSGC (SLE a los 5 años del 78,5 % frente al 73 %, $p = 0,006$) ya que el estado patológico del GC fue el factor pronóstico independiente más importante (riesgo relativo = 2,66 intervalo de confianza del 95% (1,90-3,72)).

Además, otra de las interpretaciones de estos resultados sugerida por Morton fue que la BSGC identifica correctamente a aquellos pacientes con metástasis ocultas que, si se hubieran dejado en el grupo de observación, hubiesen desarrollado metástasis ganglionares clínicamente palpables.

Esta afirmación se basa en la observación de que, por una parte, el porcentaje de pacientes con GC positivo tras la BSGC y el porcentaje de pacientes que desarrollaban metástasis ganglionares en el grupo de observación eran muy similares (19,8 frente al 20,3), y por otra parte, que la media de ganglios positivos por paciente se incrementaba desde 1,6 tras la BSGC hasta 3,4 tras la LT del grupo observación.

Tras estos detallados resultados del MSLT-I, la mayoría de los autores y centros especializados en el manejo de los pacientes con melanoma defienden que es apropiado realizar la técnica de la BSGC a aquellos pacientes con melanoma que cumplan los criterios para su indicación, los cuales se encuentran en revisión constante.

Debemos informar siempre al paciente de los potenciales riesgos y beneficios de la técnica y de cómo influirá en su tratamiento la información que nos de la prueba.

Además, debemos recordar que la BSGC se aplica, hasta la fecha, con intención diagnóstica y pronóstica, pero no terapéutica. Por tanto, su aparente falta de beneficio en términos de SG estaría más relacionada con las limitadas opciones terapéuticas de que disponemos actualmente y que hacen que el diagnóstico en fases más o menos precoces de la enfermedad no se traduzca siempre en tratamientos más eficaces.

En conclusión, la técnica de la BSGC cumple actualmente dos décadas de vida desde la descripción inicial de Morton y colaboradores (40). En este tiempo, muchas han sido las controversias generadas por esta técnica, pero desde luego, no se discute actualmente su utilidad como el procedimiento diagnóstico más preciso para determinar el estado histológico de los ganglios linfáticos regionales. Este dato, junto con el espesor del tumor primario (índice de Breslow) son actualmente los principales factores pronósticos para el paciente diagnosticado de melanoma (140).

1.2.4 MANEJO DE LOS PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA POSITIVO

En los pacientes con ganglio centinela positivo se realiza disección ganglionar del área afecta después de un estudio de extensión. En la región inguinal si hay sólo uno o dos ganglios positivos por debajo del ligamento inguinal, se indica una disección inguinal del triángulo femoral. En caso de que estén afectados más ganglios se hará una disección completa incluyendo los ganglios ilíacos y obturadores. En el cuello, dependiendo del número de ganglios afectos y dónde estén localizados se plantea una disección funcional o radical. En la axila está indicada la disección en bloque. El informe histológico de la muestra debe incluir como mínimo el número de ganglios aislados, los afectados y la presencia o no de metástasis extracapsulares (141).

1.2.4.1 TRATAMIENTO ADYUVANTE

Hasta la fecha el único tratamiento que ha demostrado cierta mejora de la supervivencia en estadios avanzados del melanoma es el interferón $\alpha 2b$ a altas dosis y es el único tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo (índice de Breslow superior a 4 mm o afectación ganglionar). El régimen más utilizado es el de Kirkwood y colaboradores (142). Consiste en la administración de 20 millones de unidades diarias por metro cuadrado de superficie corporal intravenoso durante cinco días a la semana durante cuatro semanas, seguido de 10 millones de unidades por metro cuadrado día/ subcutáneo, tres veces a la semana durante 48 semanas (142,143,144).

El interferón alfa 2b a dosis baja o media no ha demostrado un incremento de la supervivencia global ni aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma en estadio II-III (145).

Se han investigado vacunas específicas como tratamiento adyuvante para pacientes con melanoma de alto riesgo. Estas vacunas incluyen GM2-vacuna basada en gangliosidos, vacuna con antígenos de melanoma, una vacuna con células completas polivalente (Canvaxina), una vacuna de tumor autólogo conjugado con dinitrofenol que es la M-vax y vacunas con células de melanoma alogénico lisadas en un adyuvante detox; la vacuna Melacine (146).

Cuando se administran como tratamiento adyuvante, algunas de estas vacunas producen respuesta en pacientes en estadios avanzados. Sin embargo, todavía no se han demostrado los beneficios de las vacunas como tratamiento adyuvante en cuanto a la supervivencia.

1.2.4.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La enfermedad metastásica se asocia con un mal pronóstico, y se aborda con tratamientos médicos asociados si es posible a la extirpación quirúrgica de la/s metástasis (147).

Ningún tratamiento ha demostrado aumento significativo de la supervivencia, aunque si se ha demostrado más eficaz que el mejor tratamiento de soporte consiguiendo, en algunos casos, excelentes respuestas paliativas aunque de escasa duración. La mayoría de los tratamientos activos presentan tasas de respuestas bajas, no mayores del 20%. La pauta aceptada como habitual en melanoma metastásico es dacarbacina (DTIC), con un porcentaje de respuestas en torno al 20% a dosis de 250 mg/m² iv/día x 5 días cada 4 semanas; existen diversas pautas con dacarbacina, que no parecen modificar las respuestas. En ensayos fases III, las combinaciones de fármacos no obtiene mejores resultados que dacarbacina en monoterapia (141,148).

La temozolomida, análogo de la dacarbacina presenta ciertas ventajas sobre esta como la administración oral y la difusión a través de la barrera hematoencefálica (149).

La quimioinmunoterapia se basa en el tratamiento del melanoma con diversos moduladores de la respuesta inmune y quimioterápicos. Básicamente se han estudiado tratamientos a los que se añadió interferón alfa (IFN) y en otros se asoció interleukina 2 (IL-2). La mayor parte de los estudios realizados no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global y tampoco se demostraron respuestas más duraderas (150).

En un intento por controlar la enfermedad locoregional, se desarrolló en EEUU la técnica de perfusión aislada de la extremidad. Esta técnica permite el tratamiento selectivo de una extremidad afecta con dosis altas de citostáticos, favoreciendo así la

respuesta y disminuyendo o evitando la aparición de efectos sistémicos. El citostático más utilizado en este procedimiento es el melfalán. Las tasas de supervivencia a 5 años comunicadas tras el tratamiento son del 60% para aquellos pacientes con recidiva local o satelitosis en un radio de 3 cm alrededor de la cicatriz de exéresis del tumor primario, 30% para los pacientes con metástasis en tránsito, 38% para los pacientes con afectación comprobada de los ganglios regionales y 16% para los que presentan simultáneamente metástasis en tránsito y ganglios regionales. Sin embargo, a pesar de los datos anteriores los ensayos clínicos dirigidos a comprobar la eficacia de la perfusión aislada de una extremidad, en la prevención de recidiva locorregional en lesiones de alto riesgo, no han mostrado beneficios significativos (151).

Publicaciones recientes han modificado sustancialmente el panorama terapéutico del melanoma metastásico pues, hasta junio de 2011, ningún tratamiento había demostrado un aumento de la supervivencia significativo. Un ensayo fase III ha demostrado beneficio en la supervivencia de la combinación de ipilimumab mas dacarbacina al compararlo con dacarbacina en primera linea de enfermedad metastásica. Otro ensayo fase III compara vemurafenib mas dacarbacina versus dacarbacina, mostrando una mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresion en pacientes tratados con la combinacion cuando presentan la mutacion de BRAF V600E. Ante estos hallazgos podría recomendarse actualmente que un paciente de nuevo diagnostico con melanoma metastásico deba ser tratado con vemurafenib si porta la mutacion BRAF V600E o, en caso contrario, con ipilimumab, ambos en combinacion con dacarbacina (152,153).

Por lo tanto, se han descubierto nuevas dianas moleculares en el melanoma que están cambiando el tratamiento del melanoma en estadio avanzado (154).

En cuanto a la radioterapia, la situación más frecuente es la de metástasis en el sistema nervioso central. El tratamiento convencional es la irradiación de todo el contenido cerebral (holocraneal), con mejoría de la sintomatología en el 50-70% de los casos.

La radiocirugía estereotáxica o la radioterapia estereotáxica fraccionada pueden ser de gran utilidad, principalmente en pacientes con buen estado funcional y con pocas (1-3) lesiones cerebrales.

La radioterapia también se utiliza para controlar adecuadamente el dolor ocasionado por las metástasis óseas o los cuadros de compresión medular (155).

1.2.4.3 MANEJO RECOMENDABLE SEGÚN LAS EVIDENCIAS ACTUALES

La evidencia acumulada tras años de estudio de la enfermedad ganglionar por melanoma nos permite clasificar a estos pacientes con un pronóstico muy diferente (Fig. 1.15).

El peor escenario corresponde a la presencia de metástasis ganglionares macroscópicas (detectadas clínica o radiológicamente) sincrónicas, es decir en el momento del diagnóstico del primario (156). Todos los autores están de acuerdo que a estos pacientes hay que realizarles linfadenectomía total completa, y su mortalidad vendrá definida por el número de ganglios afectados.

La detección clínico-radiológica de metástasis ganglionares asincrónicas exige igualmente linfadenectomía total con iguales consideraciones.

En el resto de escenarios no hay certezas y se abren opciones diversas admitidas por las diferentes guías. Si no hay enfermedad ganglionar detectable ni clínica ni radiológicamente, la mejoría de supervivencia detectando precozmente una enfermedad microscópica mediante BSGC y realizando linfadenectomía en caso de positividad de la misma, sería solo teórica, no demostrada, y afectando a un escaso 2-3% del total de pacientes estadios I-II. Es cierto que el 80% de la enfermedad ganglionar es diagnosticada y tratada precozmente mediante BSGC con baja morbilidad. Es una buena opción pero, al no demostrar beneficio en supervivencia, en las últimas versiones de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) se propone no indicar sino ofertar y discutir con el paciente la realización de la BSGC (157,158,159,160).

En la mencionada guía de la NCCN 2011 la presencia de co-morbilidades importantes o la preferencia del paciente pueden hacer factible la opción del seguimiento cercano clínico-ecográfico frente a la indicación de BSGC. Además un 3-5% del total de pacientes (20% de la enfermedad ganglionar potencial), son falsos negativos para la BSGC y originarán recurrencias tardías. Una BSGC negativa no elimina la posibilidad de recurrencia ganglionar, por tanto el seguimiento clínico-ecográfico es en cualquier caso ineludible.

El detectar una afectación microscópica del GC tiene significado pronóstico pero no beneficio demostrado, más aun la supervivencia puede ser similar tanto si realizamos linfadenectomía precoz tras BSGC positiva, como si demoramos la linfadenectomía a la espera de detección de enfermedad clínico-radiológica en el resto de la cadena (161).

La morbilidad global que se evita puede ser importante ya que más del 80% de pacientes no tendrán enfermedad adicional ganglionar (130) La NCCN en 2011 da como opción el seguimiento clínico-ecográfico estrecho ante una BSGC positiva aunque recomienda hacerlo dentro de un ensayo clínico. Habrá que esperar a que los dos ensayos en marcha ya mencionados (MSLT-II y MINITUB) aporten mayor evidencia en este debate.

De igual forma en caso de BSGC positiva el paciente debe ser informado que si el depósito es submicroscópico ($<0.1\text{mm}$), la opción más adecuada puede ser vigilancia estrecha, y si es $>0.2\text{mm}$ podremos optar por vigilancia estrecha o linfadenectomía completa (162).

Es evidente que la BSGC, tras 20 años de experiencia acumulada, es una buena técnica fundamentalmente de clasificación del melanoma. La aparición de nuevos tratamientos puede hacer de la BSGC una indicación estándar ineludible en un futuro, ya que ayudaría a determinar en que casos serían necesarios estos nuevos tratamientos.

Este hecho ya ocurre en cáncer de mama donde hay tratamiento adyuvante eficaz en caso de BSGC positiva, no así todavía en melanoma aunque existe una pujante y prometedora línea de investigación en terapia dirigida, por la presencia o no de alteraciones moleculares.

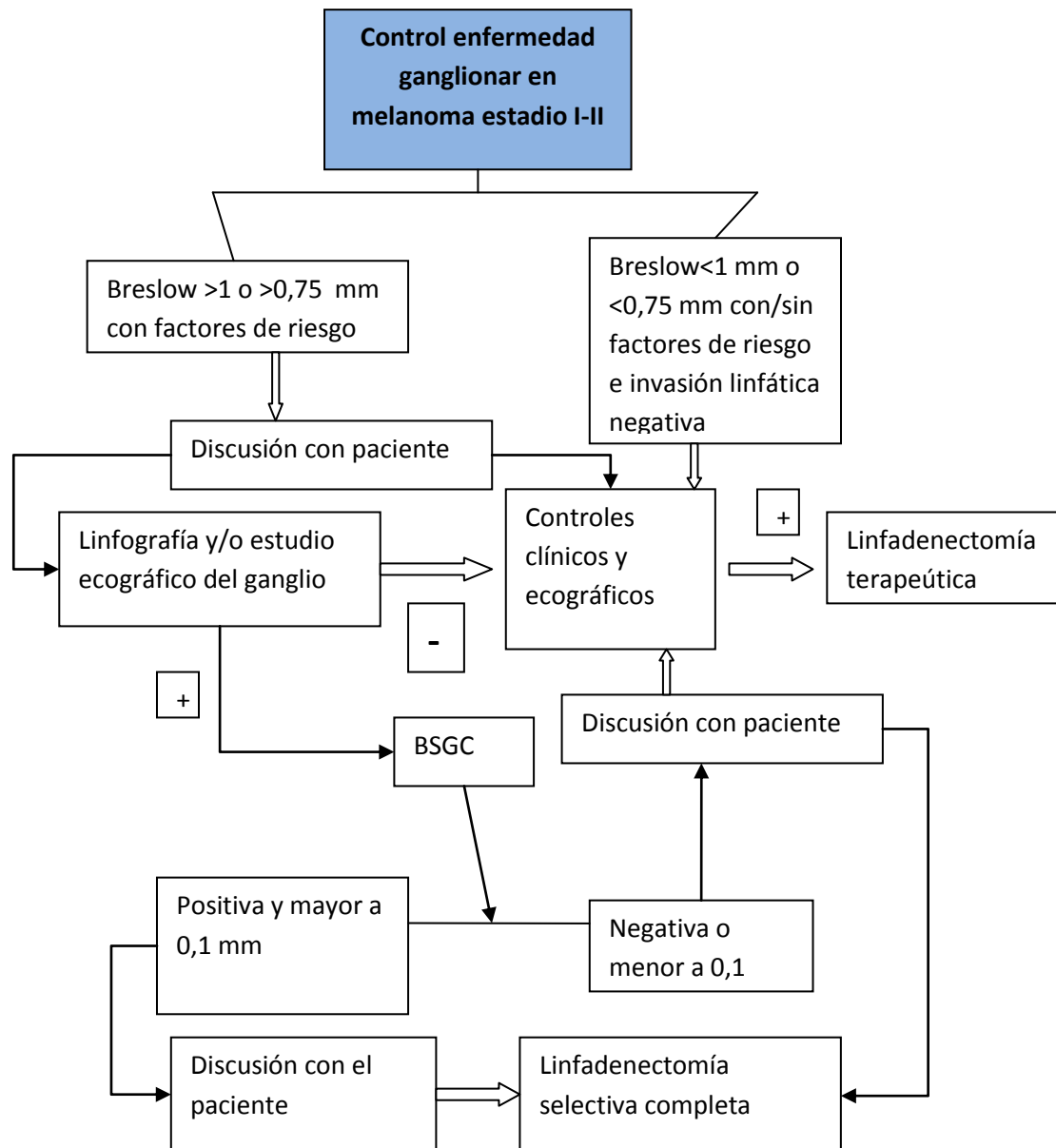


Figura 1.15: Algoritmo de manejo del melanoma (162).

2 BASES, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2 BASES, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 BASES

La BSGC está considerada el procedimiento más sensible y específico para la detección de metástasis de melanoma en los ganglios linfáticos regionales con menor morbilidad y efectos secundarios que la linfadenectomía. Está indicada en melanomas de Breslow superior a 1 mm y en melanomas entre 0,75-1 mm de Breslow que presentan factores de riesgo.

En el año 2003 la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) adopta el protocolo de procesado de la BSGC de análisis longitudinal bivalvo por niveles cada 50 micras junto con técnicas inmunohistoquímicas, en la que se obtiene un porcentaje de detección de positividad en el ganglio centinela del 34% (75).

La BSGC se realiza en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) desde el año 1998 por el grupo multidisciplinario de melanoma. Hasta el momento, no se ha realizado una evaluación de dicha técnica en la Región de Murcia. Consideramos necesario su análisis, para objetivar la estandarización del proceso y estudiar su idoneidad en la detección de metástasis ganglionares según la literatura revisada.

En el HCUVA, el procesamiento del ganglio fue corregido según las recomendaciones de la EORTC en el año 2004 realizándose un protocolo transhiliar bivalvo modificado de la EORTC. Previamente el procesamiento del mismo se realizaba de forma similar al realizado a los ganglios obtenidos de las linfadenectomías.

Por tanto, sería necesario valorar si este nuevo procesamiento del ganglio es capaz de detectar más metástasis ganglionares que el procesamiento realizado anteriormente.

Así mismo, consideramos necesario realizar un estudio de costes económicos ya que existen pocas referencias en nuestro medio para aportarnos dicha información.

2.2 HIPÓTESIS

Desde un punto de vista teórico, el procesamiento exhaustivo según el protocolo de la EORTC modificado (transhiliar bivalvo) debe obtener un mayor porcentaje de ganglios centinelas positivos frente al procesamiento realizado anteriormente.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es analizar la capacidad de detección del protocolo por niveles e inmunohistoquímica que se realiza en nuestro hospital, para el análisis del ganglio en la biopsia selectiva del ganglio centinela frente al método anterior de procesamiento.

2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una evaluación de la técnica en nuestro medio con objeto de determinar nuestros resultados y comparar los mismos con las principales series recogidas en la literatura.
- Determinar si existe relación entre el resultado de la técnica de BSGC en los pacientes atendidos en nuestro centro y otras variables con valor pronóstico establecido tanto clínicas como histológicas.
- Calcular la tasa de falsos negativos de ambos modelos de procesamiento ganglionar.
- Realizar un estudio de supervivencia para comparar si existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Queremos comprobar si al aumentar la exhaustividad del estudio del ganglio centinela se produce una mejoría en la supervivencia.

- Explorar los objetivos anteriores en 2 subgrupos de pacientes en base al principal indicador pronóstico (Índice de Breslow <1 y ≥ 1 mm).
- Explorar los objetivos anteriores en el subgrupo de pacientes con melanomas localizados en extremidades, en los que el drenaje linfático es único. Las diferencias encontradas, por tanto, podrían ser atribuidas al método de procesamiento.
- Realizar un estudio económico en nuestro medio para ver si existen diferencias notables en cuanto a coste entre ambas técnicas de procesamiento.
- Realizar alguna recomendación al grupo multidisciplinario encargado del melanoma en caso de que se obtenga algún resultado con aplicación clínica futura.

2.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un *estudio ambispectivo* donde se han consultado datos provenientes de diferentes fuentes existentes en nuestro hospital para la parte retrospectiva. No obstante, es importante resaltar que era necesario realizar un estudio de estas características, debido a que los dos métodos de procesamiento del ganglio centinela se han realizado de forma asincrónica en nuestro Hospital. No ha sido posible un estudio aleatorizado doble ciego entre ambos métodos.

Moderado número de casos, a pesar de haber abarcado 2 periodos importantes de tiempo 1998-2004 y 2007-2010, el número total de casos es de 209. Este número de casos no ha podido ser ampliado ya que el modo de procesamiento del ganglio centinela ha variado fuera de estos intervalos de tiempo.

Estudio unicéntrico, nuestro hospital se encarga del cuidado de un un área de más de 250.000 habitantes. La realización de un estudio de base hospitalaria supone por definición una falta de representatividad de la muestra utilizada. Además, el que el HCUVA sea un hospital de referencia para el tratamiento de melanoma en la Región de Murcia hace que la población de pacientes que acuda a él puedan ser los más graves. Por lo tanto, los resultados obtenidos pueden estar bajo la influencia de un sesgo de selección. Aunque la selección de los pacientes propuesta en el estudio es aleatoria, se evaluará la generalidad de los resultados obtenidos.

El *periodo de seguimiento* puede no ser suficiente para determinar si existen diferencias significativas entre el tiempo libre de enfermedad de los pacientes estudiados o entre las tasas de falsos negativos.

Pese a la existencia de estas limitaciones consideramos que los resultados obtenidos en este trabajo aportan datos de interés para la comunidad científica.

3 PACIENTES Y MÉTODOS

3 PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 AMBITO DE ESTUDIO

Temporal: Desde Enero de 1998 hasta Diciembre del año 2010. No se incluyeron pacientes durante el periodo 2005-2007. El seguimiento se realizó desde la fecha de intervención hasta la fecha de cierre del estudio (abril de 2013) o hasta la aparición de metástasis.

Poblacional y geográfico: El estudio se ha realizado en el Servicio de Dermatología del HCUVA que atiende las necesidades de asistencia sanitaria pública especializada hospitalaria de la población adscrita al área de salud I (Murcia Oeste) de la Región de Murcia (253.300 habitantes). Además, actualmente el equipo multidisciplinar del tratamiento del melanoma realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela a la población del área III (Lorca, con 171.500 habitantes), Area IV (Noroeste, con 73.200 habitantes), y Area V (Altiplano, con 62.000 habitantes). Por lo tanto, actualmente realiza la técnica a una población aproximada de 560.000 habitantes. Durante los años correspondientes a la primera serie de pacientes (1998-2004), la población de referencia ha sido todavía mayor ya que esta técnica no se realizaba en el resto de áreas de salud de la Región de Murcia por lo que este Hospital era referencia en toda la Región para este procedimiento. (Censo de la Región de Murcia)

La técnica de la BSCG se practica desde hace aproximadamente 20 años en este ámbito. En la realización de dicho procedimiento interviene un equipo multidisciplinario formado por miembros de los servicios de Dermatología, Cirugía general, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica.

Se diseñó una base de datos informatizada de los pacientes sometidos a la técnica para la recogida de datos de forma prospectiva, desde el año 2007 hasta el fin del periodo de recogida de datos de pacientes en abril de 2013 (número total 99).

Así mismo, de forma retrospectiva y del registro informatizado existente se recogieron los datos de 110 pacientes que fueron sometidos a dicha técnica durante el periodo comprendido entre 1998-2004, con objeto de comparar ambas muestras.

Se obviaron los pacientes entre 2005-2007 considerándose éste un periodo necesario para la estandarización de la técnica del análisis por niveles.

Realizamos un estudio de cohortes con un diseño observacional analítico longitudinal con carácter ambidireccional, puesto que se recogieron datos retrospectiva y prospectivamente.

Los pacientes fueron diagnosticados de melanoma mediante biopsia cutánea y se seleccionó a los pacientes sometidos a BSGC en el HCUVA desde el año 1998 hasta el 2010. La muestra a su vez se subdividió en dos series, por un lado la serie correspondiente a los años 1998-2004 y por otro lado la de la serie 2007-2010. En la primera de las series el estudio del ganglio centinela se realizaba con un procesamiento simple sin análisis por niveles y sin inmunohistoquímica, mientras que en la segunda el estudio del ganglio centinela se realizó de forma mucho más exhaustiva realizándose técnicas inmunohistoquímicas (HMB45, S100 y Melan A) junto con análisis por niveles del ganglio/s centinelas.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron sólo los pacientes que cumplieran los siguientes criterios para la realización de la BSGC:

- a. Melanomas cutáneos primarios con un índice de Breslow superior a 1 mm
- b. Melanomas con índice de Breslow entre 0,75 y 1 mm pero con ulceración, regresión, edad inferior a 40 años o invasión linfovascular (variables que han sido asociadas con una mayor probabilidad de positividad del ganglio centinela)
- c. Pacientes en los que se dispone de un seguimiento mínimo de al menos 24 meses

3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los siguientes pacientes:

- a. Melanomas en edad pediátrica, por su diferente historia natural respecto al adulto
- b. Pacientes que habían sido sometidos a la técnica pero con diagnóstico de lesión espizoide de comportamiento incierto.

3.4 TÉCNICAS REALIZADAS

En este estudio se realizaron las siguientes técnicas:

3.4.1 BIOPSIA CUTÁNEA

La biopsia de una lesión sospechosa de melanoma en el Servicio de Dermatología del HCUVA se realiza según las recomendaciones habituales (163).

Para una lesión sospechosa de melanoma se realiza una biopsia escisional ajustada con un margen de 1-3 mm con una profundidad suficiente para que la lesión no sea seccionada. La incisión se realiza de forma longitudinal al eje de las extremidades para facilitar posteriormente la ampliación de la extirpación y la realización de la BSGC si procede.

