



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

# La Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Melanoma Maligno Cutáneo

Luis Jacobo Cabañas Montero  
Tesis Doctoral

Director

Prof. J.A. Rodríguez Montes

Madrid

2019

Don José Antonio Rodríguez Montes, Catedrático de Cirugía, Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICA

Que el trabajo titulado “La biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma cutáneo” ha sido realizado por Don Luis Jacobo Cabañas Montero bajo su dirección y supervisión para optar al grado de doctor. Una vez redactada, la presente memoria ha sido revisada por quien suscribe considerándola apta para ser presentada y defendida ante el tribunal que en su día se designe.

Madrid, a 8 de Enero de 2019

Fdo. Prof J.A. Rodríguez Montes

## Agradecimientos

A mi Director, el Profesor José Antonio Rodríguez Montes, sin cuya ayuda, tiempo y orientación esta tesis habría sido imposible.

A los cirujanos, patólogos, dermatólogos, médicos nucleares, dermatólogos, oncólogos médicos y radioterápicos, radiólogos,... que durante años han trabajado en el área del melanoma maligno cutáneo. En especial a Luis Cabañas Navarro y María Eugenia Rioja, ya que con ellos empezó todo y han sido los que más tiempo han dedicado a esta patología y a estos pacientes.

Al Hospital Universitario Ramón y Cajal, por las facilidades para la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Rosario Madero Jarabo, del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, por su impagable ayuda en el análisis estadístico de este trabajo.

A mis compañeros de trabajo en el día a día, Antonio Mena, Sara Corral y Araceli Ballesteros, por hacerse cargo de mis tareas cuando yo me dedicaba a elaborar mi tesis y hacerlo con una sonrisa.

A mi familia, por su apoyo constante. A mi mujer y a mis hijos, por todas las horas que les he robado y por todo el cariño recibido a cambio.

A los pacientes, para ellos será el beneficio y sin ellos no tiene sentido.

A mis padres, porque me lo dieron todo.

A mi mujer y mis hijos, porque se merecen mucho más.

## Tabla de abreviaturas

a.C.: antes de Cristo.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AJCC: *American Joint Committee on Cancer.*

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

BAG: biopsia con aguja gruesa.

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

C.: cuartil.

CombiAD: *phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBination with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection.*

d.C: después de Cristo.

DE: desviación estándar.

DeCOG-SLT: *german Dermatologic Cooperative Oncology Group - complete lymph node dissection versus no dissection in patients with Sentinel Lymph node biopsy positive melanoma Trial.*

DHC: 7-dehidrocolesterol.

ed.: edición.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group.*

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer.*

GC: ganglio centinela.

GC+: ganglio centinela positivo para melanoma.

HE: hematoxilina y eosina.

HR: *hazard ratio.*

IHQ: inmunohistoquímico.

IMINEM: *Isotopic versus Magnetic Intraoperative Node Evaluation in cutaneous malignant Melanoma.*

JWCI: *John Wayne Cancer Institute.*

LMM: lentigo maligno melanoma.

MAL: melanoma acral lentiginoso.

MART-1: *Melanoma Antigen Recognized by T-cells.*

Max: máximo.

MD: melanoma desmoplásico.

MES: melanoma de extensión superficial.

MI: melanoma indeterminado

Min.: mínimo

MINITUB: *prospective registry of sentinel node (SN) positive melanoma patients with MINimal sentinel node Tumor Burden who undergo completion lymph node dissection (CLND) or nodal observation.*

mm: milímetros.

MN: melanoma nodular.

MSLT-I/MSLT-II: *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I y II.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

PCR: *Polimerase chain reaction*; reacción en cadena de la polimerasa.

<sup>99m</sup>Tc: Tecnecio 99 metaestable.

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

RNM: resonancia nuclear magnética.

ROC: *Receiver Operating Characteristic.*

RT-PCR: *reverse transcription polimerase chain reaction*; reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

SEER: *Survillance, Epidemiology and End Results Program*.

Sig.: significación.