La biopsia incisional parcial de una lesión sospechosa sólo se realiza en ciertas circunstancias como la localización facial o acral, baja sospecha de melanoma o en lesiones muy amplias. Se realiza, en este último caso, la biopsia de la zona más atípica clínica o dermatoscópicamente para realizar un estadiaje provisional y planificar el tratamiento.

3.4.2 TÉCNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

Todos los pacientes de ambos grupos fueron sometidos a la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela por el equipo multidisciplinario encargado de la misma.

3.4.2.1 GAMMAGRAFÍA PREVIA

En los casos en los que se preveía debido a la localización la posibilidad de varios drenajes linfáticos (fundamentalmente en tumores de cabeza y cuello, así como zona media del tronco), el proceso comenzaba con la realización de una gammagrafía previa para orientar el acto quirúrgico (Fig. 3.1).



Figura 3.1: Realización de la gammagrafía previa

Se utilizó un radiotrazador con una partícula coloidal (Lymphoscint®, Amesham, Saluggia, Italia) de 50-100 nm marcada con tecnecio 99 metaestable. Se inyectó 1 μCi (37 MBq) en 1 ml repartido en 4 inyecciones intradérmicas, de 250 μCi cada una, alrededor de la lesión o de la cicatriz de exéresis en el caso de

extirpación previa, siempre que se hubiese reconstruido mediante sutura directa, sin colgajos ni injertos.



Figura 3.2: Inyección del contraste en la cicatriz del melanoma

El trazador se inyectó entre 2 y 4 h antes de la cirugía (Fig. 3.2) y, tras la inyección bajo gammacámara, se realizó un estudio secuencial dinámico durante 5 min obteniendo 1 imagen cada 10 s. Inmediatamente después se hizo un registro estático en la misma proyección durante 180 s, con matriz de 256×256 . Se consideró que la localización gammagráfica era adecuada si mostraba 1 o más

drenajes con 1 o más ganglios definidos y persistentes, considerando ganglio o ganglios centinelas a los primeros que aparecían y se mantenían en el tiempo, procediendo a su localización y marcaje topográfico. Si no era así se realizaba un registro tardío a la hora, o incluso un segundo registro tardío a las 2 h.

3.4.2.2 TECNICA INTRAOPERATORIA

En los casos con una localización gammagráfica adecuada se realizó la biopsia selectiva del ganglio o los ganglios centinelas en el quirófano, con la ayuda de la imagen de la linfoescintografía previa y con una sonda de captación gamma portátil (Fig 3.3). Se utilizaron pinzas atraumáticas (pinzas de Babcock) y uso cuidadoso de diatermia en la hemostasia con objeto de minimizar el daño al ganglio (Fig 3.4).



Figura 3.3: Comprobación con la gammacámara del ganglio centinela.



Figura 3.4: Disección del ganglio centinela.

En cuanto a la lesión primaria, en la misma intervención se ampliaron los márgenes en relación con el índice de Breslow (< 1 mm: margen de 1 cm; > 1mm margen de 2 cm), con reconstrucción mediante sutura primaria, colgajo o injerto según el defecto y la zona anatómica considerada.

3.4.2.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

El ganglio centinela llegaba al laboratorio de dermatopatología fresco, sin fijar, rodeado de tejido adiposo. En ocasiones llegaba más de un ganglio centinela, por la imposibilidad de distinguirlo intraoperatoriamente. En este segundo caso se analizaban todos los ganglios recibidos. Se procedía a la descripción macroscópica del ganglio, midiendo la longitud, espesor y anchura del mismo en milímetros y, posteriormente se realizaba su procesado. Después de fijación en formol de las piezas quirúrgicas durante al menos veinticuatro horas e inclusión en parafina, se procedía al tallado del ganglio utilizando un procesamiento transhiliar bivalvo, es decir, el ganglio se cortaba longitudinalmente en su eje mayor a partir de la zona hiliar (Fig 3.5).

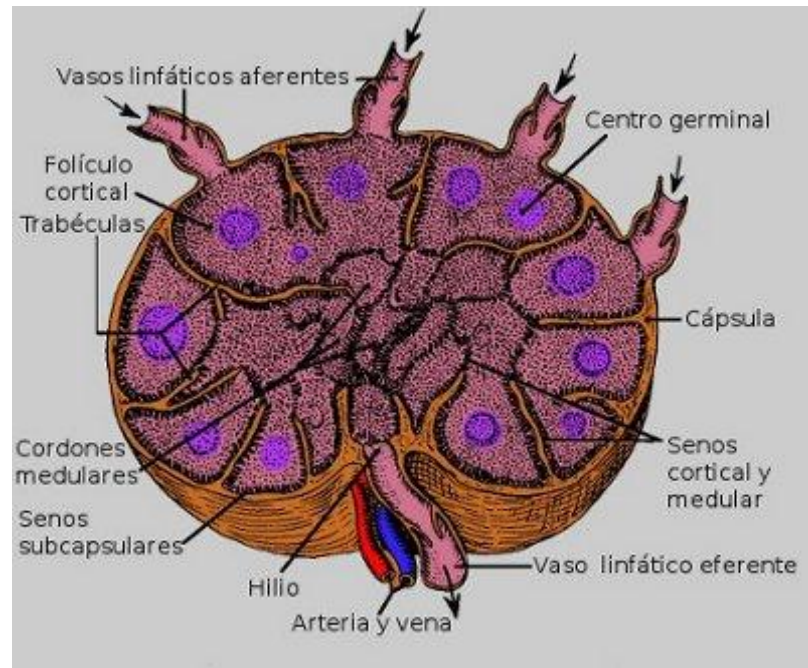


Figura 3.5: Anatomía del corte transhiliar del ganglio centinela

- ✓ **Serie 1998-2004:** al bloque resultante se le realizó una única sección de la línea media del ganglio, procesándose con la técnica de hematoxilina eosina sin utilizar inmunohistoquímica (procesamiento similar al realizado con los ganglios obtenidos de la linfadenectomía).
- ✓ **Serie 2007-2010:** se utilizó el método de EORTC modificado adecuado a las características de nuestro centro. El/los ganglios centinelas fueron fijados en formol durante al menos 24 horas, posteriormente para la inclusión en parafina se realizaron secciones de 2 mm utilizando una pinza especial. Se obtuvieron cinco secciones consecutivas de 5 micras para su estudio histológico con hematoxilina/eosina (2 secciones) e inmunohistoquímica con los anticuerpos S100, HMB45 y Melan A. Este primer nivel era considerado como el nivel 0 (Fig 3.6).

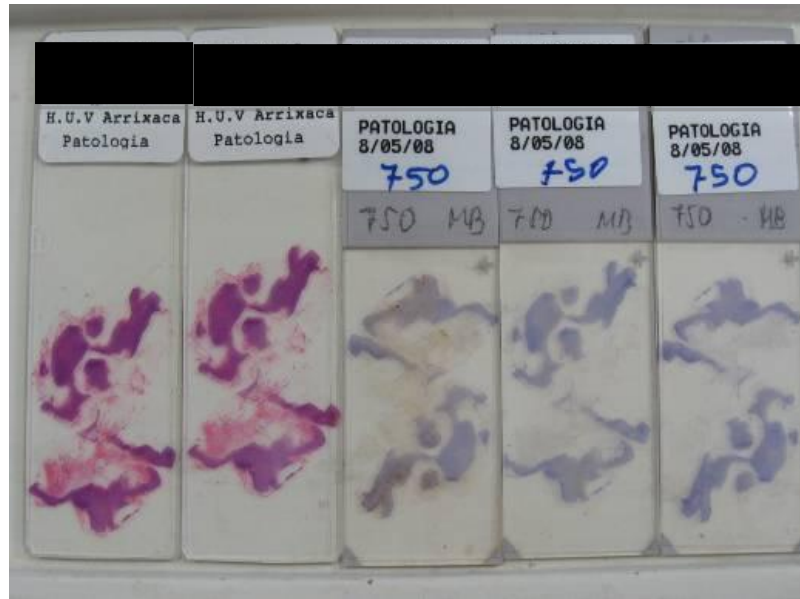


Figura 3.6: Tinciones realizadas a cada uno de los niveles del ganglio.

A continuación, se desbastaban 250 micras del ganglio y se repetía el estudio histológico e inmunohistoquímico anterior con cinco nuevas secciones consecutivas. Este estudio por niveles se realizaba cada 250 micras hasta agotar el ganglio. Puesto que un ganglio medio tiene un diámetro de unos 4 mm se obtuvieron una media de 9 niveles (una vez cortado el ganglio de forma bivalva y procesado en 1 cajetilla), a cada uno de estos niveles se les practicaba Hematoxilina/eosina (HE), Melan A, S 100 y HMB45 por lo que se obtuvieron una media de 45 laminillas y 9 niveles (0, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750 y 2000) que debían ser evaluadas por el patólogo (Fig 3.7).

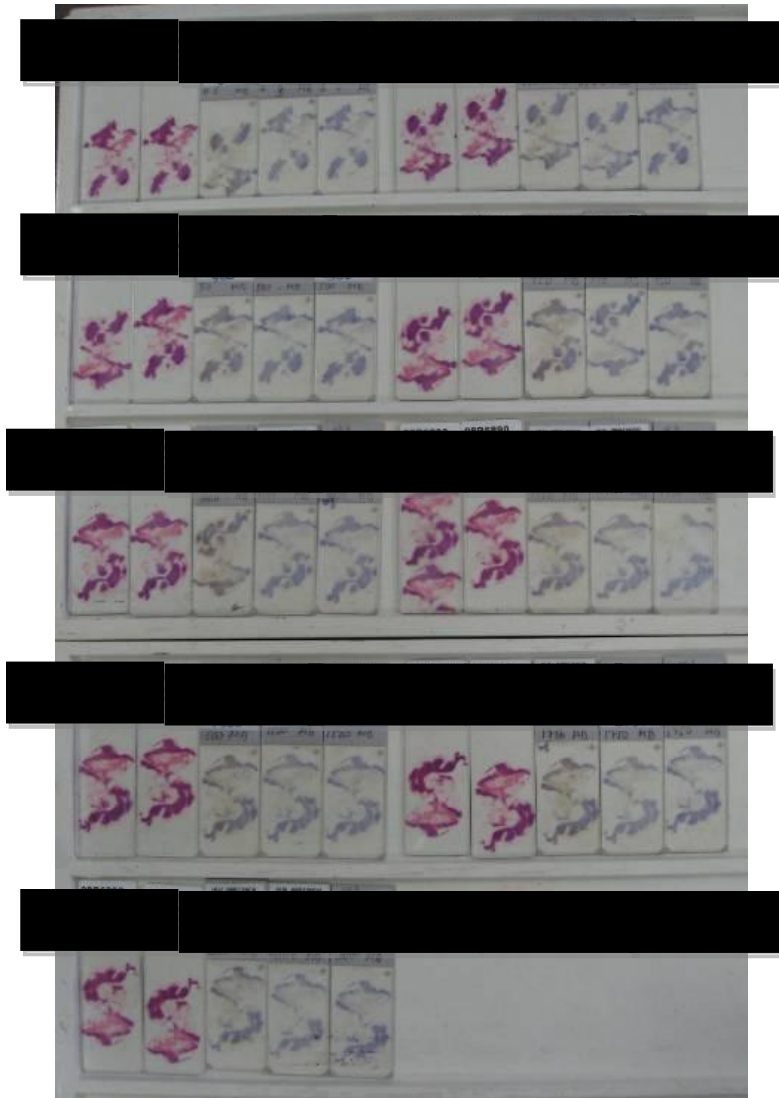


Figura 3.7: Número total de laminillas por ganglio centinela preparadas para ser examinadas por el patólogo

✓ **Técnicas inmunohistoquímicas realizadas sobre cortes parafinados:**

Empleamos el método de Estreptavidina-Biotina con fosfatasa alcalina y distintos anticuerpos monoclonales suministrados por la casa Master-Diagnóstica España.

Utilizamos los siguientes reactivos:

- Solución Buffer. TBS (Tris Buffer salino) 0,05 M a un PH de 7,4
- Tween 20 al 0,2% (Merk, Alemania)
- Antisuero primario. Inmunoglobulinas de ratón (Master Diagnóstica E.)

- Estreptavidina-fosfatasa alcalina
- Sustrato cromogénico con Levamisol (fast red tr salt)
- Hematoxilina de Mayer
- Medio de montaje Acuatex 8562 (Merck, Alemania)

Seguimos la siguiente técnica:

- Secciones del bloque de parafina de 4 micras de grosor que montamos sobre portaobjetos y dejamos secar en estufa a 37°.
- Desparafinar en dos baños de xileno de 10 minutos de duración cada baño, seguido de un nuevo baño de xileno para limpiar y dos baños en alcohol absoluto con el fin de retirar el exceso de xileno.
- Hidratación progresiva con dos baños de alcohol absoluto, un baño con alcohol de 95%, uno de 70%, uno de 50% y dos baños con agua destilada.
- Desenmascaramiento antigénico en olla exprés durante dos minutos a la máxima potencia
- Lavado con TBS. Tres lavados de tres minutos de duración cada uno. Secado de los portaobjetos
- Incubar con suero normal de cabra en cámara de incubación con atmósfera húmeda durante 20 minutos a temperatura ambiente.
- Retirar el exceso de suero sin lavar y secar
- Incubar con el antisuero primario durante 16 horas a 4°C en cámara húmeda.
- Lavar tres veces en TBS durante tres minutos cada vez.
- Incubar con el anticuerpo secundario biotinilado antiratón y anticonejo durante treinta minutos a la temperatura ambiente en cámara húmeda y absorción con suero de rata.
- Lavar tres veces en TBS durante tres minutos cada vez y secar
- Aplicar el conjugado de estreptavidina-fosfatasa alcalina (Master Diagnóstica España) durante treinta minutos en cámara húmeda y a temperatura ambiente.
- Lavar tres veces en TBS durante tres minutos cada vez y secar
- Aplicar el sustrato cromogénico (FAST RED TR SALT. Biogenex, USA) hasta observar bajo control microscópico la tinción deseada.
- Lavar con agua durante 5 minutos
- Contrastar con Hematoxilina de Mayer
- Lavar con agua corriente y a continuación con agua destilada

-Las preparaciones aún húmedas se montan con medio acuoso Auatex (Merck 8562).

Empleamos los siguientes anticuerpos monoclonales:

- HMB 45
- Proteína S100
- Melan-A

3.5 RECOGIDA DE DATOS. VARIABLES A ESTUDIO

3.5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad en el momento del diagnóstico: La variable edad se recogió de forma continua y se distribuyó en seis grupos: inferior o igual a 30 años, de 31 a 40 años, de 41 a 50 años, de 51 a 60 años, de 61 a 70 años y mayores de 70 años.
- Sexo

3.5.2 VARIABLES HISTOLÓGICAS

Las características histopatológicas se han extraído de los informes anatomopatológicos de la extirpación del melanoma.

Los datos recogidos son:

- **Tipo histológico:** Se distinguen los siguientes tipos histológicos:
 - Melanoma de extensión superficial (MES)
 - Melanoma nodular (MN)
 - Melanoma lentiginoso acral (MLA)
 - Lentigo maligno melanoma (LMM)
- **Índice de Breslow:** El índice de Breslow es la medida del espesor de infiltración tumoral que se mide en sentido vertical, perpendicularmente a la superficie cutánea, desde el estrato granuloso de la epidermis hasta la parte más profunda de invasión, mediante un micrómetro ocular (Olympus BX50) (163).

La medición ha obviado las áreas de infiltración a partir de los anejos. Si la lesión está ulcerada, el espesor se mide verticalmente desde la superficie de la úlcera hasta el punto más profundo de infiltración.

De cara al análisis estadístico esta variable se ha expresado como variable continua y en forma categórica, siendo las categorías las indicadas en el sistema de estadiaje de la AJCC: $\leq 1,0$ mm, 1,01-2,0 mm, 2,01-4,0 mm, $> 4,0$ mm.

- **Nivel de Clark:** El nivel de invasión de Clark se establece en función de la profundidad de la invasión del tumor hacia las diferentes capas de la piel (Fig 3.8).

Se han determinado los 5 niveles según su descripción original (163), es decir:
 Nivel I. Melanoma "in situ", donde todas las células tumorales se encuentran por encima de la membrana basal, en la epidermis.

Nivel II. Invasión de la dermis papilar por células aisladas o pequeños nidos celulares, sin expandirla.

Nivel III. El tumor ocupa la interfase entre la dermis papilar y reticular media.

Nivel IV. Infiltración franca de la dermis reticular profunda.

Nivel V. Infiltración del tejido celular subcutáneo.

Por lo tanto, se ha tratado como variable ordinal distribuida en los 5 niveles antes mencionados.

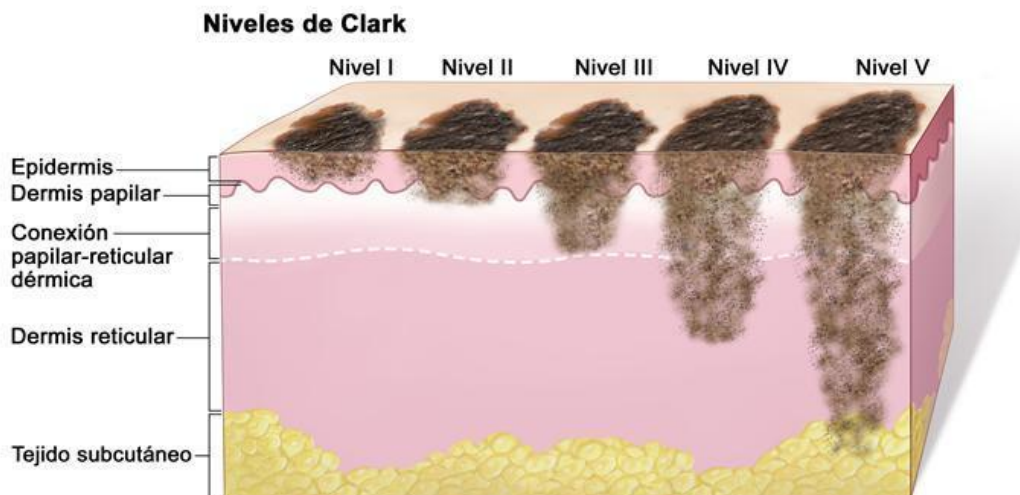


Figura 3.8. Representación esquemática de los niveles de Clark.

- **Ulceración:** La ulceración se define como la ausencia de epidermis intacta sobre una porción del melanoma primario, basado en el examen microscópico de secciones histológicas.

Los criterios aplicados en este estudio para definir la presencia de ulceración son los mismos que los utilizados por Spatz y colaboradores con la combinación de las siguientes características (165):

1- Defecto epidérmico de todo su espesor, incluyendo la ausencia del estrato córneo y de la capa basal.

2- Evidencia de respuesta del huésped, es decir, depósito de fibrina, neutrófilos.

3- Adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante.

De esta manera se discrimina entre la ulceración debida a propiedades biológicas intrínsecas del tumor o a causas artefactuales o extrínsecas (trauma, rascado, etc).

Se ha considerado como variable dicotómica según exista o no ulceración (de cualquier medida) en la tumoración.

- **Regresión:** Se considera como presencia de signos de regresión la desaparición de parte de la masa tumoral y/o la presencia de áreas de fibrosis en sustitución de las células neoplásicas desaparecidas (164).

Se ha considerado como variable dicotómica según se detecta presencia o ausencia de regresión.

- **Número de mitosis por mm²:** Se realiza el contaje del número de mitosis por mm², teniendo en cuenta que un milímetro cuadrado comprende, aproximadamente, 10 campos de gran aumento (x400). Este dato se recogía en las áreas con mayor número de mitosis del tumor (165). Se realizaron 2 categorías; <10 mitosis/10 Campos de Gran Aumento (CGA) (bajo índice mitótico) y >10 mitosis/10CGA (alto índice mitótico)
- **Existencia de restos de melanoma en la ampliación de la lesión primaria:** La ampliación de la lesión se realizaba en el mismo acto quirúrgico de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Se ha considerado como variable dicotómica según existieran o no restos del melanoma en la pieza de la ampliación

- **Localización anatómica del tumor:** se dividió en tres grupos: cabeza y cuello, tronco y extremidades.

3.5.3 VARIABLES DE LA TECNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

Tras el estudio anatomopatológico del ganglio centinela según los diferentes protocolos de las series 1 y 2, se obtuvieron los datos correspondientes a ganglio centinela negativo, células aisladas, micrometástasis y macrometástasis, así como el número de ganglios extirpados. Se realizó esta diferenciación en analogía a la descripción de metástasis ganglionar en el cáncer de mama:

- **Células tumorales aisladas:** agregados de células neoplásicas en una extensión menor a 0,2 mm de diámetro

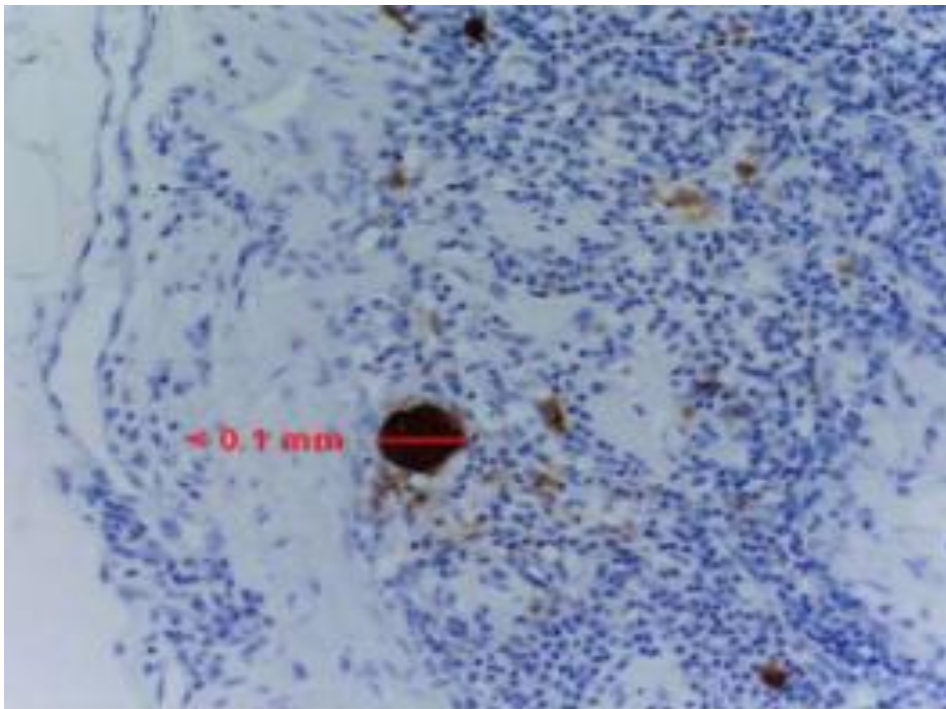


Figura 3.9: Células tumorales aisladas (agregado menor a 0,1 mm de diámetro). Tinción S100. Fuente: Van Akkooi 2009

- **Micrometástasis** agregados de células neoplásicas en extensión entre 0,2 y 2 mm de diámetro.

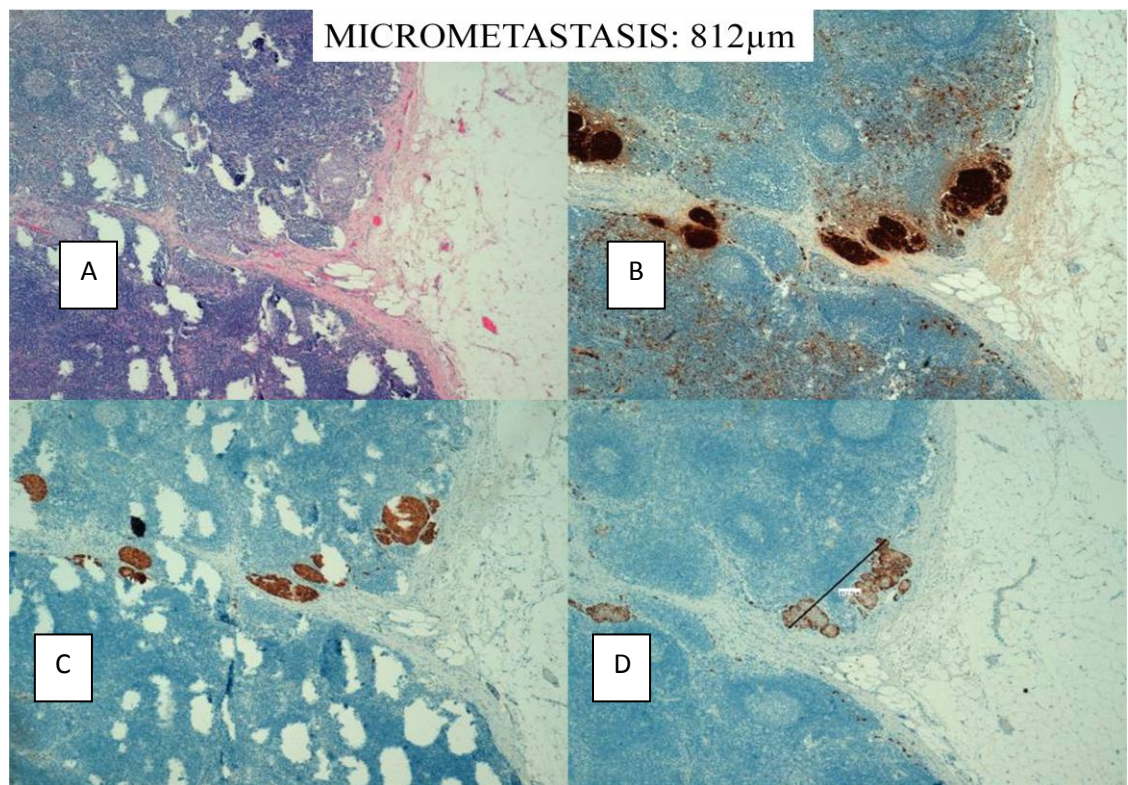


Figura 3.10: Micrometastasis del melanoma. 812 micras. A: HE; B: S100; C: Melan A; D:HMB45. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. HCUVA

- **Macrometástasis:** agregados de células neoplásicas en extensión mayor a 2 mm de diámetro

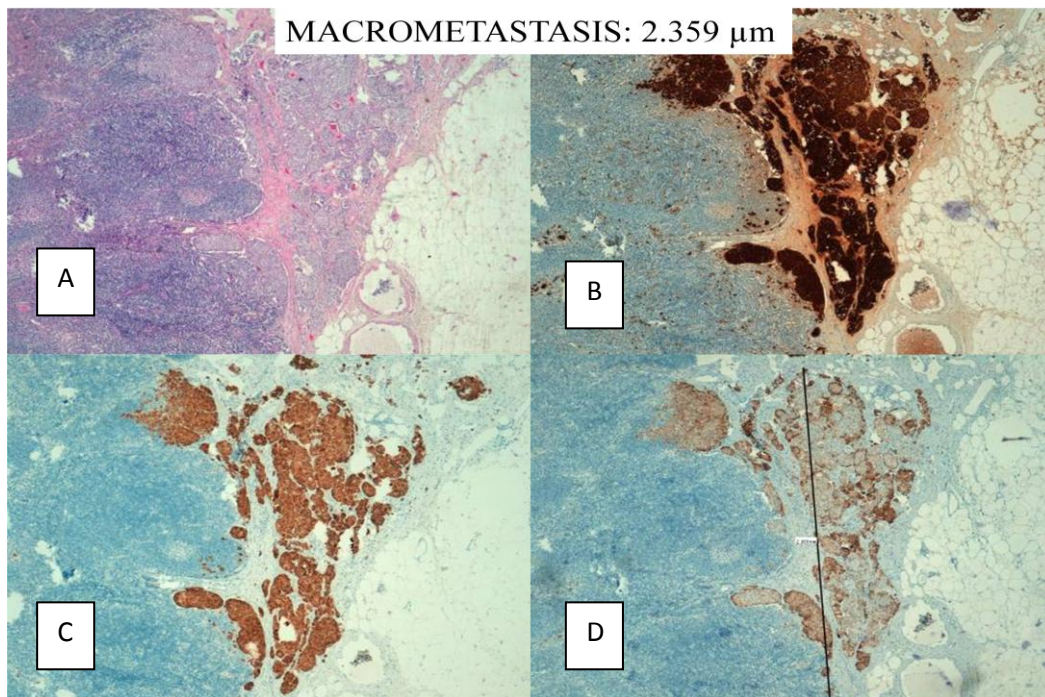


Figura 3.11: Macrometastasis del melanoma. 2.359 micras. A: HE; B: S100; C: Melan A; D: HMB45. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. HCUVA

3.5.4 VARIABLES DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE

- Linfadenectomía: se recogieron los pacientes que fueron sometidos a linfadenectomía tras obtener un ganglio centinela positivo. Esta variable se recogió como variable dicotómica SI/NO.
- Tratamiento con interferón alfa: se recogieron los pacientes que recibieron tratamiento con interferón a altas dosis en el Servicio de Oncología.

3.5.5 VARIABLES DEL PERIODO DE SEGUIMIENTO

- **PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO:** se diseñó un protocolo de seguimiento de los pacientes de la parte prospectiva del estudio correspondientes a la serie 2 (2007-2010).

Los pacientes en estadio Ib hasta III eran sometidos a revisiones por parte del Servicio de Dermatología con la siguiente frecuencia:

Primer y segundo año: revisiones cada 3 meses

Tercer y cuarto año: revisiones cada 6 meses

Quinto año y sucesivos: revisiones anuales

En ellas se evaluaba el estado de la cicatriz, se palpaban los territorios ganglionares buscando adenopatías y se descartaban lesiones cutáneas sugestivas de metástasis o un segundo melanoma.

Las pruebas realizadas incluían un TAC toraco-abdomino-pélvico inicial. En el caso de que el melanoma estuviera situado en cabeza o cuello se realizaba también cervical.

Se realizaba además una analítica general incluyendo valores de lactato deshidrogenasa, una radiografía de tórax, ecografía del territorio ganglionar locoregional correspondiente y ecografía abdominal que incluía pelvis y retroperitoneo cada 6 meses.

Los pacientes en estadios más avanzados del melanoma (III-IV) eran sometidos a revisiones conjuntas por parte del servicio de Dermatología y Oncología bajo la siguiente frecuencia:

Primer, segundo y tercer año: revisiones cada 3 meses

Cuarto y quinto años: revisiones cada 6 meses

Quinto año y sucesivos: revisiones anuales

Las exploraciones complementarias eran realizadas por el Servicio de Oncología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca o de otros hospitales de referencia, así como el tratamiento con interferón a altas dosis que se ofrecía a los pacientes con ganglio centinela positivo, y quimioterapia en el caso en que fuera necesario.

En la serie 1, los datos de seguimiento se obtuvieron de la revisión de historias clínicas de los pacientes, fundamentalmente del Servicio de Oncología, de la historia clínica en formato digital (Agora plus) y en los casos en los que ha sido necesario, de la entrevista telefónica a los pacientes y/o familiares.

- **VARIABLES DEL PERIODO DE SEGUIMIENTO:**

- Periodo libre de enfermedad: corresponde al tiempo transcurrido entre la fecha en que se realizó el tratamiento quirúrgico definitivo del melanoma, y el diagnóstico de la primera recidiva. Para calcularlo fueron necesarias obtener ,por tanto, ambas fechas:
 - Fecha de la ampliación y BSGC (realizadas en el mismo acto quirúrgico)
 - Fecha de recidiva de la enfermedad (aparición de la primera metástasis del paciente).
- Recidivas: se clasificaron en:
 - Recidivas locales
 - Recidivas linfáticas regionales

-
- Recidivas linfáticas a distancia
 - Recidivas subcutáneas a distancia
 - Recidivas sistémicas
- Supervivencia global: se define la supervivencia global como el tiempo transcurrido desde la realización del tratamiento quirúrgico del melanoma hasta la fecha de fallecimiento debido al melanoma del paciente en caso de que ocurriera. Se recogieron, así mismo, los pacientes que fallecieron por otras causas independientes al melanoma.

3.6 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una primera valoración de la distribución de las variables demográficas, histológicas, clínicas y del seguimiento para determinar si existían diferencias entre las dos series de pacientes estudiadas. Para ello se emplearon los test estadísticos habituales: **test de χ^2** y **exacto de Fisher** para variables categóricas y **test de Mann-Whitney** para variables continuas.

Así mismo se exploró la asociación entre el resultado de la biopsia de ganglio centinela (detección o no de células de melanoma en el ganglio) y las variables recogidas mediante estos mismos test estadísticos. Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariable mediante un modelo de regresión logística no condicional, donde se incluyeron aquellas variables identificadas como factores asociados en el análisis univariante.

El análisis de supervivencia para determinar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global de los casos en función de la serie estudiada o del resultado de la biopsia de ganglio centinela se realizó empleando las curvas de Kaplan-Meier y el test de log-rank. Para todos los test estadísticos se consideró el valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó empleando el paquete estadístico **SPSS statistical program, version 10.0** (SPSS Inc., Chicago, IL).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Desde el año 1998 en el que comenzó a realizarse la técnica hasta finales del 2011 se han realizado 465 procedimientos de biopsia selectiva de ganglio centinela en el HCUVA.

Del total de pacientes se extrajo un primer grupo de 110 en los que la técnica se realizó en el periodo comprendido entre 1998-2004 , y un segundo grupo en el que se incluyeron 102 pacientes que fueron remitidos desde el año 2007 hasta el final de 2010. Se excluyeron de este grupo 3 pacientes en total; dos de ellos, que fueron sometidos a la técnica pero con diagnóstico de lesión spizoide y un paciente que era menor de 18 años.

El estudio se realizó finalmente sobre un total de 209 pacientes, 110 del primer periodo descrito y 99 del segundo periodo.

A continuación se describen las características clínicas e histológicas de ambas muestras.

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN DE AMBAS SERIES

Las series obtenidas son muy uniformes en todas las variables recogidas (ver tabla 4.1), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las mismas.

VARIABLES		Serie 1 1998-2004	Serie 2 2007-2010	Valor p
Edad (Mediana años)		52	54	0,20
Índice de Breslow (Mediana mm)		1,320	1,00	0,363
Sexo	Hombre	51 (46,4%)	41(41,41%)	0,489
	Mujer	59(53,6%)	58(58,58%)	
Localización anatómica	Extremidades	58(52,72%)	42(42,85%)	0,360
	Tronco	45(40,90%)	49(50%)	

VARIABLES		Serie 1 1998-2004	Serie 2 2007-2010	Valor p
	Cabeza y cuello	7(6,36%)	7(7,15%)	
Histología	MES	82(74,54%)	74(77,08%)	0,190
	MN	20(18,18%)	15(15,62%)	
	LMM	4(3,63%)	0	
	MLA	4(3,63%)	7(7,29%)	
Niveles de Clark	II	19(17,75%)	21(24,70%)	0,607
	III	55(51,40%)	39(45,88%)	
	IV	27(25,23%)	22(25,88%)	
	V	6(5,60%)	3(3,53%)	
Ulceración	Ausente	63(75,90%)	55(76,38%)	1,00
	Presente	20(24,09%)	17(23,28%)	
Regresión	Ausente	54(65,85%)	53(80,30%)	0,065
	Presente	28(34,14%)	14(19,60%)	
Número de mitosis	<10 mitosis/10CGA	19	43	1,00
	>10 mitosis/10CGA	2	5	
Resultado del ganglio	Negativo	97(88,18%)	79(79,79%)	0,170
	Positivo	13(11,82%)	20(20,20%)	0,170
	-Células aisladas	2(1,81%)	4(4,04%)	
	-Micrometástasis	5(4,54%)	3(3,03%)	
	-Macrometástasis	6(5,45%)	13(13,13%)	
Número de ganglios extirpados	1	69(62,72%)	51(51,51%)	0,238
	2	22(20%)	28(28,28%)	
	≥3	19(17,27%)	20(20,20%)	
Tratamiento con interferón α-2b	Ausente	94(91,26%)	82(84,53%)	0,191
	Presente	9(8,73%)	15(15,46%)	
Linfadenectomía	Ausente	97	80	0,242
	Presente	13	18	
Recidivas	Ausente	89(80,90%)	82(82,82%)	0,713
	Presente	21(19,09%)	17(17,17%)	
	-Locoregional	7(6,36%)	7(7,07%)	
	-Linfática regional	5(4,54%)	5(5,05%)	
	-Linfática distante	0	1(1,01%)	

VARIABLES		Serie 1 1998-2004	Serie 2 2007-2010	Valor p
	-Subcutánea distante	3(2,72%)	2(2,02%)	
	-Visceral	6(5,45%)	2(2,02%)	

Tabla 4.1. Principales características clinicopatológicas, de tratamiento y seguimiento de ambas series.

Ambas series presentan una mediana de edad similar (52 años en la serie 1 y 54 años en la 2) y un mediana de Breslow semejante (1,320 frente a 1 mm). Destaca en ambas series, un ligero predominio del sexo femenino.

Aunque no ha alcanzado significación estadística en la serie 1 la localización predominante han sido las extremidades mientras que en la serie 2 ha sido el tronco.

En ambas series el tipo histológico predominante ha sido el melanoma de extensión superficial seguido del nodular. Así mismo, el nivel III de Clark ha sido el más frecuente en ambas.

Es reseñable el hecho de que el número de mitosis no estaba recogido en la mayor parte de informes de anatomía patológica (sólo en 19,09% en la serie 1 y en 48,48% en la serie 2). Además, mayoritariamente ha sido recogido en número de mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA), en lugar de por mm². Se considera bajo índice mitótico cuando ha sido <10 mitosis/10CGA y alto índice mitótico si ha sido >10 mitosis/10CGA. Quizás, por ello, este dato tampoco tuvo significación estadística.

También ocurre lo mismo con la ulceración de la que sólo se disponen de datos en el 75,45% de los casos de la serie 1 y en el 72,72% de los casos de la serie 2. En lo referente a la regresión se disponen del 74,54% de datos de la serie 1 y del 67,67% de la serie 2.

En cuanto al resultado del ganglio, la serie 1 obtiene un porcentaje de detección de positividad del 11,82% mientras que la serie 2 obtiene un 20% de positividad. Aunque sin encontrar relevancia estadística, en la serie 2 se ha demostrado aumento en la capacidad de detección.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras estratificar por el tipo de resultado positivo, aunque también debemos destacar que la serie 2 tiene un mayor porcentaje de detección de macrometástasis (13,13% frente a 5,45%) y de células aisladas (4% frente a 1,81%).

Con respecto al número de ganglios, se obtiene una media de 1,63 ganglios aislados en la serie 1 frente a 1,96 de la serie 2 (tabla 4.2). No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre ambas series, sin embargo y para el cálculo del estudio económico, redondearemos la cifra en 1,5 ganglios en la serie 1 y en 2 ganglios en la serie 2.

Número de ganglios extirpados	Serie 1	Serie 2
Media	1,63	1,96
Mediana	1,00	1,00
Desviación típica	0,98	1,46

Tabla 4.2. Número de ganglios extirpados. Media, mediana y desviación típica

4.2 ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DEL TUMOR PRIMARIO CON RESPECTO A LA POSITIVIDAD DEL GANGLIO CENTINELA

4.2.1 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN UNIVARIANTE

Al realizar un análisis estadístico univariado incluyendo las variables clínicas e histológicas de todos los casos estudiados con respecto a la positividad del ganglio centinela, se encuentra asociación estadísticamente significativa con las siguientes variables: el índice de Breslow, la ulceración y los niveles de Clark (tabla 4.3).

VARIABLES		Ganglio - n=176	Ganglio + n=33	Valor p
Sexo	Hombre	78 (84,78%)	14(15,22%)	0,841
	Mujer	98(83,76%)	19(16,24%)	
Localización anatómica	Extremidades	82(46,59%)	18(56,25%)	0,596
	Tronco	82(46,59%)	12(37,5%)	
	Cabeza y cuello	12(6,81%)	2(6,25 %)	
Histología	MES	137(87,82%)	19(12,17%)	0,183
	MN	26(74,28%)	9(25,71%)	
	LMM	4(100%)	0(0%)	
	MLA	8(72,72%)	3(27,27%)	
Niveles de Clark	II	40(100%)	0(0%)	<0,05
	III	83(88,29%)	11(11,70%)	
	IV	34(69,38%)	15(30,61%)	
	V	5(55,55%)	4(44,44%)	
Ulceración	Ausente	106(89,83%)	12(10,16%)	<0,05
	Presente	23(62,16%)	14(37,83%)	
Regresión	Ausente	88(82,24%)	19(17,75%)	0,411
	Presente	36(87,80%)	5(12,19%)	
Nº de ganglios	1	101(84,87%)	19(15,96%)	0,802
	2	41(82%)	9(18%)	
	>3	34(87,17%)	5(12,82%)	
Número de mitosis	<10 mitosis/10CGA	47(75,80%)	15(24,19%)	0,286
	>10 mitosis/10CGA	4(57,14%)	3(42,85%)	
Indice de Breslow	<1 mm	90(97,82%)	2(2,18%)	<0,05
	1-2	41(85,41%)	7(14,59%)	
	2-4 mm	33(67,34%)	16(32,66%)	
	>4 mm	12(60%)	8(40%)	

Tabla 4.3. Estudio de asociación univariante. En negrita las variables estadísticamente significativas

4.2.2 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN MULTIVARIANTE

Al realizar un modelo de regresión logística para ganglio centinela positivo con objeto de estudiar los factores de riesgo asociados a GC + sólo el índice de Breslow fue estadísticamente significativo con una odds ratio de 1,64 y un intervalo de confianza del 95% de (1,29-2,11). La variable ulceración queda al límite de la significación estadística (tabla 4.4).

Factor	Odds Ratio (95% Intervalo de Confianza)	Valor p
Índice de Breslow (mm)	1,64(1,29-2,11)	<0,01
Ulceración		
-Ausencia	1 [Referencia]	
-Presencia	2,76(1,02-7,45)	0,046

Tabla 4.4. Estudio multivariante. Análisis de las variables asociadas con un resultado positivo de la BSGC. En negrita la variable estadísticamente significativa

4.3 CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS CON RESPECTO AL RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA POSITIVO

4.3.1 DESARROLLO DE METÁSTASIS

En la serie 1 el porcentaje de pacientes que desarrollaron metástasis tras obtener un ganglio centinela positivo fue del 30,76% mientras que en la serie 2 fue del 55%.

En el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo, desarrollaron metástasis el 17,52% en la serie 1 y el 7,59% de la serie 2 (tabla 4.5).

Metástasis	Serie 1		Serie 2	
	Ganglio Negativo	Ganglio Positivo	Ganglio Negativo	Ganglio Positivo
Si	17(17,52%)	4(30,76%)	6(7,59%)	11(55%)
No	80(82,47%)	9(69,23%)	73(92,40%)	9(45%)
Total	97	13	79	20

Tabla 4.5. Porcentaje de desarrollo de metástasis de ambas series

4.3.2 CALCULO DE FALSOS NEGATIVOS

Para el cálculo de la tasa de falsos negativos hemos igualado el periodo de seguimiento de la serie 1 al periodo máximo de seguimiento de la serie 2, que corresponde a 70 meses. De esta manera no se consideró un caso de metástasis locorregional, dos casos de nódulos linfáticos regionales y dos de metástasis viscerales, que se detectaron posteriormente (Fig. 4.1).

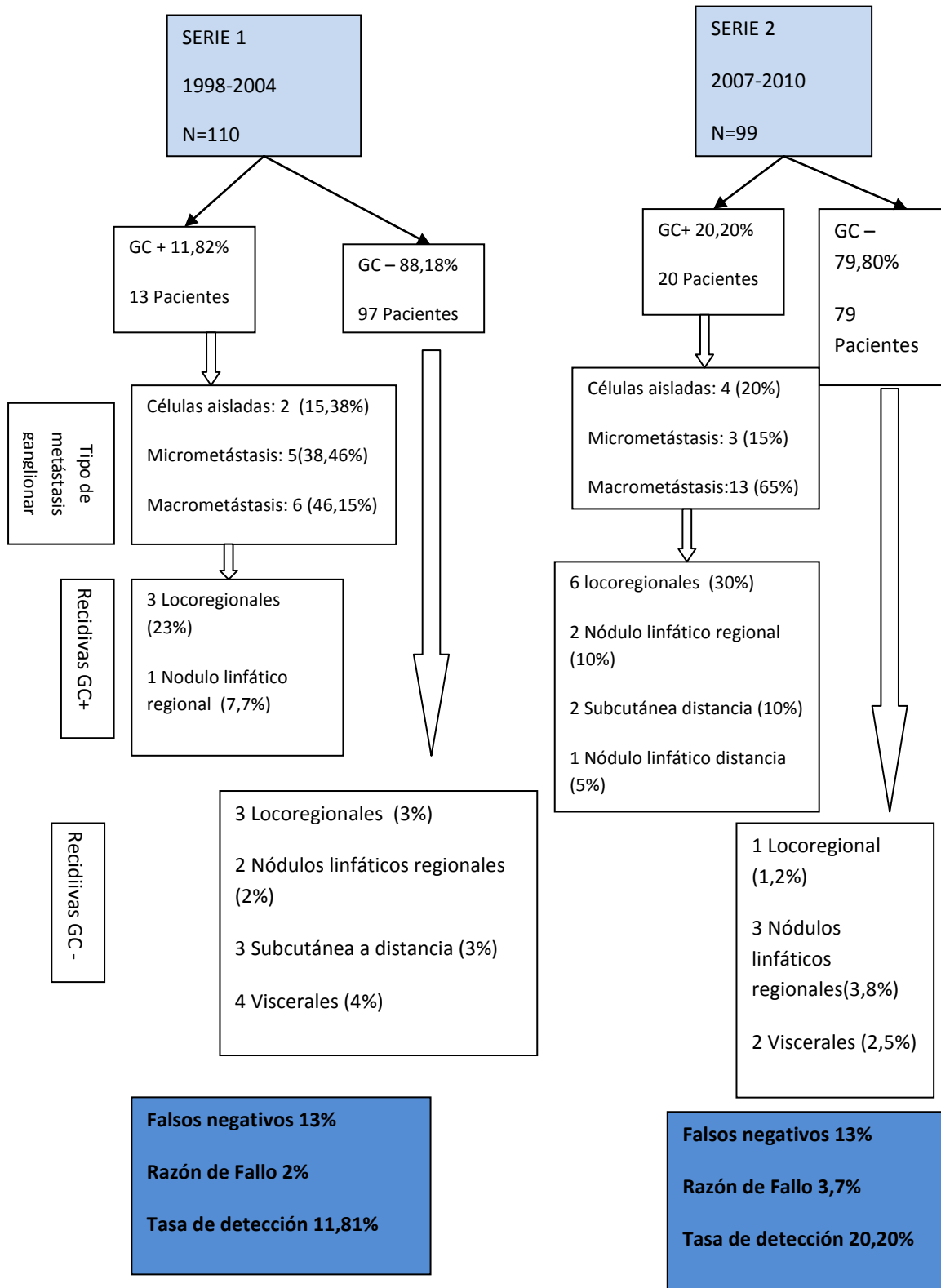


Figura 4.1. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento del total de pacientes. Cálculo de falsos negativos y razón de fallo de ambos grupos.

Para determinar la tasa de falsos negativos se divide el número de recidivas ganglionares locorregionales entre la suma de dichas recidivas y el número de pacientes con ganglio centinela positivo.

La razón o tasa de fallo se calcula dividiendo el número de recidivas ganglionares locorregionales entre el número de pacientes con ganglio centinela negativo.

Finalmente la tasa de detección se calcula dividiendo el número de pacientes con ganglio centinela positivo entre el número total de pacientes sometidos a dicha técnica.

La tasa de falsos negativos en ambas series es igual, del 13%.

4.3.2.1 FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS CON INDICE DE BRESLOW <1 MM

Si valoramos de forma global ambas series, un 40,66% (85 pacientes) a los que se realizó una BSGC tenían un índice de Breslow menor a 1 mm y de ellos sólo un 2,35% (2 pacientes) tuvieron un GC positivo.

Si lo valoramos por series, un 37,27% de pacientes de la serie 1 tenían un índice de Breslow menor a 1 mm mientras que en la serie 2 fueron el 44,44% de los pacientes.

La tasa de detección de positividades es en ambas series muy similar 2,43% en la serie 1 y de 2,27% en la serie 2 (Figura 4.2).