SPECT: *single photon emission computed tomography*.

TAC: tomografía axial computadorizada.

TNM: *Tumor, Node, Metastases*.

# 0. Índice de la tesis



1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 El melanoma en la Historia	14
1.1.1 El melanoma en la Antigüedad	14
1.1.2 El melanoma en la Edad Media y el Renacimiento	17
1.1.3 El melanoma en la Edad Moderna	19
1.2 Evolución del tratamiento del melanoma	21
1.2.1 Primeros tratamientos	21
1.2.2 Cirugía radical	22
1.2.3 Introducción del ganglio centinela	23
1.2.3.1 Estudios previos	23
1.2.3.2 Primeras experiencias con el ganglio centinela	27
1.2.3.3 Popularización de la técnica	30
1.2.3.4 Grandes estudios	35
1.3 Melanoma y ganglio centinela	38
1.3.1 Melanoma maligno cutáneo	38
1.3.1.1 Melanocitos.	38
1.3.1.2 Melanina y fototipos cutáneos	38
1.3.1.3 Epidemiología del melanoma maligno cutáneo	40
1.3.1.4 Subtipos clínicos de melanoma maligno cutáneo	42
1.3.1.5 Características histológicas del melanoma cutáneo	44
1.3.1.6 Vías de diseminación del melanoma cutáneo	48
1.3.2 Concepto y definición del ganglio centinela en el melanoma	49
1.3.3 Indicaciones previas y actuales.	52
1.3.4 Técnica de marcaje, identificación y extirpación	56
1.3.5 Estudio anatomopatológico del ganglio centinela	59
1.4 Evidencia disponible sobre el ganglio centinela en el melanoma	62

1.4.1 Utilidad pronóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.	62
1.4.2 Utilidad terapéutica de la biopsia selectiva del ganglio centinela	64
1.4.3 Utilidad terapéutica: toma de decisiones en función del resultado.	65
2. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS.	71
2.1 Objetivos del estudio	72
2.1.1 Objetivo primario	72
2.1.2 Objetivos secundarios	72
3. MATERIAL Y MÉTODOS	74
3.1 Diseño del estudio	75
3.2 Selección de la muestra	75
3.3 Recogida de datos	76
3.4 Análisis estadístico de los datos	81
3.5 Protocolos aplicados	82
3.5.1 Protocolo de marcaje del ganglio centinela	82
3.5.2 Protocolo de estudio en consultas externas	84
3.5.3 Protocolo de intervención quirúrgica	86
3.5.4 Protocolo de estudio anatomopatológico del ganglio centinela	87
3.5.5 Protocolo de seguimiento	88
4. RESULTADOS	89
4.1 Variables demográficas y del tumor primario	90
4.1.1 Edad al diagnóstico	90
4.1.2 Sexo	90
4.1.3 Lateralidad del primario	91

4.1.4 Localización del primario	93
4.1.5 Tipo histológico	96
4.1.6 Índice de Breslow	97
4.1.7 Nivel de Clark	98
4.1.8 Ulceración	99
4.1.9 Número de mitosis	99
4.1.10 Cirugía del tumor primario	101
4.2 Variables relacionadas con el ganglio centinela	101
4.2.1 Localización del ganglio centinela	101
4.2.2 Número de ganglios localizados preoperatoriamente	103
4.2.3 Número de ganglios extirpados	104
4.2.4 Ganglios centinela positivos	104
4.2.5 Micrometástasis de menos de 2 mm	104
4.2.6 Ganglios secundarios	105
4.2.7 Ganglios aberrantes	105
4.2.8 Linfadenectomías por ganglio positivo	106
4.3 Análisis univariante de factores relacionados con el ganglio centinela	107
4.4 Regresión logística de factores relacionados con el ganglio centinela	121
4.5 Análisis multivariante de factores relacionados con el ganglio centinela	123
4.6 Supervivencia libre de enfermedad y global	125
4.6.1 Supervivencia en función de variables del paciente y tumor	128
4.6.1.1 Supervivencia libre de enfermedad	128
4.6.1.2 Supervivencia global	132
4.6.2 Supervivencia en función de la afectación del ganglio centinela	135
4.6.3 Supervivencia en función de la afectación de ganglios no centinela	144
4.7 Validez del modelo estadístico	148