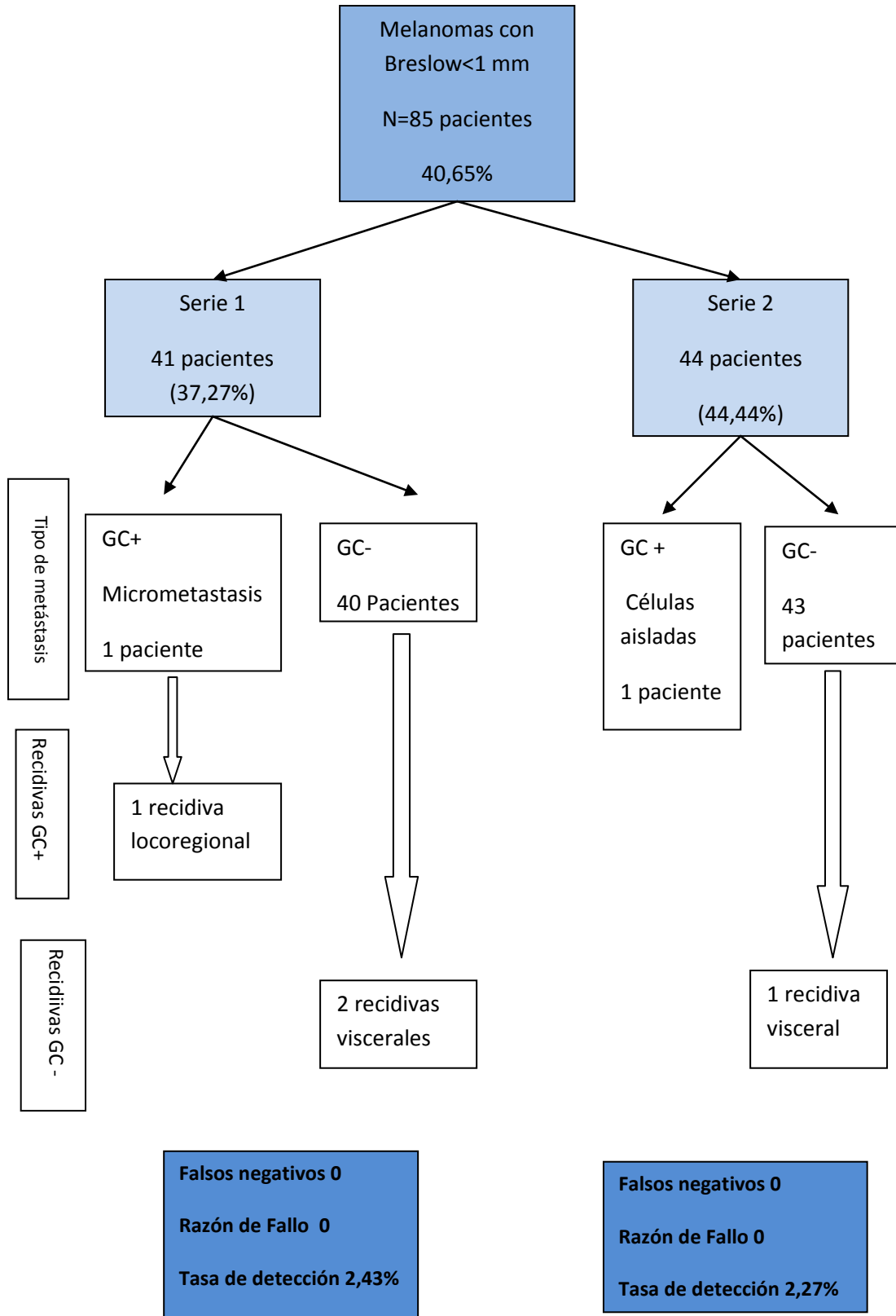


Figura 4.2. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento de los pacientes con Breslow < 1 mm. Cálculo de falsos negativos, razón de fallo y tasa de detección de ambos grupos.

SERIE 1:

El único paciente con ganglio positivo (micrometástasis) tuvo una recidiva locorregional (ILE 56,37 meses) permaneciendo vivo al final del estudio (SG 128,40). Se trata de una mujer con una edad al diagnóstico de 52 años y un melanoma de 0,90 mm de Breslow.

En cuanto a pacientes con ganglio centinela negativo, se detectaron 2 recidivas viscerales antes de los 70 meses:

- Mujer de 24 años de edad con melanoma de 0,46 mm de Breslow, con recidiva visceral a los 32 meses y fallecimiento por melanoma a los 34 meses. El tumor mostraba Clark II, no presentaba ulceración ni regresión y un índice mitótico >10 mitosis/10CGA. Este caso es una muestra de la especial agresividad que puede tener este tumor, y que siendo a priori un caso de buen pronóstico, ha tenido una evolución fatal, detectándose a la paciente metástasis sistémicas sin haber presentado previamente metástasis linfáticas.

- Varón de 67 años de edad, con melanoma de 0,81 mm de Breslow y recidiva visceral (43 meses), falleciendo a los 45 meses del diagnóstico. No disponemos de más datos histológicos de este paciente

Por tanto, la tasa de falsos negativos en este grupo de pacientes de la serie 1 es 0.

SERIE 2:

El único paciente con ganglio centinela positivo (células aisladas) no ha tenido recidivas al final del estudio.

Un paciente de la serie 2 con ganglio centinela negativo desarrolló metástasis. Se trataba de una mujer de 52 años con un melanoma de 0,81 mm de Breslow, ulcerado, con índice mitótico >10/10CGA y sin regresión. Sufrió una recidiva con metástasis cerebral a los 15 meses del diagnóstico y falleció por melanoma a los 23 meses del diagnóstico.

La tasa de falsos negativos en este grupo de pacientes de la serie 2 también ha sido 0.

4.3.2.2 FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS CON INDICE DE BRESLOW ≥ 1 MM

La tasa de falsos negativos en melanomas ≥ 1 mm en la serie 1 es de un 14,28% mientras que en la serie 2 es de un 13,6%.

La tasa de detección de positividades ha sido del 17,4% en la serie 1 frente al 33,92% de la serie 2, de esta manera, prácticamente se ha duplicado la detección en este subgrupo de pacientes (Fig 4.3).

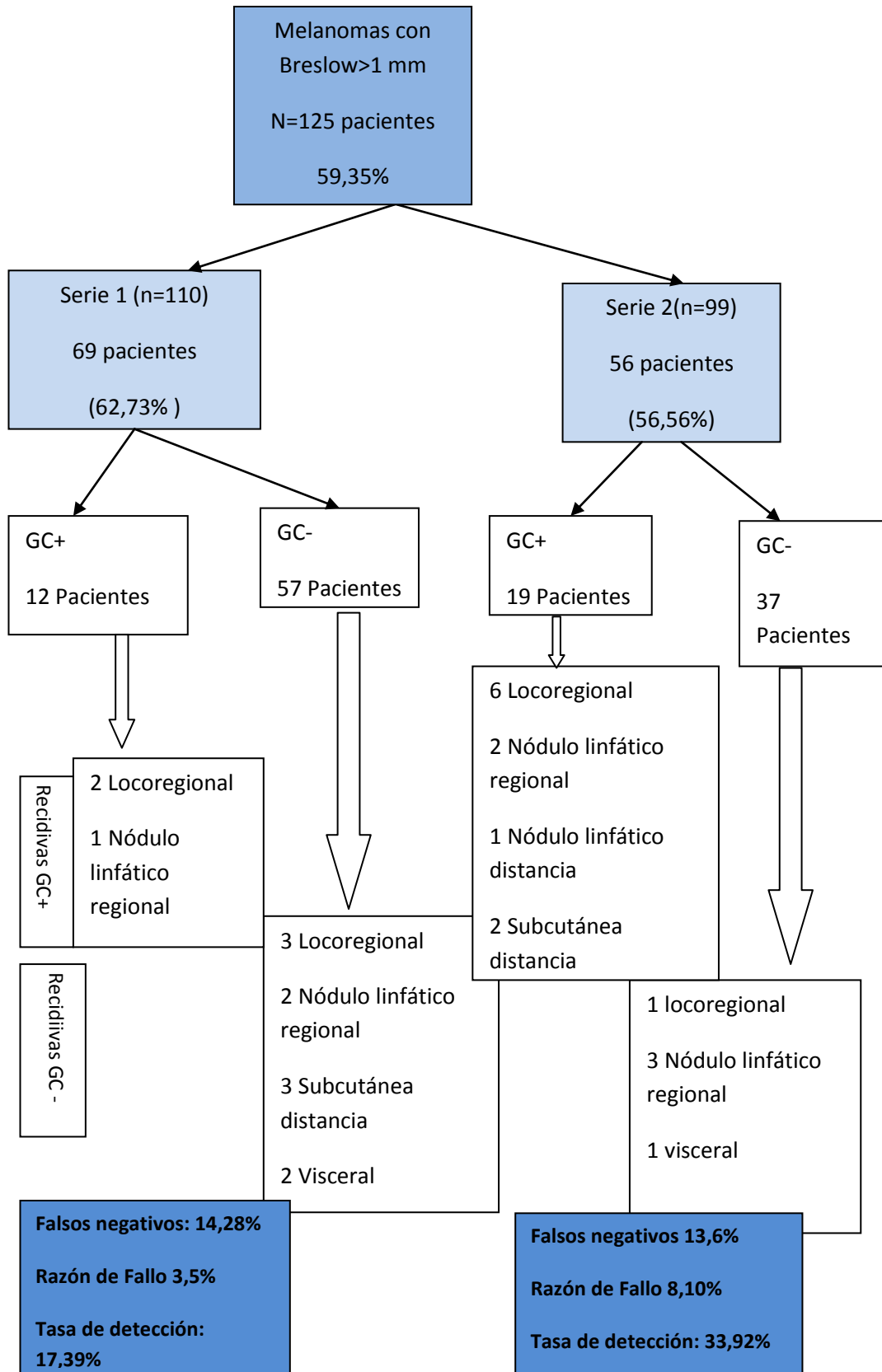


Figura 4.3. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento de los pacientes con Breslow > 1 mm. Cálculo de falsos negativos, razón de fallo y tasa de detección de ambos grupos.

4.3.2.3 FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS LOCALIZADOS EN EXTREMIDADES

Finalmente, decidimos estudiar el subgrupo de melanomas localizados en las extremidades ya que, en estos casos, el drenaje linfático es único a diferencia de los melanomas localizados en cabeza, cuello y en el tronco, en los que existe una mayor probabilidad de drenajes múltiples. De esta manera, el factor drenaje múltiple era eliminado de las posibles causas que pueden originar falsos negativos

La tasa de falsos negativos en los melanomas localizados en extremidades de la serie 1 fue del 18% mientras que en la serie 2 fue solo del 9%.

En cuanto a la tasa de detección de positividades, ésta fue en torno al 11% en la serie 1 y sobre el 13% en la serie 2 (Fig 4.4).

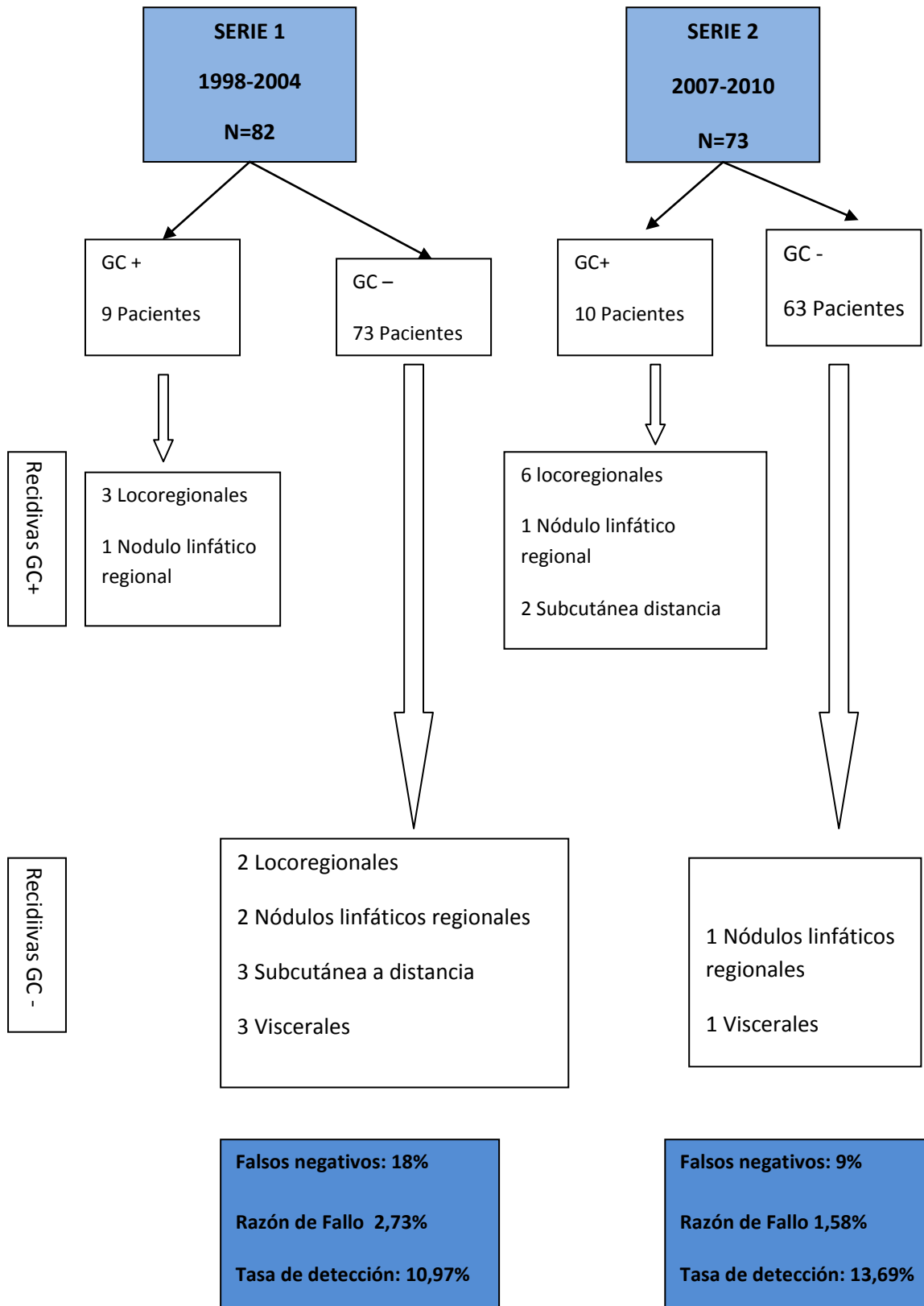


Figura 4.4. Esquema de los datos obtenidos del periodo de seguimiento de los pacientes con melanoma en extremidades. Cálculo de falsos negativos, razón de fallo y tasa de detección de ambos grupos.

4.4 SUPERVIVENCIA

Para poder comparar ambas series, las curvas de supervivencia han sido calculadas a 70 meses (periodo máximo de seguimiento de la serie 2) aunque disponíamos de un periodo de seguimiento mucho mayor en la serie 1 (media de 163 meses)

4.4.1 INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

La media de intervalo libre de enfermedad en la serie 1 fue de 65 meses (rango intercuantílico (RI) 62-67) siendo en la serie 2 de 60 meses (rango intercuantílico (RI) 56-65).

La curva de Kaplan-Meier no muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto al intervalo libre de enfermedad entre ambas series (Long Rank Test: $p=0,1562$).

Decidimos estudiar también el subgrupo de pacientes con melanomas localizados en extremidades, en estos casos, la media de intervalo libre de enfermedad en la serie 1 fue de 65 meses (rango intercuantílico (RI) 63-68) siendo en la serie 2 de 64 meses (rango intercuantílico (RI) 60-68).

La curva de Kaplan-Meier no muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto al intervalo libre de enfermedad entre ambas series de los melanomas en extremidades (Long Rank Test: $p=0,7409$) (Fig 4.5).

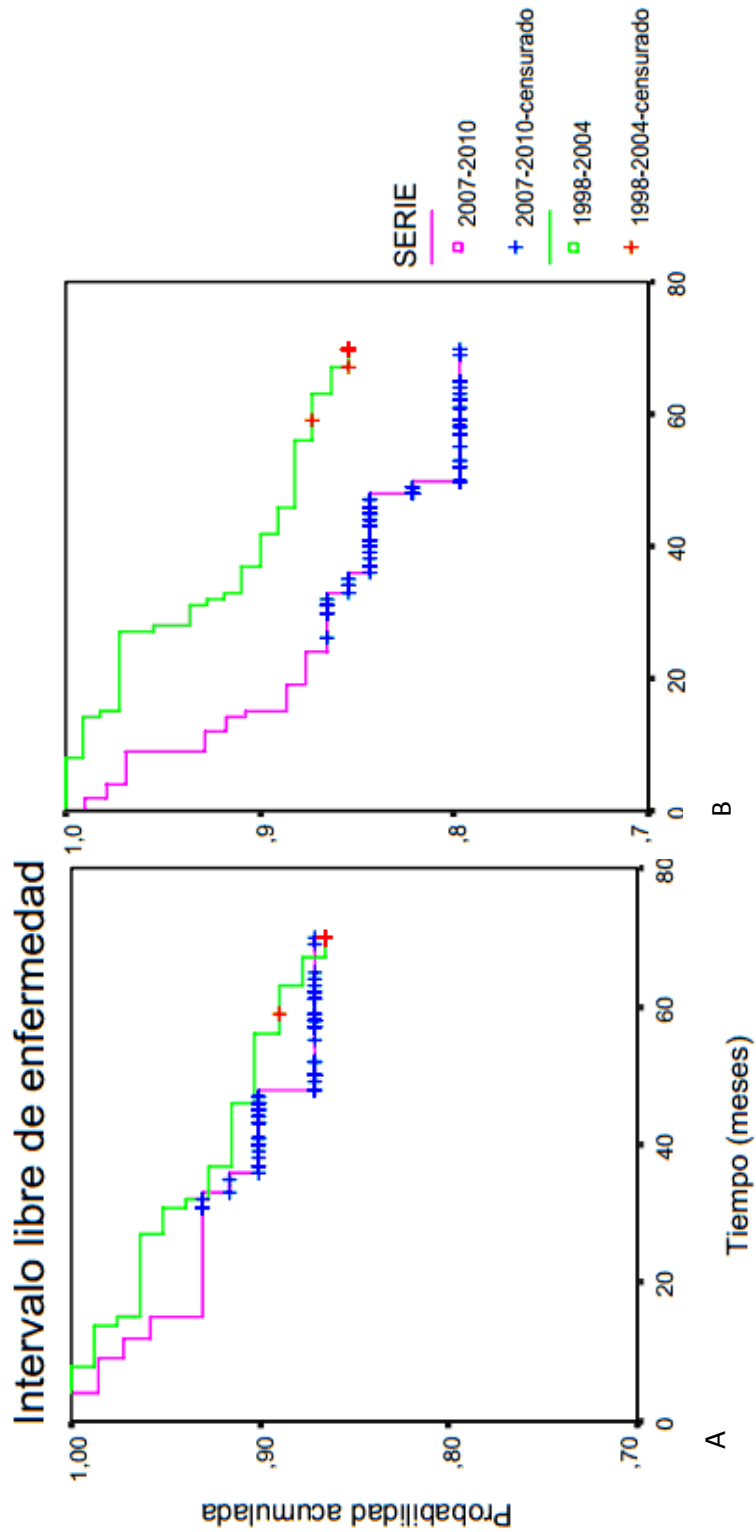


Figura 4.5. A) Curva de intervalo libre de enfermedad de ambas series y B) Curva de intervalo libre de enfermedad de pacientes con melanomas localizados en extremidades en ambas series.

4.4.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL

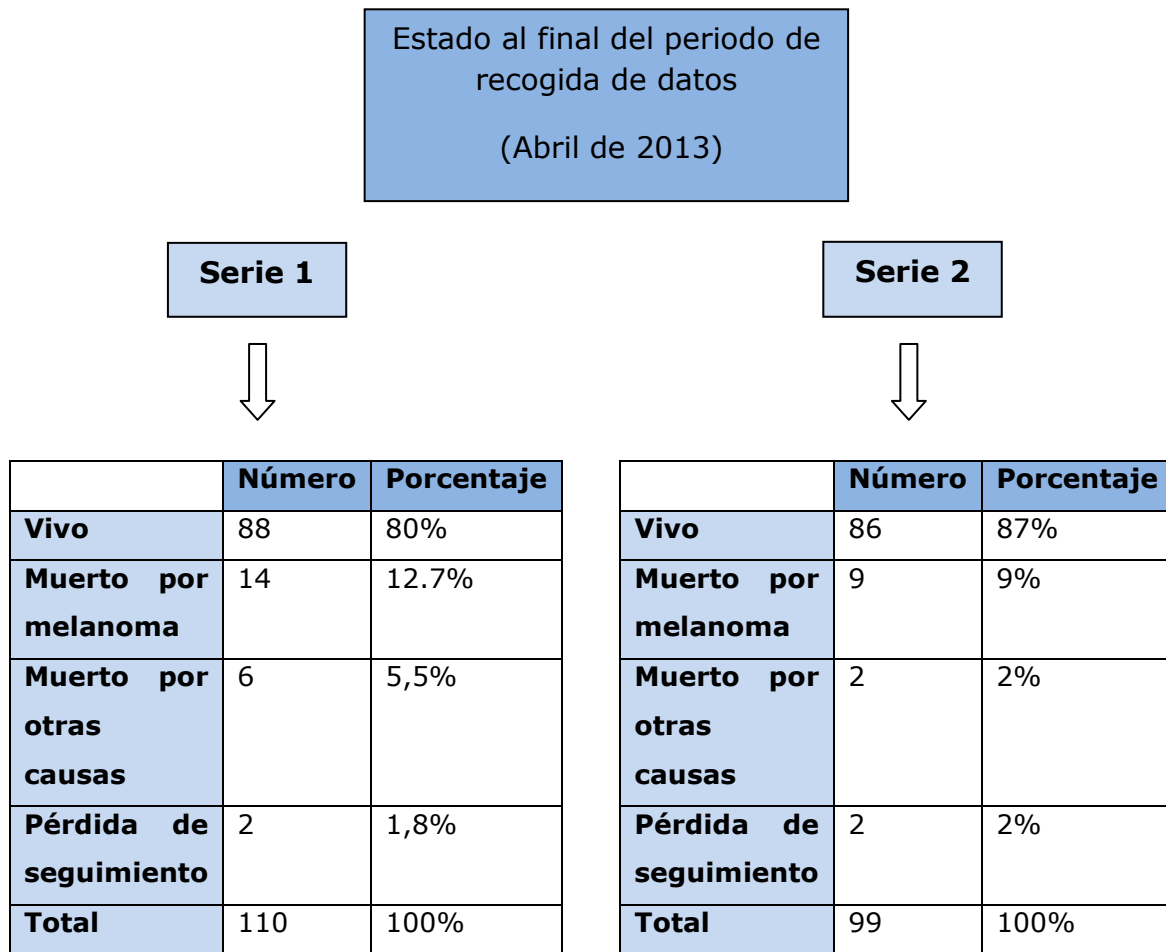


Tabla 4.6 Fallecimientos por melanoma y otras causas en ambas series, número y porcentaje.

La media de supervivencia del grupo 1 es de 67 meses (rango intercuantílico (RI) 65-69), siendo en la serie 2 de 66 meses (rango intercuantílico (RI) 63-68).

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global de ambas series (Long Rank Test: $p=0,6991$). En la serie 1, un 12,7% de pacientes han muerto por melanoma mientras, que en la serie 2, el porcentaje es de un 9% (Tabla 4.6).

En el caso del subgrupo de pacientes con melanomas localizados en extremidades, la media de supervivencia del grupo 1 es de 68 meses (rango intercuantílico (RI) 66-70), siendo en la serie 2 de 69 meses (rango intercuantílico (RI) 67-70).

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global de ambas series (Long Rank Test: $p=0,2769$)(Fig 4.6).

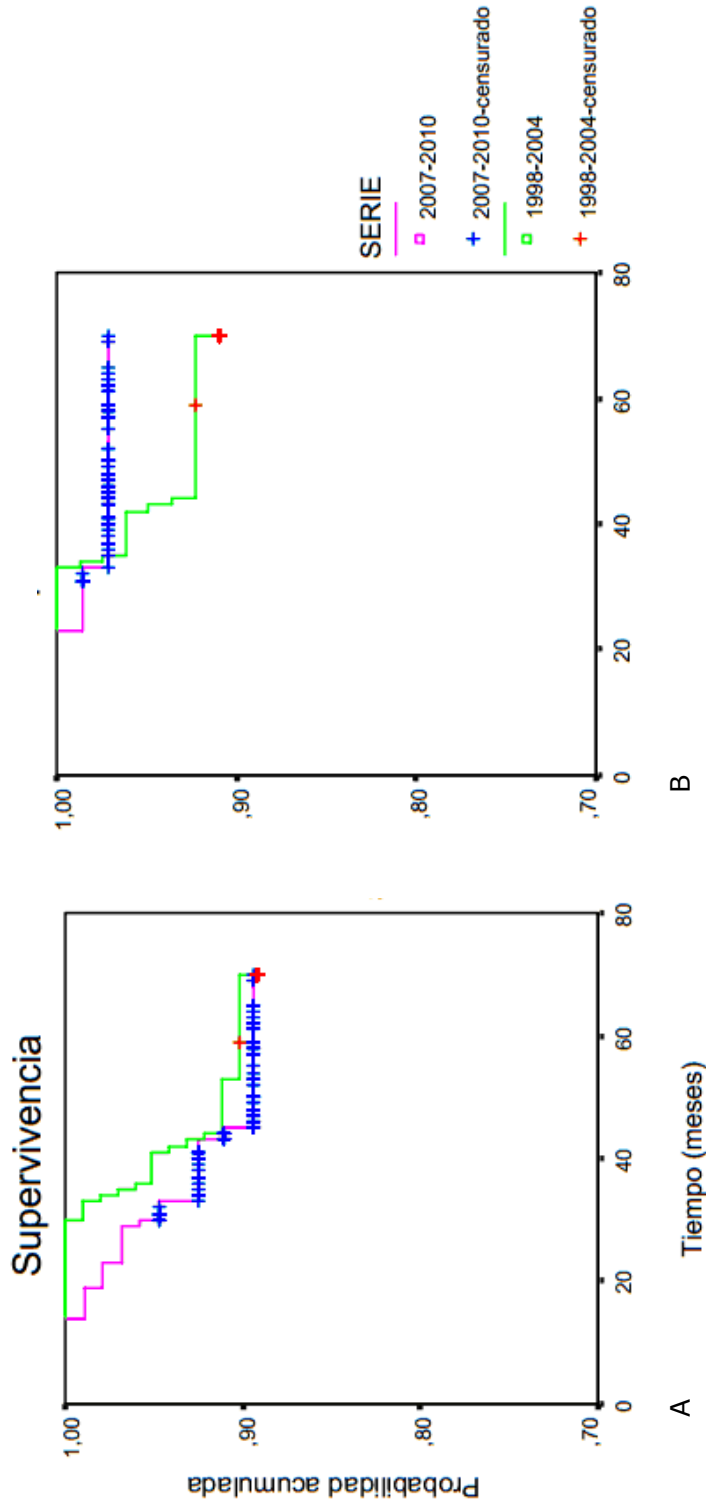


Figura 4.6: A) Curva de supervivencia global de ambas series y B) Curva de supervivencia global de pacientes con melanomas localizados en extremidades

4.4.3 ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN AL RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

Serie 1

La media de intervalo libre de enfermedad en los pacientes con GC- fue de 157 meses (RI 147-167 meses) mientras que en los pacientes con GC+ fue de 134 meses (RI 99-170 meses). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Long rank Test $p= 0,1949$). En el caso del subgrupo de pacientes con melanomas localizados en extremidades, la media de intervalo libre de enfermedad en los pacientes con GC- fue de 162 meses (RI 152-173 meses), mientras que en los pacientes con GC+ fue de 102 meses (RI 63-141 meses). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Long rank Test $p<0.05$) (Fig 4.7).

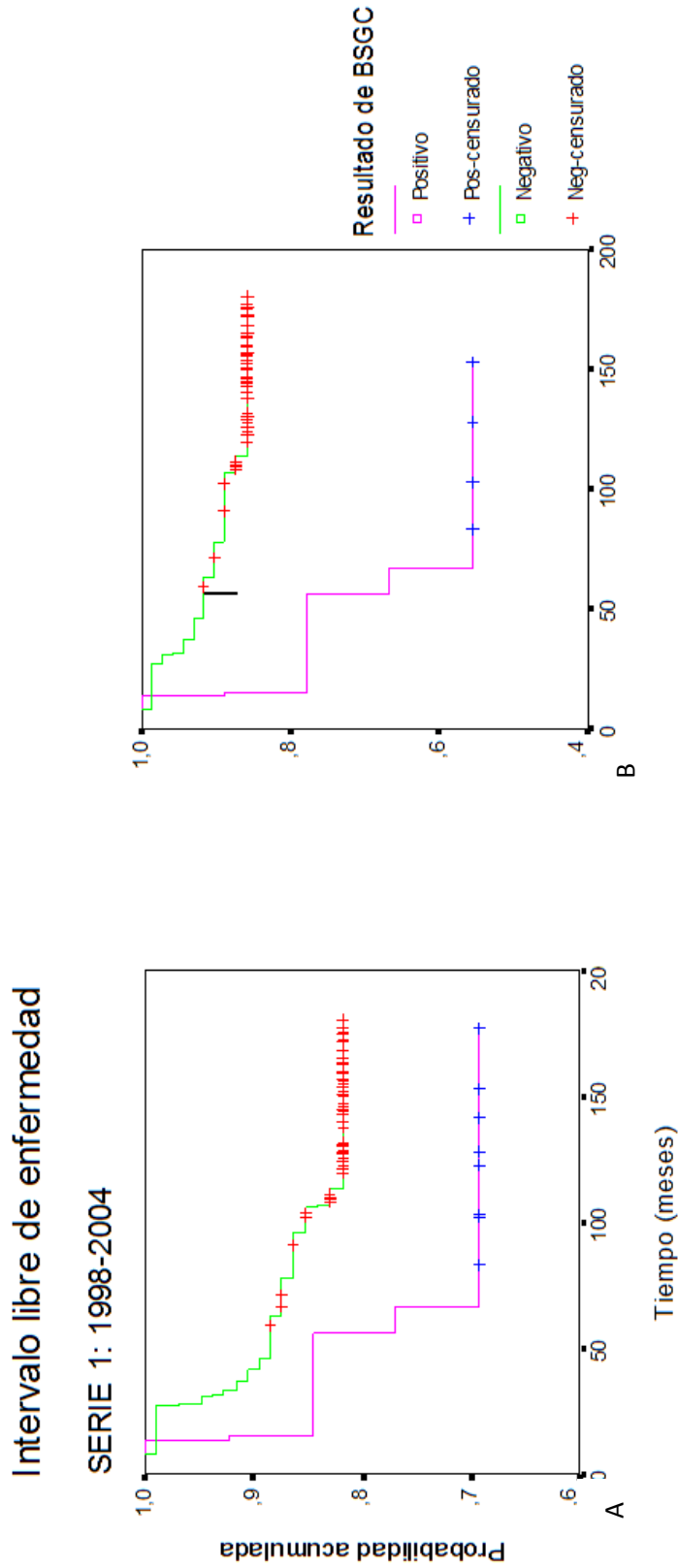


Figura 4.7: A) Curva de intervalo libre de enfermedad en función del resultado del resultado del ganglio centinela en la serie 1 y B) Idem en melanomas de las serie 1 localizados en extremidades.

Serie 2:

La media de intervalo libre de enfermedad en los pacientes con GC- fue de 66 meses (RI 62-69 meses), mientras que en los pacientes con GC+ fue de 36 meses (RI 24-47 meses). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (log Rank Test 33,69 $p < 0,01$).

En el caso del subgrupo de pacientes con melanomas localizados en extremidades, la media de intervalo libre de enfermedad en los pacientes con GC- fue de 68 meses (RI 66-71 meses) mientras que en los pacientes con GC+ fue de 36 meses (RI 21-50 meses). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa (Long rank Test $p < 0,01$) (Fig 4.8).

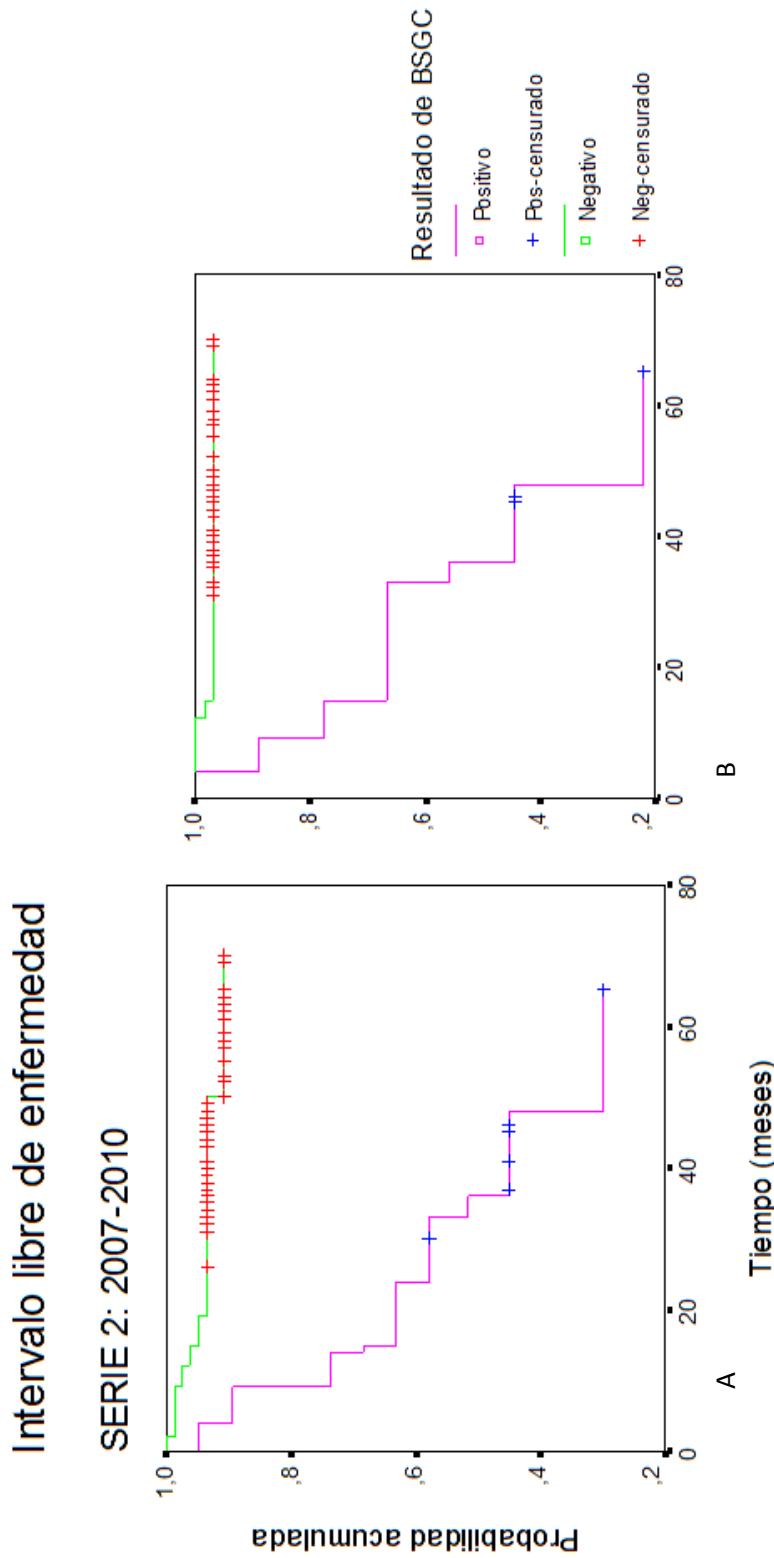


Figura 4.8: A) Curva de intervalo libre de enfermedad en función del resultado del ganglio centinela en la serie 2 y B) Idem en melanomas de la serie 2 localizados en extremidades

SUPERVIVENCIA GLOBAL**Serie 1:**

La media de supervivencia de los pacientes en la serie 1 con GC- fue de 165 meses (RI 156-173), mientras que en los pacientes con GC+ fue de 150 meses (RI 124-177). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (log rank Test 1,41 $p=0,2350$) (Fig 4.9).

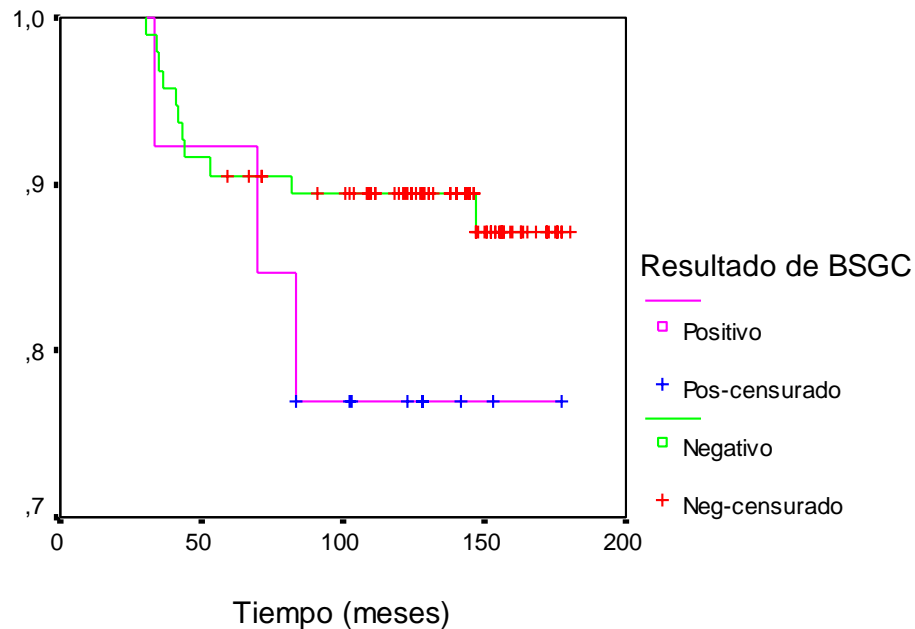
Supervivencia global**SERIE 1: 1998-2004**

Figura 4.9: Curva de supervivencia global en función del resultado del ganglio centinela en la serie 1.

Serie 2:

La media de supervivencia de los pacientes en la serie 2 con GC- fue de 68 meses (RI 67-70), mientras que en los pacientes con GC+ fue de 53 meses (RI 44-61). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Log rank Test 15,26 $p > 0.01$) (Fig 4.10).

Supervivencia global

SERIE 2: 2007-2010

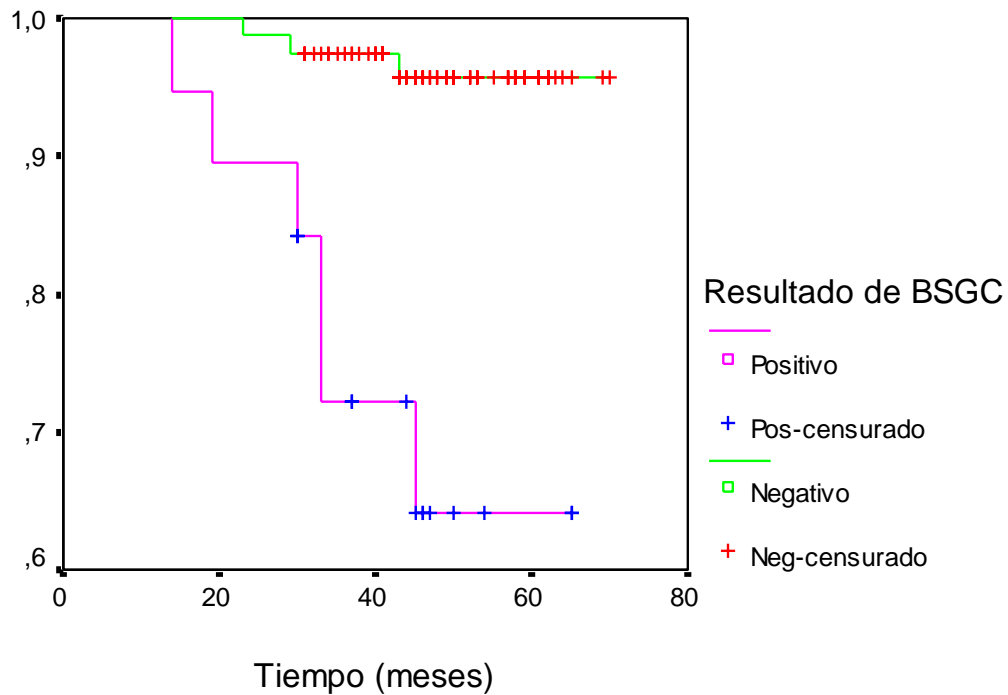


Figura 4.10: Curva de supervivencia global en función del resultado del ganglio centinela en la serie 2.

4.5 ANÁLISIS DE COSTES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN LA REGIÓN DE MURCIA

El gasto sanitario público en España, en 2011, se estimó en 67.689 millones de euros. Esta cantidad representa un 6,4% del producto interior bruto, y corresponde aproximadamente a 1.434 euros/habitantes. Además, este gasto está creciendo de forma progresiva estimándose en el quinquenio 2007-2011, la media anual de crecimiento ha sido del orden del 2,9%.

Las comunidades autónomas fueron responsables del 91,8% del gasto y, en total, gestionaron 62.169 millones de euros, y entre ellas la Región de Murcia gestionó 2.266 millones de euros (3,64%). Esta cantidad corresponde a un 8,1% del PIB y un gasto por habitante de 1.541 euros, también mayor que la media española (tabla 4.7).

CCAA	Millones de Euros	Porcentaje sobre PIB	Euros por habitante
Andalucía	9.442	6,6%	1.121
Aragón	2.051	6,1%	1.523
Asturias	1.721	7,6%	1.591
Baleares	1.273	4,8%	1.144
Canarias	2.731	6,5%	1.284
Cantabria	767	5,8%	1.293
Castilla y León	3.332	6,0%	1.302
Castilla La Mancha	3.067	8,3%	1.450
Cataluña	10.120	5,1%	1.342
Comunidad Valenciana	6.717	6,6%	1.313

Extremadura	1.693	9,9%	1.526
Galicia	3.556	6,3%	1.272
Madrid	8.418	4,4%	1.297
Murcia	2.266	8,1%	1.541
Navarra	988	5,3%	1.538
País Vasco	3.566	5,4%	1.632
La Rioja	461	5,7%	1.428
Total Comunidades Autónomas	62.169	5,9%	1.322

Tabla 4.7. Gasto sanitario público. Millones de euros, porcentaje sobre PIB y euros por habitante según comunidad autónoma. Sector de gasto Comunidades Autónomas 2011. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad

Cerca del 10% de este gasto sanitario público va dirigido a la lucha contra el cáncer, enfermedad que consume el 15% de todo el gasto farmacéutico hospitalario en España. El 90% del gasto sanitario en cáncer se destina a la atención de los últimos 6 meses de vida, y el 46% se centra en los últimos 69 días.

El melanoma es el tumor cutáneo que origina mayor mortalidad. Por ello, consume buena parte de los recursos destinados al tratamiento del cáncer cutáneo.

4.5.1 GASTOS GENERALES

Para la realización de dicho estudio, hemos utilizado los precios unitarios (tarifas de tasas y precios públicos) publicados en el Boletín Oficial de la Región de Murcia, con fecha Febrero de 2013. No existen unos datos específicos totales de dichos costes en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (ámbito de nuestro estudio). En los precios recogidos se incluyen los costes directos y los indirectos, de manera que quedan incluidos los gastos atribuibles a recursos humanos (médicos, personal de enfermería, auxiliares, celadores y personal de *Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en melanoma. Comparación de dos métodos de procesamiento histológico.*

limpieza), así como los de mantenimiento de instalaciones. No existe un precio unitario para el Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD), biopsia selectiva ganglio centinela melanoma por lo que hemos realizado un sumatorio de cada uno de los procedimientos relacionados en dicha técnica.

Los datos comunes en ambas series para la realización de la técnica se describen en la tabla 4.8.

GASTO GENERAL	COSTE (€)
Estancia/día en unidad de Hospitalización normal A.1.3	583,60 Euros
Escisión radical de lesión cutánea (ampliación) CIE.9.MC.86.40	1.726,28 Euros
Injerto cutáneo/Colgajo CIE.9.MC.86.60	1.726,28 Euros
Estudio Medicina Nuclear ganglio centinela melanoma A.5.1.N.8	200,38 Euros
Escisión de nódulo linfático axilar CIE.9.MC.40.23	1.206,95 Euros
Escisión de nódulo linfático inguinal CIE.9.MC.40.24	2.191,67 Euros

Tabla 4.8. Gastos generales comunes necesarios para la realización de la BSGC sin incluir los gastos de procesamiento histológico

De esta manera se obtiene un precio de 3.717,21 euros si el ganglio linfático es axilar y 4.701,93 euros si el ganglio linfático es inguinal. Es evidente que si los drenajes son múltiples, el precio también se eleva.

El departamento de contabilidad analítica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca nos proporcionó uno de los datos que utilizan como indicador del Servicio de Dermatología, que corresponde al GRD número 266 (injerto de piel y/o desbridamiento excepto por úlcera cutánea) con un precio de 2.600 euros en el año 2012. Este precio ha ido optimizándose hasta este precio actual, de hecho en el año 2010 el coste de este GRD correspondía a 6.074 euros. Consideramos, por tanto, que los precios reales son todavía mayores a la estimación que hemos realizado (tabla 4.9).



DER1 - DERMATOLOGIA HOSPITALIZACION Nº 4

ANÁLISIS DE PROCESOS POR SERVICIOS (Coste procedimiento)

Grd's más frecuentes		2010	2011	2012
266	INJERTO PIEL Y/O DESBRID. EXCEPTO POR ULCERA CUTAN	6.074 €	4.959 €	2.600 €
270	OTROS PROCEDIMIENTOS SOBRE PIEL, T.SUBCUTANEO Y MA	6.246 €	4.910 €	1.980 €
265	INJERTO PIEL Y/O DESBRID. EXCEPTO POR ULCERA CUTAN	7.169 €	4.628 €	2.197 €
269	OTROS PROCEDIMIENTOS SOBRE PIEL, T.SUBCUTANEO Y MA			2.413 €
414	OTROS TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS O NEOPLASIAS			1.305 €

Tabla 4.9. Principales Grupos Relacionados por el Diagnóstico del Servicio de Dermatología. Fuente: Departamento de Contabilidad Analítica del HCUVA.

4.5.2 GASTOS DERIVADOS DEL DIFERENTE PROCESAMIENTO ANATOMO-PATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

Procesamiento serie 1 (periodo 1998-2004): El procedimiento de estudio de la serie 1 corresponde al estándar de procesamiento de los ganglios obtenidos de una linfadenectomía. De esta manera, sólo se realiza un corte simple de HE por cajetilla (en la que se procesa 1 ganglio). Por lo tanto, se realiza una única laminilla de HE con un coste de 65,13 euros. La media de ganglios obtenidos durante esta serie es de aproximadamente 1,5 ganglios, por lo que el precio del procesamiento sería de 97,69 Euros y la técnica oscilaría entre 3.814,90-4.799,62 euros

Procesamiento serie 2 (periodo 2007-2010): El procedimiento de estudio de la serie 2 corresponde a un procedimiento bivalvo transhiliar con 9 niveles de sección cada 250 micras del ganglio (tabla 4.10).

Tinción	Unidades	Precio Unitario	Precio Total
HE	9	65,13 Euros	586,17 Euros
Melan A	9	85,13 Euros	766,17 Euros
S100	9	85,13 Euros	766,17 Euros
HMB45	9	85,13Euros	766,17 Euros
Total			2.884,68 Euros

Tabla 4.10. Resumen de coste de procesamiento histológico de la serie 2.

En este periodo el número medio de ganglios centinela fue de aproximadamente 2 ganglios, por lo que el precio de procesamiento supone un coste de 5.769,36 euros. De esta manera, el precio total de la técnica durante este periodo fue de 9.486,57-10.471,29 euros.

El procesamiento de la serie 2 duplica, al menos, el coste del realizado a la serie 1.

Como referencia para comparar con otros procedimientos, podemos indicar que un trasplante renal tiene un coste en nuestro hospital de 27.327,71 euros o un trasplante hepático de 92.581,04 euros.

5 DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS SERIES ESTUDIADAS

EDAD

La edad media de los pacientes en el momento de realizar la BSGC fue muy similar, de $51,08 \pm 15,51$ en la serie 1 frente a $53,55 \pm 16,31$ de la serie 2.

La media de edad es también semejante a la de otros estudios realizados en España de forma reciente. En la población valenciana, la media de edad al diagnóstico es de 55,10 años (166), y de 53,54 años en la población madrileña (167).

Según Curado y colaboradores, la edad media mundial de diagnóstico del melanoma cutáneo es de 45 años (168). Sin embargo, en nuestro estudio la media de edad puede ser mayor debido a que sólo incluimos pacientes tratados con BSGC y, en general, los pacientes más jóvenes consultan con tumores menos evolucionados. Este hecho se comprueba en los estudios realizados en melanomas gruesos (169).

En el estudio MSLT-1 la media de edad en el grupo de pacientes a los que se realizó BSGC fue de $51,7 \pm 13,8$ años (170)

En los datos del Registro Nacional de melanoma recientemente publicados, la edad media del diagnóstico fue de 57 años, con una mediana de 58 años. Además, se ha detectado un incremento significativo en la edad del paciente en el momento del diagnóstico, en función del año en que se diagnosticó, tanto en hombres como en mujeres. Este aumento progresivo de la edad podría explicarse porque las campañas de prevención llegan menos a la población de mayor edad, especialmente al colectivo masculino, que acude al médico con tumores primarios avanzados (171).

SEXO

En las dos series se observó un predominio de mujeres diagnosticadas con melanoma, siendo en la serie 1, el porcentaje hombre: mujer de 46,4%:53,6% y en la serie 2 de 41,4%:58,5%.

Esta situación coincide con otras series españolas publicadas, aunque no en todas, ya que en la serie valenciana encuentran una mayor proporción de hombres que de mujeres (58,33 vs 41,67%), así como en la población madrileña (166,167). En España, puesto que la incidencia del melanoma es mayor en mujeres, lo esperable sería que la incidencia fuera como en nuestra serie, algo mayor en mujeres.

Así, en los datos del Registro Nacional de melanoma se observa una mayor frecuencia del tumor en mujeres que en hombres, siendo un 13% más frecuente (171).

En la mayor parte de las series realizadas en la literatura, así como en el MSLT-1 (58,5% vs 41,5%) existe un predominio en el sexo masculino ya que la incidencia en estos países (fundamentalmente Australia y EEUU) es mayor en hombres (169,172).