5. DISCUSIÓN	153
5.1 Edad al diagnóstico	154
5.2 Sexo	155
5.3 Lateralidad	157
5.4 Localización del primario	158
5.5 Tipo histológico	159
5.6 Índice de Breslow	161
5.7 Nivel de Clark	162
5.8 Ulceración	163
5.9 Número de mitosis	164
5.10 Cirugía del tumor primario	165
5.11 Localización y número de ganglios identificados	167
5.12 Numero de ganglios extirpados	167
5.13 Ganglios centinela positivos	168
5.14 Metástasis de menos de 2 mm	168
5.15 Ganglios secundarios	169
5.16 Ganglios aberrantes	170
5.17 Linfadenectomías por ganglio centinela positivo	171
5.18 Análisis univariante y regresión logística de variables relacionadas con ganglio centinela positivo	175
5.19 Análisis multivariante de variables relacionadas con ganglio centinela positivo	182
5.20 Supervivencia libre de enfermedad y global	185
5.20.1 Supervivencia en función de las variables del paciente y del tumor primario	187
5.20.2 Supervivencia en función de la afectación del ganglio centinela	191

5.20.3 Supervivencia en función de la afectación de ganglios no centinela	194
6. RESUMEN	196
7. CONCLUSIONES	197
8. BIBLIOGRAFÍA	217

# 1. Introducción

## 1.1 El melanoma en la Historia

### 1.1.1 El melanoma en la Antigüedad

La primera aparición del melanoma maligno cutáneo en la Historia de la Medicina es algo confusa. Durante bastante tiempo circuló el rumor sobre la existencia de referencias a esta patología que se remontaban a la medicina egipcia, aunque probablemente se debe a una cita apócrifa a pesar de que todavía algunos autores actuales la citan<sup>1</sup>.

El papiro de Hearst<sup>2</sup> en la Universidad de California y el Papiro de Berlín (también conocido como Brugsch)<sup>3</sup> no hacen mención al mismo o a ninguna condición que se le pudiera asemejar. En el Papiro Edwin Smith<sup>4</sup>, que data del siglo XVII a.C. y actualmente propiedad de la Academia de Medicina de Nueva York, se mencionan repetidamente las heridas y su tratamiento; si bien usa el término tumor, siempre lo hace en el sentido de hinchazón. No parece que ninguna de las descripciones que se encuentran en el citado papiro o los anteriores pudiera ser atribuible a ninguna lesión tumoral maligna tal y como las entendemos en el presente.

El Papiro de Ebers, descubierto en 1872 por Georg Moritz Ebers, fue escrito alrededor 1502 a.C. en escritura hierática y presenta una escasa referencia a los cánceres, aunque se encontraron varios casos de osteosarcoma, tres de ellos en el cementerio de la V dinastía en la Pirámide de Giza. Otros dos tipos de cáncer mencionados son los de recto y faringe. En ninguna de las traducciones al inglés del Papiro de Ebers (Cyril B. Bryan<sup>5</sup> en 1931 ni la de B. Ebell en 1937 ni en la más moderna y completa de Ghalioungui<sup>6</sup>) hay algún indicio de una neoplasia identificable por la descripción como un melanoma.

A la vista de estos datos y en ausencia de nuevos documentos que aporten otra información, no parece que se pueda atribuir a la medicina del Egipto Antiguo ninguna referencia al melanoma. Por otra parte y dado el fototipo cutáneo de los habitantes de la zona del Egipto Antiguo y sus descendientes, tampoco es una enfermedad muy habitual por lo que parece improbable que apareciera descrita de forma reseñable.