LOCALIZACIÓN

En la serie 1, la localización más frecuente fue en extremidades (52,72%), seguida de tronco (40,90%) y, finalmente cabeza y cuello (6,36%), mientras que en la serie 2 fue en el tronco (50,50%), extremidades (42,42%) y, finalmente cabeza y cuello con un 7,07%.

Si sumamos ambas series, las extremidades son la localización más frecuente (47,84%), seguido del tronco (45,45%) y, por último, cabeza y cuello (6,69%).

En la literatura, en un estudio multicéntrico con 1313 pacientes procedentes de 23 hospitales italianos, el 46% se localizan en tronco, el 47% en extremidades y el 6,4% en cabeza y cuello, lo que supone cifras muy parecidas al conjunto de nuestra población (173).

En el estudio de Tomás-Mallabrera realizado en Valencia (166), se encuentra una distribución parecida (tronco 54,17%, 43,75% extremidades), pero destaca el escaso número de melanomas en cabeza y cuello (1,39%), lo que puede explicarse porque en muchos centros no se realiza la técnica de la BSGC en los melanomas con esta localización. La complejidad del drenaje linfático en esta área eleva la posibilidad de obtener falsos positivos.

En el MSLT-1, la localización principal son las extremidades en el 45,6% de los casos, seguido del tronco (38,2%) y cabeza y cuello (16,2%) (170). La localización en cabeza y cuello varía entre el 7 y el 13,6% (172).

En el Registro Nacional de melanomas, la localización más frecuente es el tronco, seguida de la extremidad inferior, siendo esta localización más frecuente en mujeres, mientras que el tronco fue más frecuente en varones. Posiblemente esto se deba al modo de exposición solar, diferente en hombres y mujeres (171).

TIPO HISTOLÓGICO

En nuestras series predomina el MES (74,54% en serie 1 y 77,08% en serie 2), seguido del MN (18,18% vs 15,2%), el MLA (3,63% vs 7,29%) y el LMM (3,63% en la serie 1). En la serie 2 no aparece el tipo histológico en el informe de anatomía patológica en cuatro casos y no existe ningún paciente con Léntigo maligno melanoma que haya sido sometido a BSGC. Estas cifras no reflejan la distribución del tipo histológico presente en los melanomas diagnosticados en la Región de Murcia, puesto que, sólo hemos incluido los que se han sometido a tratamiento con BSGC.

El estudio de Arranz-Sánchez y colaboradores sobre la población general, también encuentra como forma más frecuente el MES (47,53%), seguido del MN (11,6%), LMM (7,79%) y por último el MLA (2,85%), si bien incluye otras formas difíciles de clasificar (174).

Serrano Falcón encuentra cifras de MES de 66,80%, MN de 25,1%, MLA de 6,8% y LMM de 1,1% (175).

En el estudio de Gajdos et al predomina el MN 38%, seguido del MES en el 20% de los caso pero sólo incluye en la muestra los melanomas en estadio T4 con un índice medio de Breslow de 5,6 mm (169).

En el Registro Nacional de melanoma el tipo clínico-patológico más frecuente fue el MES seguido del MN (171).

INDICE DE BRESLOW

El índice de Breslow se considera el factor pronóstico de mayor importancia en ausencia de ganglios linfáticos metastásicos. El espesor medio de nuestras series fue de 2,028 y de 2,014 respectivamente. Este dato está en consonancia con otras series publicadas:

El estudio de Tomás-Mallebrera y colaboradores determina un espesor medio de $2,16 \pm 1,66$ (166), la serie de Serrano Falcon $2,38$ mm (175), la de Arranz-Sánchez y colaboradores fue de $2,63$ mm de Breslow (174) y finalmente, el estudio de Van AkKooi demuestra un espesor medio de $2,76$ mm (102).

En el MSLT-1, el espesor medio en el grupo de pacientes a los que se realizó BSGC, fue de $2,49 \pm 1,83$ mm (170).

En los distintos estudios consultados el espesor se encuentra asociado a la tasa de ganglios centinela positivos, de forma que a medida que aumenta el espesor también aumenta la proporción de ganglios centinela positivos (GC+). Por ello, es muy importante reseñar que nuestras series tienen un espesor medio similar, a los referidos en la literatura. Es destacable, además, que las series más recientes tienen índices de Breslow menores debido a la tendencia actual de diagnóstico más precoz y a la realización de la técnica a pacientes con espesores cada vez menores.

El espesor de Breslow medio del Registro Nacional de melanoma fue de $1,97$ mm con una mediana de 1 mm. Este espesor algo menor, se debe fundamentalmente a que nosotros sólo incluimos pacientes sometidos a BSGC mientras que el Registro incluye melanomas de cualquier espesor (171).

NIVELES DE CLARK

A pesar de que el nivel de Clark ha desaparecido de la actual clasificación de la AJCC, nosotros lo incluimos por ser un dato que figura en la mayoría de los informes de anatomía-patológica. De hecho, hay muchos estudios recientes que ya no lo incluyen, y por ejemplo, en la serie 2 este dato no está recogido en once pacientes y falta en tres pacientes de la serie 1.

En las dos series predomina el nivel III (51,40% en la serie 1 y 45,34% en la serie 2) seguido del nivel IV (25,23% en la serie 1 y 25,58% en la serie 2), y finalmente el nivel II (17,75% en la serie 1 y 25,58% en la 2).

Nuestros resultados coinciden con los realizados en Valencia y en Granada en los que también fue más frecuente el nivel III de Clark (166 y 175), así como en el Registro Nacional de melanoma (171).

En el MSLT-1 hay un predominio del nivel IV (54,5%) y III (44,6%), ninguno del nivel II y sólo un 1% del nivel V (170).

ULCERACIÓN

En los estudios anteriores al año 2001 no suele incluirse la ulceración porque aún no se consideraba en la clasificación de la AJCC. En nuestras series tampoco ha sido recogido en su totalidad pero, no obstante, tenemos datos disponibles de 83 casos en la serie 1 y de 72 casos en la serie 2.

En la serie 1 existe un porcentaje de 24,09% de melanomas ulcerados y en la serie 2 es de 23,28%.

En el estudio de Avilés-Izquierdo se obtiene un 25,2% de tumores ulcerados, en el de Testori y cols un 27,9%, y en el MSLT-1 un 28,9% (167,173).

En el estudio de Tomás Mallabrera, el 60,42% de los tumores estaban ulcerados, lo que corresponde a una cifra bastante superior al resto de los estudios. (166).

También se encuentra una cifra de melanomas ulcerados relativamente alta en los estudios con melanomas gruesos, con un espesor de Breslow mayor de 4 mm, posiblemente por este motivo y por un diagnóstico más tardío. En los melanomas finos con un espesor de Breslow menor a 1 mm, el porcentaje es mucho menor, del 6,1% (176).

En el Registro Nacional de Melanoma, un 20,6% de los pacientes presentaban ulceración del tumor en el momento del diagnóstico. Este porcentaje

menor al nuestro se debe a que incluye melanomas de todo tipo de índice de Breslow y, en general, la ulceración está relacionada con la profundidad del tumor en el momento del diagnóstico (171).

REGRESIÓN

Tampoco disponemos de todos los datos completos sobre la regresión ya que se ha recogido en 82 pacientes de la serie 1 y en 67 pacientes de la serie 2. Se ha obtenido un porcentaje de regresión de 34,14% en la serie 1 y de 20,89% en la serie 2.

Entre un 10 y un 35 % de todos los melanomas primarios cutáneos muestran regresión histológica (177), es decir, un área en el seno del melanoma en el que, de forma espontánea, la porción dérmica de éste disminuye o desaparece, y es sustituida progresivamente por un estroma fibroso, sin melanocitos tumorales o escasos, pero con melanófagos, linfocitos y vasos neoformados.

El significado pronóstico de la presencia de regresión histopatológica en un melanoma es un tema controvertido. Clásicamente se suele considerar que la regresión implica un peor pronóstico, ya que no se puede descartar que el grosor inicial del melanoma, en el área regresada, fuera superior al que indica el índice de Breslow medible en el melanoma restante (178). Sin embargo, en la práctica observamos que la regresión sólo afecta a melanomas delgados (179). Y, aunque se podría hipotetizar que ésta es la que los ha hecho adelgazar, parece que es poco probable, ya que es excepcional encontrar regresión en un melanoma nodular (180). Por otro lado, también es posible que la regresión represente una respuesta inmune del paciente contra el tumor primario, en cuyo se derivaría un cierto efecto protector para el paciente. En la práctica, la idea más aceptada es que la regresión histológica es un parámetro de mal pronóstico. Así, aunque en la mayoría de hospitales, tal y como hemos hecho en el nuestro, se indica la realización de BSGC en melanomas con un índice de Breslow de 1 mm o superior, muchos centros extienden este procedimiento a aquellos melanomas con regresión histológica evidente, aunque su Breslow no alcance 1 mm.

En el estudio valenciano (166) se encuentra un porcentaje de melanomas con signos de regresión muy elevados, del 60%. Este porcentaje sobrestimado

puede ser debido a que sólo se disponía de ese dato en un porcentaje mínimo de la muestra (25 pacientes de 144). En el meta-análisis de Warycha y cols (176), el porcentaje de regresión alcanza el 31%, que a pesar de incluir melanomas delgados es una cifra bastante alta pero puede deberse asimismo a que este dato sólo está disponible en 54 pacientes, de un total de 396. En el estudio de Avilés Izquierdo (167) no se incluye esta variable. En la serie de Testori y cols, el porcentaje es algo más elevado 29,4% (173).

NUMERO DE MITOSIS

El número de mitosis sólo se ha recogido en el 19,09% de los casos de la serie 1 y en el 48,48% de los casos de la serie 2. Además, se ha recogido clasificada en <10 mitosis/10 CGA (bajo índice mitótico) y >10 mitosis/10CGA (alto índice mitótico), en lugar de número de mitosis/mm² que es lo que aconseja la última clasificación de la AJCC. No obstante, autores como Burton señalan que puede convertirse a mitosis/mm² ya que 10 CGA corresponden a 1 mm² (181). Esta equivalencia está discutida en la literatura ya que los campos de gran aumento pueden tener gran variabilidad entre microscopios (no sólo de diferentes marcas sino también entre varios modelos de la misma marca).

La conversión que recomienda la AJCC $1\text{mm}^2=4\text{ CGA }400\times$ se considera también como una guía ya que suele ser así en la mayoría de los microscopios, pero recomiendan calibrar previamente los mismos (el rango de equivalencia puede variar entre 2,3-6,7 CGA).

En general, la recomendación actual es la medición de número de mitosis/mm² medida con el método de zona caliente (corresponde a visualizar el área con mayor número de mitosis en la zona del melanoma con mayor crecimiento vertical y después contar las zonas adyacentes hasta 1 mm²) (182).

El índice mitótico del melanoma primario ha demostrado ser un potente factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma. Datos de la AJCC Melanoma Staging Database muestran una correlación negativa entre el aumento del índice mitótico y la supervivencia y por este motivo se ha incluido como marcador de paciente en estadio T1b.

NUMERO DE GANGLIOS DETECTADOS

En el 100% de los casos se obtuvo al menos 1 ganglio centinela, esto indica una adecuada experiencia del equipo encargado de la localización y disección del mismo. Realmente, en pocas series se identifica el ganglio centinela en el 100% de los casos. La tasa de identificación es variable entre el 82-100%(183). En el MSLT-1 la tasa de identificación del ganglio centinela fue del 95,3%. La tasa más baja se produce en los melanomas localizados en cabeza y cuello, debido a que en esta localización el drenaje linfático es bastante complejo.

De hecho, en nuestro grupo, Piñero et al realizaron un estudio sobre el drenaje de los melanomas que demostró que la localización fue peor para los tumores de cabeza y cuello (71), tanto gammagráfica como quirúrgicamente, especialmente para los ganglios adyacentes a las glándulas salivares. Además, se observó en dicha serie que los melanomas cutáneos localizados en el tronco presentan una mayor variabilidad en las vías de drenaje, con un mayor número de drenajes por lesión, que los localizados en las extremidades. Por ello, en los melanomas localizados en tronco realizamos una linfografía previa, con objeto, de predeterminedar las zonas de drenaje y preparar el acto quirúrgico de manera adecuada.

En ambas series lo más frecuente ha sido la detección de 1 sólo ganglio centinela (62,72% en la serie 1 y 51% en la serie 2), dos ganglios se detectaron en el 20% de los casos de la serie 1 y en el 28% de los casos de la serie 2. Tres o más ganglios se detectaron en el 17,27% de los casos de la serie 1 y en el 21% de la serie 2. La media de ganglios de la serie 1 ha sido de 1,63, mientras que en la serie 2 ha sido de 1,96. Para el cálculo del estudio económico simplificaremos las cifras a 1,5 en la serie 1 y a 2 en la serie 2.

En el estudio valenciano se localizó también de forma más frecuente un ganglio centinela 71,9%, seguido de 2 y 3 ganglios (17,3 y 7,64% respectivamente) (166).

En el estudio multicéntrico italiano, la media de ganglios es 1,7, en el de Ferrone de 2 (184) y en el de Van Akkoi de 1,80 ganglios(102) Esta diferencia puede ser debida a la variabilidad según la técnica empleada y el cirujano que la realice, siendo el aprendizaje de la técnica un factor a tener en

cuenta. De hecho, en el MSLT-1 se presenta una tasa de falsos negativos del 10,3% en cirujanos que han realizado menos de 25 casos y del 5,2% en aquellos con más formación, por encima de 25 casos (170).

5.2 RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA

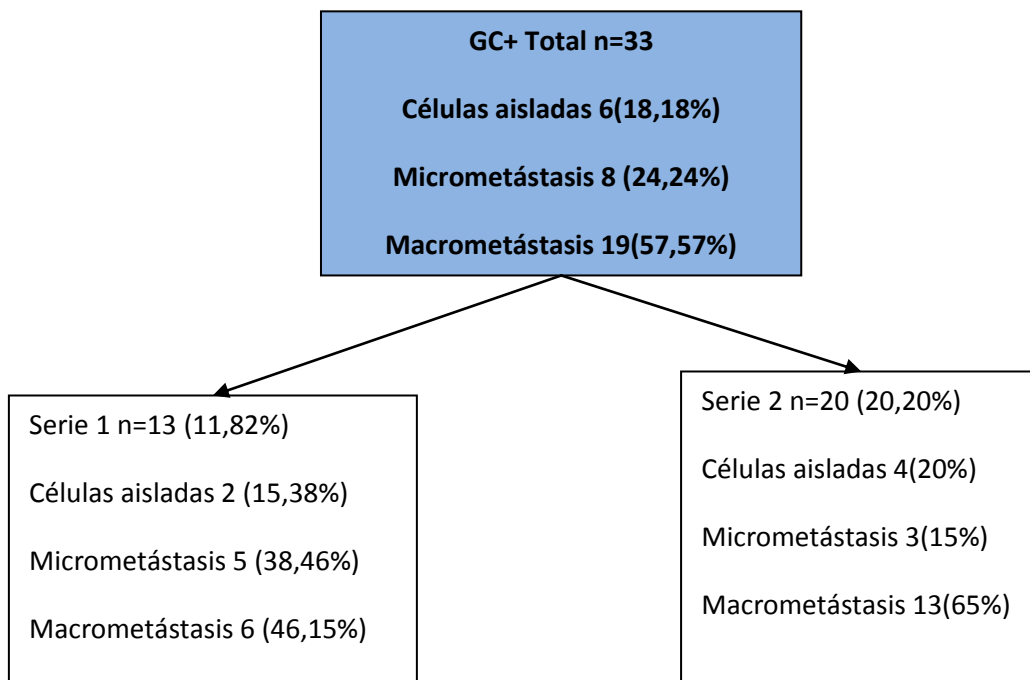


Figura 5.1. Resultados del ganglio centinela en ambas series.

En la serie 1 se obtiene un 11,82% de resultados positivos mientras que en la serie 2 se obtiene un 20%. Aunque las diferencias no han sido estadísticamente significativas, quizás porque no se trata de series muy largas, muestran una tendencia de detección mayor en la serie 2 y que además se acerca más a las tasas de detección publicadas en la literatura. El porcentaje de positividades de la serie 1 es inferior al encontrado en la literatura (Fig 5.1).

En general, los resultados pueden variar en función de:

- las características poblacionales

- la técnica de identificación del ganglio que se haya empleado
- la habilidad del cirujano: se aconseja una experiencia del cirujano de 30-55 casos antes de la realización de la técnica.
- Técnica de procesamiento del ganglio

Puesto que ambas poblaciones son totalmente comparables, tal y como se ha descrito previamente, y el equipo médico encargado de la realización de la técnica ha sido el mismo siguiendo los mismos criterios, el incremento de detección en el grupo 2 podría ser atribuida al procesamiento más riguroso del ganglio centinela.

Estudio	Año	Nº de casos	Proporción de GC+	Proporción de GC-
Morton	1992	223	22%	78%
Reintgen	1994	42	19%	81%
Thompson	2004	118	21%	79%
Morton	2005	72	15%	85%
Gershenwald	1998	322	24.5%	75.5%
Essner	1999	267	15.73%	84.27%
Clary	2001	308	16.89%	83.11%
Ellis MC	2010	397	12%	88%
Cascinelli	2000	787	18%	82%
Jansen	2000	200	29,15%	70.85%
Stadius Muller	2001	263	22,44%	77.56%
Harlow	2001	329	9,73%	90.27%
Cherpelis	2001	201*	37%	73%
Chao	2002	1163	19,70%	80.30%
Doting MH	2002	200	24%	76%
Ferrone	2001	126**	30%	70%
Vidal Sicart	2003	435	17.7%	82.30%
Morton	2003	1599	20.14%	79.86%
Nowecki	2006	726	20.25%	79.75%
Yee	2005	991	15.64%	84.36%
Berk	2005	274	19.35%	80.65%
Wegner	2003	408	20.83%	79.17%
Van Akkoi	2006	262	20.4%	70.6%

Morton	2007	1269***	16%	84%
Avilés Izquierdo	2009	238	17.6%	82.4%
Testori	2009	1313	16.9%	83.1%
Meier	2010	697	31%	69%
TomásMallebrera	2010	144	19.44%	80.56%

Tabla 5.1. Porcentaje de positividad de las principales series publicadas en la literatura.

*melanomas de más de 3 mm de Breslow, ** melanomas de más de 4 mm de Breslow, *** melanomas de espesor entre 1,2 y 3,5 mm de Breslow

Los resultados más dispares descritos en la literatura, son aquellos que se han realizado en los melanomas gruesos. En los casos con melanomas superiores a 3 y 4 mm de Breslow, el porcentaje de GC positivo aumenta considerablemente, motivo por el que algunos autores no recomiendan la realización de la técnica de la BSGC en estos pacientes, ya que la posibilidad de que la enfermedad haya difundido a otros órganos es elevada.

Nuestra actual tasa de detección está muy en consonancia con otros resultados referidos en la literatura (tabla 5.1). Además, aumentó el porcentaje de detección de células aisladas y de macrometástasis en el procesamiento más complejo aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa. Sin embargo, consideramos que el procesamiento de la serie 2 obtiene resultados más adecuados para el objetivo de detección actual en el ganglio centinela de melanoma. El procesamiento de la serie 1, similar al realizado a los ganglios obtenidos en los vaciamientos adenopáticos, claramente obtiene un porcentaje de detección inferior.

Este hecho es muy importante, dado que, la técnica de la BSGC se viene efectuando en el HCUVA desde el año 1998, realizándose hasta el año 2011 más de 400 técnicas con una tasa de detección global en torno al 16% de positividad. Sin embargo, el procesamiento del ganglio centinela ha ido variando a lo largo de estas dos décadas de vida de la técnica y, nuestro estudio comparativo de los dos procesamientos, demuestra diferentes tasas de detección.

5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON LA SITUACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

En cuanto al sexo, en nuestra serie el porcentaje de mujeres con GC positivo fue similar (16,24% mujeres frente a un 15,22% hombres), sin diferencias estadísticamente significativas. En la literatura, sin embargo, existen datos en los que el GC+ es más frecuente entre varones (145,166,191-193) Quizás estas diferencias son debidas a que la mayor parte de referencias, exceptuando el estudio de Tomás-Mallebrera (166), corresponden a literatura anglosajona, y en éstos, el melanoma es más frecuente en varones. En nuestro ámbito, la Región de Murcia, el melanoma es más frecuente en mujeres y por tanto, el ganglio centinela positivo fue más frecuente en este sexo.

No encontramos una asociación estadística entre el número de mitosis y la positividad del ganglio centinela pero quizás, esto es debido, a que este dato sólo había sido recogido en un porcentaje muy bajo de biopsias de melanoma. No obstante, encontramos que el porcentaje de GC+ fue de casi el doble en aquellos tumores con >10 mitosis/10CGA frente a los <10 mitosis/10CGA. (42,85% frente al 24,19%). El índice mitótico ha sido recientemente incluido en la última clasificación de la AJCC.

En nuestro estudio el porcentaje de GC+ aumenta conforme aumenta el nivel de Clark. Así los niveles III, IV y V tuvieron un porcentaje de positividades del 11,70%, 30,61% y 44,44% respectivamente. De esta manera, identificamos una asociación significativa entre la presencia de metástasis en el ganglio centinela y el nivel de Clark del tumor primario. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Serrano y Testori (173,175). En el estudio valenciano también ocurre lo mismo pero en el único caso que incluyen de nivel V, tienen un ganglio negativo y los autores lo atribuyeron a diseminación hemática del tumor ya que el paciente desarrolló múltiples metástasis en ausencia de afectación ganglionar un año después (166).

En lo referente a la ulceración, en nuestra muestra, el 37,23% de los melanomas ulcerados tuvieron el GC+ frente al 10,16% de los no ulcerados, siendo el factor ulceración un factor de riesgo para GC positivo con significación estadística

en el análisis univariante para GC+. Coincidimos con la mayoría de los estudios tanto de nuestro país como extranjeros (102,166,169,173,175,191,193).

Aunque las causas de la ulceración no están del todo definidas, se piensa que en parte está producida por la isquemia secundaria al rápido crecimiento del tumor, por lo tanto, sería marcador de mayor agresividad.

Clásicamente se ha considerado la presencia de regresión como un factor a tener en cuenta para la realización de BSGC, por una mayor probabilidad de encontrar un GC+. De hecho, nosotros lo hemos considerado como criterio para realizar la técnica en melanomas entre 0,75-1 mm de Breslow. En nuestra serie, el porcentaje de GC+ ha sido mayor en melanomas sin regresión. No obstante, estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. En otras series estas diferencias son aún mayores como en la de Serrano (21,32% sin regresión frente a 6,41% con regresión) o Ghaferi (86,9% frente a 9,6%) (175,191).

El porcentaje de GC+ aumenta con el índice de Breslow, tal y como era esperable, con positividad ascendente de 2,18% en menores a 1 mm, 14,59% entre 1-2 mm, 32,66% entre 2-4 mm y 40% en mayores a 4mm de Breslow. La asociación de esta variable con la presencia de metástasis en el ganglio centinela fue significativa tanto en el análisis univariante como en el modelo de regresión logística.

En índices de Breslow menores de 1 mm la positividad del ganglio centinela fue sólo del 2,18% por lo que en ausencia de otros factores de riesgo, la realización de la técnica es muy discutible. En la literatura para los melanomas finos hay variabilidad en el porcentaje de GC+, desde el 3% hasta el 8% y generalmente influenciados por otras variables. Así Wright y col (194) obtiene un porcentaje de GC+ del 5% en los melanomas finos con influencia del sexo femenino, la edad por debajo de los 50 años y el nivel de Clark ascendente. Stitzenberg y col (195) tienen un porcentaje del 4%. Por lo tanto, la indicación de la técnica en este subgrupo de pacientes tiene que ser combinada junto con otros indicadores con valor pronóstico.

En relación al número de ganglios detectados, en nuestro estudio el porcentaje de GC + fue del 15,96% cuando se detectó 1 ganglio, del 18% cuando se detectaron 2 y finalmente del 12,82% cuando se detectaron 3 ganglios.

En general, a mayor número de GC encontrados, mayor es el porcentaje de positividad (173,193,194). Esto es debido, a que la localización de un segundo o tercer ganglio con la técnica de la BSGC presupone la diseminación linfática más allá del primer ganglio barrera o la mayor facilidad cuando hay varias vías de drenaje.

En nuestro caso, aumentó el porcentaje de positividad en el caso de dos ganglios centinelas pero no ha ocurrido cuando había más de tres ganglios, quizás porque tenemos una serie corta de casos.

Finalmente, el procesamiento de la serie 2 aumentó la tasa de detección del ganglio centinela con una tendencia de detección mayor de células aisladas y macrometástasis, aunque sin relevancia estadística.

5.3.1 RECIDIVA GANGLIONAR. FALSOS NEGATIVOS

En ambas series obtuvimos una tasa de falsos negativos similar, 13% de los casos. Este resultado fue inesperado, ya que suponíamos que el procesamiento riguroso disminuiría el número de falsos negativos.

La tasa de falsos negativos es muy variable en la literatura desde un 7% de Statius Muller (118) a un 24,8% de Cascinelli (Tabla 5.2) (117).

Autor	Año	Nº pacientes totales	Nº pacientes con GC-	Mediana Seguimiento	Nº de recidivas ganglionares	Tasa de fallo (%)	Tasa de falsos negativos (%)
Gershenwald (113)	1998	322	243	35	10	4,1	16
Essner (114)	1999	267	225	45	11	4,8	20,7
Gadd (115)	1999	ND	89	23	7	8	ND
Clary (116)	2001	308	252	24	11	4,4	16,4
Cascinelli (117)	2000	787	646	29	40	6	24,8
Statius Muller(118)	2001	263	204	42	3	0	7

Jansen (119)	2000	199	151	32	6	4	11
Harlow (120)	2001	329	297	36	10	3,3	20,4
Doting (121)	2002	200	150	47	6	4	10
Chao (122)	2002	1183	950	16	14	1,5	7,1
Vidal-Sicart (123)	2003	435	358	26	7	1,9	8,9
Morton (124)	2003	1509	1277	ND	33	2,6	9,2
Nowecki (125)	2003	726	579	34	27	4,7	13,6
Yee (112)	2005	991	836	42	22	2,6	13,2
Berck(126)	2005	274	221	30	10	4,5	20,4
Rex (127)	2005	240	147	31	8	5,4	13,8
Wagner (128)	2003	408	323	31,4	11	3,4	11,5
Mangas (129)	2006	138	103	45	4	3,8	10,2
Morton (130)	2006	769	603	59,8	26	4,3	17,6
Van Akkoi (131)	2006	262	185	23	6	3,2	7,2

Tabla 5.2. Principales series. Tasa de fallo y tasa de falsos negativos

Cuando revisamos las diferentes series incluidas en la tabla previa descubrimos que los procesamientos de ganglio son radicalmente diferentes según los autores, tal y como exponemos a continuación:

- Staius Muller consigue un 20% de positividades y una tasa de falsos negativos del 7%. Realiza un procesamiento bivalvo (siempre que el ganglio fuera entre 0,5-1 cm) y obtiene un primer corte que tiñe con HE; si éste es negativo realiza un nivel de 250 micras y de ella realiza

4 secciones (2 teñidas con HE, otra con S100 y otra con HMB 45)(118).

- Van Akkooi obtiene un 29% de positividad con un 7,2% de falsos negativos realizando el Protocolo de Cook. No obstante, especifica que no ha sido realizado de manera uniforme ya que, en algunos de los pacientes los niveles se realizaron cada 250 micras mientras que en otros fueron cada 50 micras (131).
- Rex en 2005 obtiene resultados similares a los nuestros con tasa de detección y falsos negativos del 13,8%. Sin embargo, al describir la técnica de procesamiento, revela que a 84 pacientes realiza bisección y al resto una técnica de "rebanadas", de forma que no efectúa tampoco el mismo procedimiento a todos los pacientes (127).

De esta manera, por ejemplo si comparamos los falsos negativos de Van Akkooi (131) y los de Statius Muller (118), observamos que obtienen un porcentaje muy similar a pesar de realizar un método de procesamiento más exhaustivo el primer autor. No obstante y como ocurre en nuestro caso, sí que ha conducido a tasas de detección superiores del ganglio centinela.

Los falsos negativos pueden ser debidos a múltiples causas: a la inexperiencia del cirujano, médico nuclear o patólogo, a extirpaciones previas amplias o colgajos en la zona del tumor primario que modifiquen el drenaje, a escisión incompleta del tumor primario dejando células que pueden migrar posteriormente por vía linfática, a obstrucción de la vía linfática por células del tumor, o a la presencia de vías aberrantes de drenaje, y a metástasis en tránsito.

Por lo tanto, debemos considerar que sólo una parte de los falsos negativos es debida al modo de procesamiento del ganglio centinela. En nuestro caso, esperábamos que el procesamiento más riguroso mejorara no sólo la capacidad de detección sino que también consiguiera disminuir la tasa de falsos negativos como hemos discutido previamente. Esto no ha ocurrido así, probablemente, porque nuestros falsos negativos sean por otros mecanismos diferentes al método de procesamiento del ganglio (obstrucción de vías de drenaje, presencia de metástasis en tránsito...)

5.3.2 FALSOS NEGATIVOS EN MELANOMAS <1 MM DE BRESLOW Y MELANOMAS LOCALIZADOS EN EXTREMIDADES

De forma global, en nuestras series, un 40,66% de los pacientes a los que se realiza BSGC tenían menos de 1 mm de Breslow. En la serie 1 el porcentaje fue del 37,27%, mientras que en la serie 2 fue del 44,44%. Esto demuestra un aumento del número de melanomas <1 mm de Breslow a los que se realiza la técnica. Esta tendencia está claramente descrita en la literatura llegando a ser el porcentaje de pacientes en las grandes series en torno al 60-70% (48,49).

En ambas series la tasa de falsos negativos ha sido nula, teniendo un porcentaje de positivos global cercano al 2%.

En la literatura encontramos niveles de detección de positividad variables entre 0% de Statius Muller (118) a un 10,4% de Oliveira Filho (196). En estas series, el procesamiento del ganglio centinela no es uniforme, por lo que, de nuevo, debemos señalar que debería haber sido adecuadamente especificado, ya que el porcentaje de positividad puede ser muy variable (tabla 5.3).

En nuestro estudio, los pacientes que han recidivado y que tenían GC- han mostrado enfermedad visceral, lo que demuestra su especial agresividad. Probablemente en estos pacientes la diseminación ha sido hematogena, no utilizando la vía linfática para su diseminación metastásica.

Estudio	Año	Número de pacientes	Ganglios +(%)
Venna (197)	2013	484	34(7)
Wright et al (194)	2008	631	31(5)
Murali et al (198)	2012	432	29(6,7)
Wong et al (199)	2006	223	8(3,6)
Ranieri et al (200)	2003	184	12(6,5)
Kesmodel et al (48)	2005	181	9(5)
Stizbenger et al (195)	2004	146	6(4)
Oliveira Filho et al (196)	2003	77	8(10,4)
Stadius Muller et al (186)	2001	75	0(0)
Bedrosian et al (201)	2000	71	4(5,6)
Jacobs et al (202)	2003	65	2(3,1)
Hershko et al (203)	2006	64	5(8)
Mozzillo (204)	2013	492	24(4,9)
Cecchi et al (205)	2007	50	2(4)
Cooper et al (206)	2013	189	3(1,6)
Han et al (207)	2013	1250	65(5,2)
Estudio actual	2013	85	2(2,35)

Tabla 5.3 Porcentajes de positividades de las series de la literatura con melanoma < 1mm de Breslow.

En cuanto a la tasa de falsos negativos en melanomas localizados en extremidades, ésta se redujo a la mitad en la serie 2 (del 18% al 9%). Aunque se trata de un número reducido de pacientes (154 pacientes en total) y los datos deben ser interpretados con prudencia, decidimos explorar este subgrupo de melanomas, ya que en esta localización los drenajes son únicos y, por lo tanto, el número de falsos negativos podría verse disminuido al aumentar la exhaustividad del procesamiento del ganglio centinela. Concluimos, por tanto, que en este subgrupo de pacientes, sí que el procesamiento 2 ha disminuido la tasa de falsos negativos.

5.4 SUPERVIVENCIA GLOBAL

De forma global, en la serie 1 el 12,7% de los pacientes ha fallecido por melanoma, mientras que en la serie 2 ha sido del 9%, a fecha fin del periodo de recogida de datos (Abril 2013).

De los pacientes con GC+, un 23,07% ha fallecido por melanoma en la serie 1, y un 30% en la serie 2.

En cuanto a los pacientes con GC-, sólo un 11,34% de la serie 1 y un 3,79% de la serie 2 han fallecido por melanoma. Este número inferior de la serie 2 puede ser debido al menor tiempo de seguimiento de los pacientes con melanoma en este grupo.

El ensayo MSLT-1 confirma la importancia pronóstica de la afectación del GC. Los pacientes con GC+ tienen un 27.2% de probabilidad de morir por el melanoma, mientras que en los pacientes con GC - la posibilidad es del 9,8% (208). La mayoría de autores coincide con este valor pronóstico de la afectación ganglionar del ganglio centinela.

En la serie 1, tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia global, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con GC+ frente a los pacientes con GC-. En la serie 2 estas diferencias han mostrado significación estadística. Este dato, se debe a que en la serie 1 la detección fue muy baja, sólo de un 11,82% de los pacientes. De nuevo, el nivel de detección debe ser considerado insuficiente y, por ello, no se

han encontrado diferencias estadísticamente significativas. En contraste, en la serie 2 con un nivel de detección semejante a otros descritos en la literatura (20,20%), si se han observado diferencias en supervivencia. Este resultado es claramente esperable, y coincide con la mayor parte de autores de la literatura y el propio MSLT-1.

5.5 ANÁLISIS DE COSTES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN LA REGIÓN DE MURCIA

Los precios obtenidos en nuestro estudio están en consonancia con las referencias americanas que cifran el precio del análisis del ganglio centinela de melanoma entre 10000-15000 dólares (7620-11431 euros) (209).

En España sólo existe un estudio en el que se realiza la descripción de costes del proceso de diagnóstico y tratamiento del melanoma cutáneo dividido en diferentes etapas o pasos diagnósticos-terapéuticos (210). En este artículo, no describen el método de estudio del ganglio centinela y atribuyen un coste general a la intervención con 1 día de ingreso, rescisión de la cicatriz del melanoma con 2 cm y realización de la técnica de BSGC de 682.24 Euros.

Nos parece que este coste está claramente infravalorado, ya que Serrano y colaboradores en 2010, en el mismo hospital, describen el procesamiento del ganglio con cortes seriados de 0,4 cm y niveles con 2 cortes de HE y HMB45, S100, Melan A y tirosinasa. Con esta técnica obtienen al menos 5 niveles (para un tamaño del ganglio medio de 2 cm), siendo el número medio de ganglios de 1. Consideramos que el procesamiento de estas 30 laminillas supondría un coste mucho mayor.

Morton y col (211) realizaron un estudio en Australia de coste efectividad de la BSGC y estima el coste del ganglio centinela (sin realizar ampliación ni injerto cutáneo) en 1902,45 euros. Se trata de un precio semejante al de la serie 1, de 2088,62-3073,35 euros (según sea axilar o inguinal) y bastante alejado de los costes de la serie 2, de 7760,29-8748,01. Debemos reseñar que en el artículo de Morton no se indica la forma de procesamiento histológico del ganglio centinela que es lo que realmente ha duplicado los costes en la serie 2.

Otro aspecto a valorar es el tiempo que necesita el patólogo para la valoración de todas estas laminillas. Hemos estimado que necesita una media de 2

minutos/laminilla y, puesto que el número de laminillas a evaluar en la serie 2 es de 36, el patólogo debe invertir 72 minutos en la valoración de un sólo ganglio. Como la media de ganglios es de 2, necesita 144 minutos para realizar un estudio de ganglio centinela de un sólo paciente.

Tal y como se ha comentado en la introducción del presente trabajo, el aumento de exhaustividad del estudio del ganglio centinela con protocolos más complejos, aumenta el porcentaje de detección de positividad, pero a costa también de multiplicar el coste económico.

Nuestro modelo de procesamiento en la serie 2 es similar al publicado por Abrahamsen en el 2004 aunque todavía más ampliado en cuanto a tinciones inmunohistoquímicas (76).

El modelo de Abrahamsen fue criticado posteriormente por Scolyer en base al criterio económico y al tiempo que debería invertir el patólogo en dicho trabajo. Siguiendo este protocolo un patólogo sólo conseguiría en 8 horas de trabajo estudiar 6 casos (212).

Aunque con estos procesamientos complejos (con técnicas bivalvas o con secciones paralelas), la detección se aumenta, es todavía desconocida la relevancia de estas positividad, ya que como se ha comentado en este trabajo, la mínima carga metastásica con significación pronóstica en el ganglio centinela del melanoma sigue siendo un enigma.

Por ello, las nuevas técnicas de procesamiento, "breadloafing" (98), que están enfocadas a la visualización de gran cantidad de espacio subcapsular (localización más habitual de las micrometástasis), son muy atractivas desde el punto de vista económico, ya que como máximo realizan 3 cortes (2 de HE y 1 de inmunohistoquímica), obteniendo una tasa de positividad muy aceptable, en torno al 20% que es a la vez coincidente con nuestros resultados del procesamiento transhiliar bivalvo.

Quizás en un futuro, dispongamos de técnicas como las ya realizadas en ganglio centinela de mama, en las que se dispone de un marcador específico Citoqueratina 19 OSNA (one step nucleic acid amplification). Se trata de una técnica de análisis reciente, que permite la identificación cuantitativa de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la citoqueratina 19 (CK-19), presente en las células tumorales del cáncer de mama. Es una técnica validada, con un índice de concordancia con respecto a la técnica gold-estandar (cortes seriados con HE

con/sin inmunohistoquímica) del 98.2%, con una sensibilidad de casi el 95% y una especificidad cercana al 94%. Además, permite el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, al ser el tiempo de obtención de resultados alrededor de 30-45 minutos, con el ahorro de costes que esto conlleva (213).

Es necesario, en definitiva, llegar a un consenso claro respecto al procesamiento del ganglio centinela en base a estudios con gran cantidad de pacientes, en los que este término esté totalmente estandarizado.

Por otro lado y en relación a optimizar los costes económicos, las indicaciones de la técnica deben ajustarse el máximo posible sobre todo en caso de índice de Breslow bajo, ya que aunque la técnica está justificada cuando la posibilidad de ganglio positivo sea al menos del 10%, la realidad clínica es que se está realizando con posibilidades de positividad menores. Además, estos pacientes tienen una supervivencia muy buena con tasas de supervivencia global cercana al 85-99%.

Por lo tanto, el problema fundamental se plantea en los melanomas menores de 1 mm, que además, se están convirtiendo en el grupo más importante de pacientes (60-70% de los nuevos melanomas diagnosticados en los grandes centros) (48,49). En nuestras series, un 40,66% (85 pacientes) a los que se realizó una BSGC tenían un índice de Breslow menor a 1 mm y de ellos sólo un 2,35% (dos pacientes) tuvieron un GC positivo.

La positividad en nuestros dos casos fue debida a micrometástasis en el GC del grupo 1 y a células aisladas en el grupo 2. El caso de la serie 1 recidivó posteriormente de forma locoregional (SLE 56,37 meses) permaneciendo viva al final del estudio (128,40 meses) mientras que el caso de la serie 2 no ha presentado recidivas (ILE y SG 65 meses). Es por tanto reseñable que en ambas series sólo hemos detectado 1 caso en cada una de ellas con ganglio centinela positivo por debajo de 1 mm de Breslow.

De esta manera, en la serie 1 en pacientes con índice de Breslow <1mm, se realizaron 40 técnicas negativas para encontrar un sólo ganglio centinela positivo. Puesto que el precio estimado era de 3.814,90-4.799,62 euros por ganglio centinela, el coste estimado de detección de un GC+ en <1 mm fue de 156.411,10-196.784,62 euros en nuestra primera serie. En el periodo de recogida de casos de esta serie (6 años), sólo un paciente con Breslow menor a 1 mm tuvo un GC+. Esta

incidencia anual de 0,16 trasladada a coste anual por la detección de metástasis en el ganglio centinela en la serie 1 sería de 25.025,77-31.485,53 euros/año.

En caso de no haberse realizado la técnica de BSGC se habría realizado una ampliación de la cicatriz de extirpación del melanoma cuyo coste sería de 1.726,28 (ampliación de lesión cutánea)+65,13 (biopsia de lesión cutánea) lo que supondría un coste de 1.791,41 euros. Como se habrían realizado 41 técnicas, el coste total habría sido de 73.447,81 euros.

Por lo tanto, el incremento de coste derivado de la realización de la BSGC sería de entre 82.963,19-123.336,81 euros en total. Por paciente supondría un sobrecoste de (2.023,49-3.008,21 euros)

Según Agnese los años potenciales de vida perdidos en cada muerte por melanoma son de 17,1 años. De esta manera dividiendo el incremento de coste debido a la técnica entre los años de vida potencialmente perdidos se obtendría un valor de 4.851,64-7.212,67 euros, coste por año de vida salvada. Se trata de un dato indicador meramente económico ya que realmente esta técnica es fundamentalmente diagnóstica y no garantiza que el paciente no vaya a fallecer de melanoma (209).

En cuanto a la serie 2, en el subgrupo de pacientes con melanoma <1mm de Breslow, se realizaron 43 técnicas negativas para encontrar un sólo GC positivo a expensas de la detección de células aisladas. El paciente permanece vivo al término de este estudio.

Puesto que el precio estimado en la serie 2 del ganglio centinela ha sido de 9.486,57-10.471,29 euros. El coste estimado de detección de un GC+ en <1mm fue de 417.409,08-460.736,76 euros. Por lo tanto, en el periodo de inclusión de pacientes de esta serie, (3 años) sólo un paciente con Breslow menor a 1 mm tuvo GC+. La incidencia anual en este caso es de 0,33 lo que trasladada a coste anual en la serie 2 sería de 137.744,97-152.043,13 euros/año, lo que supone un valor 5 veces superior a la técnica anterior.

En esta serie 2, en caso de haber realizado sólo ampliación de la zona del melanoma, el coste habría sido de 1.791,41 Euros. Cómo se habrían realizado 44 técnicas el coste hubiera sido de 78.822,04 Euros.

Por lo tanto el incremento de coste derivado de la realización de la BSGC sería de entre 338.587,04-381.914,72 euros. Por paciente supondría un sobrecoste de 7.695,16-8.679,88 euros.

En este caso el coste por año de vida salvado sería de 19.800,40-22.334,19 euros, lo que supone un coste 4 veces superior a la serie 1.

Los datos que se extraen de la literatura consideran un límite económico de unos 35.000 dólares (\approx 27.000 Euros), como coste por año de vida salvado aceptable para una técnica. Es este realmente un indicador puramente económico y muy difícil de cuantificar. No obstante, nuestros precios serían en teoría apropiados, incluso considerando el procesamiento de la serie 2 (214,215).

Este trabajo fue realizado de forma similar por Agnesse con un 99 melanomas menores a 1 mm de Breslow obteniendo un coste anual vida salvada de 103.500-153.000 Dólares (79.425,69-117.394) y un coste por año de vida salvada de 43.156,26 Euros que es superior a nuestros precios debido a que en esta serie deben evaluar a 91 pacientes para obtener un sólo ganglio positivo, y este autor llega a la conclusión de que la BSGC no parece costo-efectiva y debe ser cuestionada en caso de los melanomas finos (209).

Estos datos económicos, junto con los obtenidos tras la comparación de dos tipos de procesamiento de la BSGC, sugieren que debemos mejorar la selección de pacientes que deben ser sometidos a esta técnica, y especialmente en los melanomas con índices de Breslow inferiores a 1 mm. Esto es muy relevante en el momento actual, ya que, las nuevas líneas terapéuticas (ipilimumab y vemurafenib) son una esperanza en el melanoma metastásico. Por ello, identificar estos melanomas con afectación ganglionar es muy importante para posteriormente, si fuera necesario, ofertar estos nuevos tratamientos.

En general, en los melanomas inferiores a 1 mm de Breslow, la posibilidad de ganglio centinela positivo se ha cifrado entre el 0-8%, siendo la mayoría de los casos positivos los equivalentes a un estadio T1b. De esta manera, es necesario subclasificar un grupo de pacientes que corresponderían a estadio T1a, pero que tienen un riesgo de tener ganglio centinela positivo considerable. Por ello, muchos autores han hecho diferentes propuestas que recogemos en la tabla 5.4:

Estudio	Año	Número de pacientes	Ganglios + (%)	Factores asociados con Ganglio centinela +
Mozzillo et al (204)	2013	492	24(4,9%)	Índice mitótico
Venna et al (197)	2013	484	34(7)	Edad, infiltrado inflamatorio, localización, grosor tumoral
Wright et al (194)	2008	631	31(5)	Edad, Clark, Sexo
Murali et al (107)	2012	432	29(6,7)	Grosor tumoral, invasión linfovascular
Wong et al (199)	2005	223	8(3,6)	Ninguno
Ranieri et al (200)	2006	184	12(6,5)	Grosor tumoral, Clark, Índice mitótico
Kesmodel Et al (48)	2005	181	9(5)	Grosor tumoral, Índice mitotico
Stizbenger et al (195)	2004	146	6(4)	Ninguno
Oliveira Filho et al (196)	2011	77	8(10,4)	Índice mitotico, ulceración, fase de crecimiento vertical
Status Muller et al (186)	2001	75	0(0)	Ninguno
Bedrosian et al (201)	2000	71	4(5,6)	Fase de crecimiento vertical
Jacobs et al (202)	2003	65	2(3,1)	Ninguno
Hershko et al (203)	2006	64	5(8)	Grosor tumoral, Clark

Cecchi et al (205)	2007	50	2(4)	Grosor tumoral
Cooper et al (206)	2013	189	3(1,6%)	Indice mitótico > 3 mitosis/mm ²
Han et al (207)	2013	1250	65(5,2%)	Grosor tumoral ≥ 0,75 mm, Clark ≥ IV y ulceración

Tabla 5.4. Factores asociados a positividad del ganglio centinela. Principales series con melanomas menores a 1 mm de Breslow.

Venna (197), que presenta una serie amplia de pacientes, indican que la positividad del ganglio se eleva hasta el 30% si incluye estos 4 factores: edad ≤ 43, grosor tumoral, localización (tronco y extremidades inferiores) e infiltrado inflamatorio tumoral (ausente o bajo). Nuestra serie, en general, es pequeña como para obtener una conclusión estadísticamente significativa en este subgrupo de pacientes.

Recientemente Han y colaboradores (207) presentan una serie multicéntrica de 1250 melanomas finos y describen que el 86,2% de las metástasis ocurren en melanomas con índice de Breslow ≥ 0,75 mm, recomendando realizar la técnica en este subgrupo de pacientes. Además encuentran significación estadística en las variables nivel de Clark ≥ IV y ulceración. Es sorprendente que no encuentran que la variable índice mitótico tenga significación estadística.

Consideramos que este trabajo se ajusta a nuestra realidad práctica ya que demuestra que en las series actuales, los melanomas menores a 1 mm de Breslow sometidos a la BSGC han aumentado, y que no existen criterios uniformes en este subgrupo de pacientes, tanto en indicaciones como en procesamiento ganglionar.

La optimización de la técnica vendrá dada en base a la selección cada vez más adecuada de los pacientes que deben someterse a ella y a la estandarización de un modelo histopatológico sensible en la detección, pero a la vez, sencillo en el procesamiento. Esto es un proceso dinámico, actualmente muy debatido y serán necesarios estudios con series más amplias de pacientes para obtener más conclusiones en este campo.

6 CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

- 1- El protocolo histopatológico por niveles ha demostrado mejorar la capacidad de detección de la técnica en nuestro medio.
- 2- Utilizando este modo de procesamiento se obtienen niveles de detección semejantes a los descritos en la literatura. El modelo de procesamiento previo obtenía resultados claramente inferiores a los deseados.
- 3- En nuestro medio, sólo el índice de Breslow tiene relación estadísticamente significativa con el resultado de la BSGC, si bien es cierto que otras variables con esperable significación (ulceración y número de mitosis/mm²) no estaban adecuadamente recogidas.
- 4- Realizando un estudio global, no hay diferencias en cuanto a la tasa de falsos negativos en ambos procesamientos. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con melanomas localizados en extremidades, la tasa de falsos negativos se reduce a la mitad. De esta manera, se elimina el posible factor de confusión correspondiente a los drenajes múltiples.
- 5- A pesar de una mayor capacidad de detección de la serie 2, esta no se ha traducido en una ventaja de supervivencia. No obstante, el resultado de la BSGC sirve para estadificar el caso clínico y para tomar decisiones de tratamiento, siendo su valor terapéutico no establecido.
- 6- El procesamiento histopatológico por niveles de la serie 2, al menos, duplica el coste económico del procesamiento previo. No obstante, se encuentra dentro de unos parámetros aceptables y además aumenta la tasa de detección de forma considerable disminuyendo los falsos negativos.
- 7- El presente estudio demuestra la importante relevancia del modelo de procesamiento ganglionar. Este debería ser adecuado y uniformemente recogido en los estudios de melanoma ya que las tasas de detección son muy diferentes según la técnica realizada.