También en el contexto del estudio de la paleodermatología han surgido múltiples hallazgos que confirman la existencia de enfermedades dermatológicas

actuales desde hace mucho tiempo. Algunas de esas patologías han sido bien constatadas, como enfermedades infecciosas (treponemas<sup>7</sup>, tuberculosis<sup>8</sup> o lepra<sup>9</sup> por poner algún ejemplo) o enfermedades neoplásicas, con al menos 60 tipos diferentes descritos<sup>10</sup>, a pesar de las evidentes dificultades que conlleva el estudio de muestras de gran antigüedad y muchas veces en estado de muy mala conservación.

Con relación a las neoplasias, su tasa de identificación es baja respecto a la incidencia actual, hecho que no se explica solamente con la menor esperanza de vida entre las personas pertenecientes a épocas históricas antiguas<sup>11,12</sup>. Dentro de estas descripciones se incluirían dos tipos diferenciados: aquellas que han sido confirmadas anatomopatológicamente por existir muestras de tejido analizable y aquellas que son sugeridas por los hallazgos clínicos pero sin posibilidad de confirmación histológica.

Respecto al melanoma no existen claros datos que justifiquen su existencia en estos restos antiguos. Si bien existió una noticia en los años 1960 que hablada de la presencia de lo que parecían metástasis óseas múltiples en nueve momias incas precolombinas (unos 2400 años a.C.)<sup>13</sup>, se trató sólo de un estudio por observación. Se evidenciaban en esas momias masas "melanóticas" en la piel y lesiones óseas, principalmente en el cráneo y extremidades, compatibles con metástasis. El hecho de que se trate de un estudio observacional y que revelaría una muy alta incidencia de melanoma hacen que sea dudoso el diagnóstico<sup>14</sup>. Similar a lo que ocurría en el Egipto Antiguo, el fototipo de los habitantes del imperio inca hace poco probable que tuvieran una alta incidencia de melanoma. Quizás el uso de PCR para la detección de mutaciones específicas, como en el caso de del protooncogen *k-ras* activado encontrado en un cáncer de colon de una momia de un monarca italiano del Renacimiento<sup>15</sup>, pudiera ayudar a aclarar este punto. Si bien podría tratarse de los primeros casos, se debe optar por un prudente escepticismo mientras no aparezcan nuevos datos. De hecho, una revisión recientemente publicada en *el International Journal of Osteoarcheology*<sup>16</sup> el análisis del patrón y el tipo de lesiones óseas y la edad de al menos una de ellas muestran datos que no son consistentes con la hipótesis de melanoma.

No existiendo, por tanto, evidencia de la existencia de melanoma en épocas tan antiguas, la primera descripción que parece que se podría considerar válida de



este tumor aparece en los escritos hipocráticos. Hipócrates de Cos, que vivió en Grecia en el siglo V a.C. es considerado por muchos el padre de la Medicina y a él se le atribuían toda una serie de documentos médicos de muy diversa índole conocidos como el *Corpus Hippocraticum*. Estudios actuales revelan que los diferentes estilos, fechas de escritura,... hacen improbable que se debieran todos a un único autor, estimándose actualmente la cifra de 19 autores distintos, todos ellos por tanto encuadrados en la escuela hipocrática<sup>17</sup>.

En estos escritos se mencionan unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas, que se desarrollan progresivamente y sin control, expandiéndose por los tejidos semejando las patas de un cangrejo<sup>18</sup>, por lo que las denominó con la palabra griega κρκίνοϛ (se lee karkinos) dándole un significado técnico a la palabra griega cangrejo que se escribe igual. De allí, el término pasa al latín como *cancer* (en latín sin acento) con ambos significados, el del animal y el de úlcera maligna o cáncer en el sentido moderno. Posteriormente en castellano se diferenció en dos palabras distintas para cada significado.

El problema quizás es la identificación de ese concepto con el actual que se tiene de cáncer. Para los médicos hipocráticos la palabra se refería a una úlcera cutánea de difícil curación y nunca se asocia la palabra *karkinos* a ninguna lesión interna. Por ello, puede que muchas de las alusiones antiguas realmente no se refieran como tal a lo que hoy se denomina como cáncer<sup>19</sup>.