-
- 8- Partiendo de la premisa de que el melanoma es un tumor difícilmente predecible en su comportamiento, el resultado positivo en la BSGC permite tomar decisiones terapéuticas. La aparición de nuevas opciones de tratamiento obliga a optimizar al máximo dicha técnica con objeto de identificar el subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de estas nuevas terapias.
 - 9- Aunque el porcentaje de pacientes sometidos a la técnica con melanomas finos es cada vez mayor, no podemos recomendar un procesamiento concreto en estos pacientes, debido a la falta de casuística y de criterios adecuados en la selección de los mismos.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Balch CM, Soong S, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:131-49.
- 2- De Vries E, Coebergh J. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *European J of Cancer* 2004 ;40 :2355-2366
- 3- Saenz S, Conejo Mir J, Cayuela A. Melanoma epidemiology in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(7):411-8.
- 4- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;46:765-81.
- 5- Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer, centro Nacional de Epidemiología ISCIII.2009.Madrid.Disponible:
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspaña1975_2006_2010.pdf.
- 6- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW., et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8:773-83.
- 7- Asociación española contra el cancer. Online Source:
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/melanoma/Paginas/pronostico.aspx>.
- 8- Chirlaque MD, Tortosa J, Valera I, López-Rojo C, Párraga E, Salmerón D, et al. Casos y Tasas de Incidencia de Cáncer en la Región de Murcia 1983-2003. Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo; Dirección General de Salud Pública, 2009.
- 9- 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 dermatosifiliogr* 2013.
- 10- Chirlaque MD, Salmeron D, Ardanaz E, Galcerán J, Martínez R, Marcos-Gragera et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3:iii21-iii29

- 11- Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3:iii3-13
- 12- Navarro Sanchez C, Chirlaque Lopez MD. Epidemiología del melanoma cutáneo en la Región de Murcia. En: Martínez Escribano J, Piñero Madrona A, de Torre Minguela C, Ródenas Lopez JM. Melanoma cutáneo. Guía clínica práctica. Murcia:Servicio Murciano de Salud;2012.
- 13- Cirera LI, Martinez C, Madrigal E et al. Estadísticas Básicas de Mortalidad de la Región de Murcia 2008. Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo y Consejería de Economía y Hacienda de la Región de Murcia, 2010
- 14- Markovic SN Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A et al. Melanoma study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:364-80
- 15- De Torre C, Martínez-Escribano J. Novel CDKN2A mutation detected in Spanish melanoma pedigree. *Exp dermatol* 2010;19(8):333-5.
- 16- Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, Goldstein AM, Newton Bishop JA, Bishop DT et al. Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1568-1583
- 17- Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, Melsky JW, Harrist TJ, Mihm MC Jr et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi: an estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanoma. *Jam Acad Dermatol* 1982;6:230-41
- 18- Farber MJ, Heilman ER, Friedman RJ. Dysplastic nevi. *Dermatol Clin* 2012;30(3):389-404
- 19- Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. *Australas J Dermatol* 2009;50:231-40
- 20- Atlas de radiación solar. Online Source: <http://www.aemet.es/es/serviciosclimaticos/datosclimatologicos/atlasradiaciónsolar>
- 21- Gandini S, Sera F, Cattaruzza M, 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(14):2040-59

- 22- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45-60
- 23- Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757
- 24- Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma:revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771
- 25- Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I et al. The "ugly duckling sign": agreement between observers. *Arch Dermatol.* 2008 Jan;144(1):58-64
- 26- Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheff er E, et al. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:22-27
- 27- Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the Routine Management of pigmented skin lesions *Arch Dermatol* 2006; 142:1211-12
- 28- Egger ME, Stepp LO, Callendor GG, Quillo AR, Martin RC, Scoggins CR et al. Outcomes and prognostic factors in superficial spreading melanoma. *Am J Surg* 2013; Oct 1. doi:pii: S0002-9610(13)00541-2
- 29- Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest, contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):568-75
- 30- Kallini JR, Jain SK, Khachemoune A. Lentigo maligno: Review of salient characteristics and management. *Am J Clin Dermatol* 2013;Sep(10)
- 31- Piliang P. Acral lentiginous melanoma. *Clin Lab Med* 2011;31(2):281-8
- 32- Petro A, Schwartz J, Johnson T. Current melanoma staging. *Clin Dermatol* 2004;22(3):223-7.
- 33- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson SF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206
- 34- 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 Aug 15;19(16):3635-48.
- 35- 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 Aug 15;19(16):3622-34.

- 36- Bichakjan CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote HA, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 2011;65(5):1032-47.
- 37- Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. Am J Surg Pathol 2003;27(12):1571-6
- 38- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. J Surg Oncol 2011 Sep;104(4):379-85.
- 39- 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 node. Melanoma Res. 1995;5:255-60.
- 40- 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.
- 41- 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.
- 42- Bleiweiss IJ. Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years: rethinking basic principles. Lancet Oncol. 2006;7: 686-92.
- 43- Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. Laryngoscope. 2006;112:1-15.
- 44- Leong SP. Selective sentinel lymphadenectomy for malignant melanoma, Merkel cell carcinoma, and squamous cell carcinoma. Cancer Treat Res. 2005;127:39-76.
- 45- Thomas KA, Lechner J, Shen P, Waters GS, Geisinger KR, Levine EA. Use of sentinel node mapping for cancer of the colon: «to map or not to map». Am Surg. 2006;72:606-11.
- 46- Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (≥ 4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol. 2000;7:160-5.
- 47- Botella-Estrada R y Nagore E. Estado actual del ganglio centinela en el melanoma. Actas Dermosifiliogr 2011;102(10):749-753.

- 48- Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymphnode positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:1-10.
- 49- Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:308-17.
- 50- Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol*. 2007;157:338-43.
- 51- Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1666-74.
- 52- Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer*. 1978;42:2282-92.
- 53- Guitart J, Lowe L, Piepkorn L, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:603-8.
- 54- Slingluff Jr CL, Seigler HF. Thin malignant melanoma: risk factors and clinical management. *Ann Plast Surg*. 1992;28: 89-94.
- 55- Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol*. 1987;123:1326-30.
- 56- Clark Jr WH, Elder DE, Guerry 4th 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.
- 57- Olah J, Gyulai R, Korom I, Varga E, Dobozy A. Tumor regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2003;149(3):662-3
- 58- Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer*. 2009;115:869-79.
- 59- Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Nevus cells in lymph nodes. *Am J Dermatopathol*. 2002;24:1-5.
- 60- Kaur C, Thomas RJ, Desai N, Green MA, Lovell D, Powell BW, et al. The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status. *J Clin Pathol*. 2008;61:297-300.

- 61- Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:316-22.
- 62- Fohn LE, Rodriguez A, Kelley MC, Ye F, Shyr Y, Striklin G, Robbins J. D2-40 lymphatic marker for detecting lymphatic invasion in thin to intermediate thickness melanomas: association with sentinel lymph node status and prognostic value-a retrospective case study. *JAAD* 2011;64(2):336-45.
- 63- Xu X, Chen L, Guerry D, Dawson PR, Hwang WT, Vanbelle P et al. Lymphatic Invasion Is Independently Prognostic of Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):229-37
- 64- Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, Daud A et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(3):366-400
- 65- Coit DG, Olszanski AJ. Progress in the management of melanoma in 2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5 Suppl):645-8
- 66- Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, Alastrué A, Bigatà X. La linfogammagrafía en el estudio de los patrones de drenaje linfático en los pacientes con melanoma. *Med Clin (Barc).*1999;113:281-4.
- 67- Thompson JF, Shaw HM, Hersey P, Scoyler R. The history and future of melanoma staging. *J Surg Oncol.* 2004;86:224-35.
- 68- Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma:evidence assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:19-27.
- 69- Thompson JF, Stretch JR, Uren RF, Ka VS, Scoyler R. Sentinel node biopsy for melanoma: where have we been and where are we going. *Ann Surg Oncol.*2004;11:147S-51S.
- 70- Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. A multicenter trial. *Ann Surg.* 1999; 230:453-65.
- 71- Piñero-Madróna A, Martínez-Escribano J, Nicolás-Ruiz F, Martínez-Barva E, Canteras-Jordana M, Rodríguez-González JM et al. Anatomical location of the primary tumor as a variable to be considered in sentinel node biopsy of cutaneous melanoma. *Cir Esp* 2005;78(2):86-91.
- 72- Piñero-Madróna A, Martínez Escribano J, Nicolás Ruiz F, Martínez Barba E, Canteras Jordana M, Rodríguez Gonzalez JM et al. Selective sentinel node biopsy in melanoma using preoperative lymphoscintigraphy

- location and intraoperative detection gamma probe. *Med Clin* 2001;117(13):481-6.
- 73- McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS et al. Lessons learned from the sunbelt melanoma trial. *J Surg Oncol* 2004;84(4):212-23
- 74- Spanknebel K, Coit DG, Bieligg 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(3):305-17
- 75- Cook MG, Green MA, Anderson A, Eggermont AM, Ruitter DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200:314-9.
- 76- Abrahamsen HN, Sorensen BS, Nexø E, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T et al. Pathologic assessment of melanoma sentinel nodes: a role for molecular analysis using quantitative real-time reverse transcription-PCR for MART-1 and tyrosinase messenger RNA. *Clin Cancer Res* 2005;11(4):1425-33.
- 77- Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ, Elashoff R, et al. Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:3238-44.
- 78- Takeuchi H, Morton DL, Kuo C, Turner RR, Elashoff D, Elashoff R, et al. Prognostic significance of molecular upstaging of paraffin-embedded sentinel lymph nodes in melanoma patients. *J Clin Oncol.* 2004;22:2671-80.
- 79- Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H. A micromorphometry based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer.* 2001;91:2110-20.
- 80- Li W, Stall A, Shivers SC, Lin J, Haddad F, Messina J, et al. Clinical relevance of molecular staging for melanoma: comparison of RT-PCR and immunohistochemistry staining in sentinel lymph nodes of patients with melanoma. *Ann Surg.* 2000;231:795-803.
- 81- Rimoldi D, Lemoine R, Kurt AM, Salvi S, Berset M, Matter M et al. Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes from melanoma patients: direct comparison of multimarker molecular and immunopathological methods. *Melanoma Res* 2003;13(5):511-20

- 82- Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumour cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma: an immunohistological study. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:612-8.
- 83- Wong S, Balch C, Hurley P, Agarwala S, Akhurst T, Cochran A et al. Sentinel Lymph Node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2912-18.
- 84- Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in dermatopathology: a review of the most commonly used antibodies (part 1). *Actas Dermosifiliogra* 2013;104(2):99-127.
- 85- Prieto VG, Shea CR. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions. *J Cutan Pathol* 2008;35:1-10
- 86- Carlson JA, Ross JS, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:743-75.
- 87- Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200:314-319
- 88- Roberts AA, Cochran AJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients: current and future trends. *J Surg Oncol.* 2004;85:152-61.
- 89- Jennings C, Klim J. Identification of nodal metastases in melanoma using sox-10. *Am J Dermatopathol* 2011;33(5):474-482
- 90- Mangas C, Fernández-Figueras MT, Carrascosa JM, Soria X, Paradelo C, Ferrandiz C, et al. A tattoo reaction in a sentinel lymph node from a patient with melanoma. *Dermatol Surg.* 2007;33:766-7.
- 91- Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and Sclassification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:162S-168S.
- 92- Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with subclinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol.*2003;25:371-6.
- 93- Carson K, Wen DR, Li PX, Lana AM, Bailly C, Morton DL, et al. Nodal nevi and cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:834-40.

- 94- Holt JB, Saguenza OP, Levine EA, Shen P, Bergman S, Geisinger KR, et al. Nodal melanocytic nevi in sentinel lymph nodes. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:58-63.
- 95- Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J 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(2):129-142
- 96- Asín Llorca M, Bañuls Roca J, Berrocal Jaime A, Gimenez Climent J, Gonzalez Nebreda M et al. 2006. Guía de Prevención y tratamiento del melanoma en la Comunidad Valenciana. Valencia: Conselleria de Sanitat.Generalitat Valenciana:2006.
- 97- Cserni G. A model of determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2004; 57:467-71.
- 98- Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(12):1764-9
- 99- Orts Llorca F. Anatomía humana. Tomo tercero. 6a Ed. Barcelona: Editorial Científico Medica; 1986
- 100- Baehner F, Li R, Jenkins T, Hwang J, Kashami-Sabret M et al. The impact of primary melanoma thickness and microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes on melanoma patient survival. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(3):1034-42.
- 101- Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345-3349
- 102- Van Akkooi AC, Wilt JH, 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.
- 103- Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17(10):1578-85.
- 104- Van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schafer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, 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;248:949-955
- 105- Leong S, Facs L, Zuber M, Ferris R, Killagawa Y et al. Impact of nodal status and tumor burden in sentinel lymph nodes on the clinical outcomes of cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 2011; 103(6): 518-530
- 106- Murrall R, De Silva C, Mac Carthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. Sentinel lymph nodes containing very small (<0.1 mm) deposits of metastatic melanoma cannot be safely regarded as tumor-negative. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1089-99.
- 107- Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K, Spillane AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary melanoma. *Ann Surg* 2012;255:128-33
- 108- Van del Ploeg AP, Van Akkooi AC, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* Sep 25. pii: S0959-8049(13)00791-0.
- 109- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group: MINITUB registration nstudy.
<http://www.melanomagroup.eu/content/view/101/117/ClinicalTrials.gov>
- 110- Van der Ploeg AP, Van akkooi AC, Schmitz PI, Koljenovic S, Verhoef C, Eggemont AM. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. *Eur J Cancer* 2010 45(13):2414-21
- 111- Gutzmer R, Kaspari M, Brodersen JP, Mommert S, Volker B, Kapp A et al. Specificity of tyrosinase and HMB-45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies. *Histopathology* 2002;41:510-518
- 112- Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, McCarthy WH, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:429-39.
- 113- 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(6):2253-60

- 114- Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Sterns S, Glass E et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6(5):442-9.
- 115- Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, Flotte TJ et al. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 1999;134(4):381-7.
- 116- Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001;233(2):250-8.
- 117- Cascinelli N, Clemente C, Bifulco C, Tragni G, Morabito A, Santinami M et al. Do patients with tumor-positive sentinel nodes constitute a homogeneous group?. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9Suppl):35S-37S.
- 118- Staius Muller MG, Van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pipers R et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;9(12):2401-8.
- 119- Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Olmos RA, Kroon BB. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87(4):484-9.
- 120- Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, Hoefnagel CA, Olmos RA, Kroon BB. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res.* 2001;11:45-55
- 121- Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients?. A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):673-8.
- 122- Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DJ, Noyes RD, Cerrito PB et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002;184(6):520-4.
- 123- Vidal-Sicart S, Pons F, Puig S, Ortega M, Vilalta A, Martín F. Identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma: what are the reasons for mistakes?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(3):362-6.
- 124- Morton DL, Hoon DJ, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage

- melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003;238(4):538-49.
- 125- Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes-one institutions' experience. *Melanoma Res* 2003;13(1):35-43
- 126- Berck DR, Johnson DL, Vzieblo A, Kiernan M, Swetter SM. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: The Stanford experience 1997-2004. *Arch Dermatol* 2005;141(8):1016-22.
- 127- Rex J, Paradelo C, Mangas C, Hilari JM, Fernandez-Figueras MT, Fraile M et al . Single-institution experience in the management of patients with clinical stage I and II cutaneous melanoma: results of sentinel lymph node biopsy in 240 cases. *Dermatol Surg* 2005;31(11Pt1):1385-93.
- 128- Wagner JD, Ranieri J, Wudokimow DZ, Logan T, Chuang Ty, Johnson CS et al. Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(2):486-97
- 129- Mangas C, Hilari JM, Paradelo C, Rex J, Fernández-Figueras MT, Fraile M, et al. Prognostic significance of molecular staging study of sentinel lymph nodes by RTPCR for tyrosinase in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:910-8.
- 130- 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.
- 131- Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, Van Geel AN, Eggermont AM, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006; 17:1578–1585.
- 132- Karim Rz, Scolyer RA, Li W, Yee VS, Mckinnon JG, Li LX et al. False negative sentinel lymph node biopsies in melanoma may result from deficiencies in nuclear medicine, surgery or pathology. *Ann Surg* 2008;247(6):1003-10.
- 133- Morton DL, Cochran AJ. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol* 2004;151:308-19.

- 134- Madalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefits 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
- 135- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat. Rev Cancer* 2003;3:1-6
- 136- Pizarro A, Redondo P. Melanoma dissemination and the usefulness of sentinel lymph node: a reappraisal. *Skin Cancer* 2004;19:221-30
- 137- Mangas C, Paradelo C, Rex J y Ferrándiz C. La biopsia del ganglio centinela: su papel diagnóstico y pronóstico en el melanoma maligno. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:331-48.
- 138- Thomas JM, Patocskai EJ. The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma. Its use should be confined to patients in clinical trials. *Br Med J.* 2000;321:3-4.
- 139- 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.
- 140- Ross M. Sentinel node biopsy for melanoma: an update after two decades of experience. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:238-48
- 141- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG et al. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:7-17.
- 142- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17
- 143- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS et al. High and low dose of interferon alpha 2b in high risk melanoma: First analysis of intergroup trial W1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-2448
- 144- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS et al. High dose interferon alpha 2b significantly prolongs relapse free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of Intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-2380

- 145- Sondak VK. Controversies in the adjuvant therapy of melanoma. Should high dose interferon be considered standard of care?. *Oncología* 2006;29 Supl 1:60-62
- 146- Faries MB, Morton DL. Therapeutic vaccines for melanoma. *Biodrugs* 2005;19(4):247-60
- 147- Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, HoekstranHJ, Roses DF et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I).
- 148- Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, et al; NCCN Melanoma Panel. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:250-275
- 149- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-66.
- 150- Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD et al. The Society for immunotherapy of cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(10):588-98.
- 151- Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Onco* 2003;4:359-64
- 152- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-2516
- 153- Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-2526
- 154- Martí RM, Sorolla A, Yeramian A. Nuevas dianas terapéuticas en el melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(7):579-90
- 155- Crosby T, Fish R, Coles B et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001215
- 156- Pilko G, Besic N, Zgajnar J, Hocevar M. Prognostic heterogeneity after the excision of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *Surg Oncol* 2011 Mar;20(1):26-34.

- 157- Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Oct;36(10):1713-42.
- 158- Kanzler MH. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma: a re-evaluation of the evidence. *J Am Acad Dermatol* 2010 May;62(5):880-4.
- 159- Rogers HW, Coldiron BM. Sentinel node biopsy not standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2011 Feb;64(2):441
- 160- Sladden MJ, Foley P, Stanford DG, Zagarella S, Reid C. Sentinel node biopsy: not the standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2010 Apr;62(4):708-9.
- 161- Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2010 Feb;17(2):514-20.
- 162- Morton DL, Elashoff R. Sentinel node biopsy: facts to clear the alleged clouds. *Arch Dermatol* 2008 May;144(5):685-6.
- 163- Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote HA, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011 Nov;65(5):1032-47.
- 164- Spatz A, Cook MG, Elder DE, Pipkorn M, Ruster DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer* 2003;39(13):1861-5
- 165- Scolyer RA, Thompson JF. Mitotic rate in melanoma should be recorded as the number of mitosis per mm² (not per high power field): surgeons tell your pathologists!. *Am J Surg* 2013;10:S0002-9610.
- 166- Tomás-Mallebrera L, Rojo-España R, Marquina-Vila A, Gimeno Clemente N, Morales-Suarez-Varela MM. Sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(5):428-36.
- 167- Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. Sentinel node biopsy as a prognostic factor in cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(6):486-92.
- 168- Curado. M. P., Edwards, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P., eds (2007) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX* IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.

- 169- Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, Johnson TM, Chang AE, Cimmino VM et al. Is there benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma?. *Cancer* 2009;115(24):5752-60.
- 170- 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-1, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242(3):302-11.
- 171- Ríos L, Nagore E, Lopez JL, Redondo P, Martí RM, Fernandez-de-Misa R et al. The Spanish National cutaneous Melanoma Registry. Tumor characteristics at diagnosis: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(9):789-799.
- 172- Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Volker B, Mitteldorf C, Kapp A et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(3):198-203.
- 173- Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifiro G, Mocellin S, Landi G et al. Italian Melanoma Intergroup. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol* 2009;16:2018-2027.
- 174- Arranz Sanchez DM, Pizarro A, Valencia Delfa JL. Características clínico patológicas de los melanomas cutáneos diagnosticados en un hospital terciario mediterráneo entre 1990 y 2004: comparación entre sexos, por grupos de edad y evolución a lo largo del tiempo. *Actas dermosifiliogr* 2009;100:476-85.
- 175- Serrano Falcon C. Biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma cutáneo. Factores pronósticos. Tesis Doctoral 2010.
- 176- Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanomas (≤ 1 mm). *Cancer* 2009;115:869-879.
- 177- Blessing K, McLaren KM. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. *Histopathology*. 1992;20:315-22.
- 178- 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.
- 179- Cook MG. The significance of inflammation and regression in melanoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420:113-5.

- 180- Bastian BC. Hypothesis: a role for telomere crisis in spontaneous regression of melanoma. *Arch Dermatol*. 2003;139: 667-8.
- 181- Burton AL, Egger ME, Gilbert JE, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC et al. Assessment of mitotic rate reporting in melanoma. *Am J Surg* 2012;204(6):969-74.
- 182- Scolyer, Thompson. Mitotic rate in melanoma should be recorded as the Lumber of mitoses per mm² (not per hiph power field): surgeons tell your pathologists!. *Am J Surg* 2013;206:142-143
- 183- Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma:2010 update. Part II. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:737-48.
- 184- Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, Brady MS, Coit DG. Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol* 2002;9:637-45
- 185- Ellis MC, Weerasinghe R, Corless CL, Vetto JT. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma:predictors and outcomes. *Am J Curg* 2010;199(5):663-8.
- 186- Stadius Muller M, van Leeuwen PA, van Diest PJ, Vuylsteke RJ, Pijpers RMeijer S. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0,9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-7.
- 187- Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, Cantor AB, Fitzmorris K, Reintgen DS et al. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):762-6
- 188- Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebouch AT et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients?. A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):673-8
- 189- Vidal-Sicart S, Pons F, Puig S, Ortega M, Vilalta A, Martin F et al. Identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma: what are the reasons for mistakes?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(3):362-6
- 190- Meier A, Satzger I, Volker B, Kapp A, Gutzmer R. Comparasion of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes- an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 2010;116(13):3178-88.

- 191- Ghafferi AA, Wong SL, Johnson TM, Lowe L, Chang AE, Cimmino VM et al. Prognostic significance of a positive non-sentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):2978-84
- 192- Rousseau DL Jr, Gershenwald JE. The new staging system for cutaneous melanoma in the era of lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31(3):415-25
- 193- Satzger I, Meier A, Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Which parameters to choose for prediction of non-sentinel lymph node positivity in melanoma?. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3588-90
- 194- Wright BE, Scheri RP, Ye X, Faries MB, Turner RR, Essner R, et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2008;143:892-900.
- 195- Stitzenberg KB, Grobden PA, Stern SL, Thomas NE, Hensing TA, Sansbury LB, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness ≤ 1.0 mm). *Ann Surg Oncol* 2004;11:900-6.
- 196- Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, Enokihara MM, Paiva GR, Wagner J. Vertical growth phase and positive sentinel lymph node in thin melanoma. *Braz J Med Biol* 2003;36:347-50.
- 197- Venna SS, Thummala S, Nosrati M, Leong SP, Miller JR, Sagebiel RW et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):560-7
- 198- Murali R, Desilva C, Mc Carthy SW. Sentinel lymph nodes containing very small ($<0,1$ mm) deposits of metastatic melanoma cannot be safely regarded as tumor-negative. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1089-1099.
- 199- Wong SL, Brady MS, Busam KJ, Coit DG. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:302-9.
- 200- Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ III. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:927-32.
- 201- Bedrosian I, Faries MB, Guerry D IV, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol* 2000;7:262-7.

- 202- Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:558-61.
- 203- Hershko DD, Robb BW, Lowy AM, Ahmad SA, Ramadas GH, Soldano DA, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin melanoma patients. *J Surg Oncol* 2006;93:279-85.
- 204- Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, Caraco C, Crispo A, Botti G et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2780-6.
- 205- Cecchi R, Buralli L, Innocenti S, De Gaudio C. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanomas. *J Dermatol* 2007;34:512-5.
- 206- Cooper C, Wayne J, Damstetter E, Martini M, Gordon J, Guitart J et al. A 10 years, single institution analysis of clinicopathologic features and sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):693-9.
- 207- Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013; Nov 4 (ahead of print)
- 208- 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(7):699-706.
- 209- Agnese D, Abdessalam S, Burak W, Magro C, Pozderac R, Walker M. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery* 2003;134:542-8
- 210- Almazán-Fernández FM, Serrano-Ortega S, Moreno-Villalonga JJ. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(9):785-91.
- 211- Morton RL, Howard K, Thompson JF. The cost-Effectiveness of sentinel node biopsy in patients with intermediate Thickness Primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):929-940
- 212- Scolyer RA, Murali R, Mc Carthy SW, Thomopson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Sem Diagn Pathol* 2008;25(2):100-11
- 213- Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink A, Pol R, van Diest P et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastasis in breast cancer. *Int. J Cancer* 2008;122:2562-2567.

- 214- Heyland DK, Gafni A, Kenerman P, Keenan S, Chalfin D. How to use the results of an economic evaluation. *Crit Care Med* 1999;27:1195-202
- 215- Provenzale D. Cost-effectiveness of screening the average risk population for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:93-109