Es también en esta época “hipocrática” cuando se describen por primera vez los ganglios linfáticos y de hecho en sus escritos se menciona una enfermedad que parece corresponder con la evolución natural de un tumor con diseminación vía metástasis en los ganglios linfáticos<sup>20</sup>. De la escuela de anatomía de Alejandría y usando animales vivos para estudio surgen los hallazgos de Herófilo, que describe los vasos linfáticos terminando en glándulas en el mesenterio, y Herasítrato, que describe el contenido lechoso de estos vasos. Pero ambos los siguen considerando en ese momento vasos sanguíneos<sup>21</sup>.

Después de los médicos hipocráticos parece que la siguiente referencia que podría adecuarse al melanoma corresponde a Rufus de Éfeso, médico griego del siglo I a.C, aunque sin aportar nada nuevo a lo ya descrito previamente y con las mismas dudas respecto la interpretación de sus escritos<sup>22</sup>.

El sistematizador de la medicina griega sería el médico Galeno de Pérgamo (130-200 d.C.), que no sólo recopila muchos de los conocimientos de la época hipocrática sino que incluso llega a publicar un libro que habla específicamente sobre los tumores, *De tumoribus preater naturam*<sup>23</sup>. En este libro describe múltiples lesiones tumorales u *onkoi* (del griego ογκος, hinchazón). No habla específicamente del melanoma pero dentro de su concepción humoral de la enfermedad considera las tumoraciones cancerosas como una acumulación de bilis negra.

### 1.1.2 El melanoma en la Edad Media y el Renacimiento

Los últimos años del Imperio Romano no muestran un incremento de los casos de cáncer, que continúa siendo una enfermedad rara, como lo demuestran estudios en cementerios de la época<sup>24</sup>. Durante el período medieval Europa, por influencia del cristianismo, se aleja del naturalismo científico griego por considerarlo pagano y contrario a la omnipotencia divina. Esto conlleva la desaparición de conocimientos médicos a una gran velocidad, al tiempo que “la mentalidad cristiana propone una desvalorización del cuerpo, lastre material del espíritu, y una visión milagrista de la salud”, tal y como describe Salaverry<sup>19</sup>.

Los escasos informes de casos clínicos medievales no muestran evidencias adecuadas de la prevalencia y el tratamiento del cáncer, se describen episodios aislados y la terapéutica continúa siendo herbolaria y local. Un caso conocido es el del papa Gregorio X quien presentaba una lesión cutánea que podría ser un melanoma y que recibió tratamiento con un ungüento a base de arsénico, que lo aliviaría al menos ocho años, hasta que muere por otras causas<sup>25</sup>.

En la orilla opuesta del Mediterráneo, los árabes sí asimilan la medicina griega y le dan una forma nueva. Basándose en la idea de expulsar el humor alterado proponen su tratamiento quirúrgico además de la cauterización con fuego y la sangría, con la intención de acelerar la expulsión de los humores corruptos del organismo. Los árabes usan la terminología latina y tienen una sola palabra para denominar tanto al cangrejo como el cáncer: *saratán*, de donde se origina el vocablo castellano antiguo zaratán que en la España renacentista será sinónimo popular de cáncer, aunque luego se restringe al cáncer de mama. En la explicación recogida en el *Diccionario de Autoridades* de 1739 figura lo siguiente: “ZARATAN. s. m. Un género de enfermedad

de cancer, que dá à las mugeres en los pechos, el que les vá royendo, y consumiendo de tal suerte la carne, que por lo regular vienen à morir de esta enfermedad. Covarr. dice es voz Arábiga, que en su Lengua significa lo mismo.”<sup>26</sup>

La cumbre de la obra médica de esa época es la recopilación realizada por Avicena (Abū ‘Alī al-Husayn ibn ‘Abd Allāh ibn Sīnā ) en su famoso Canon (Al-qanun fi al-tibb), escrito alrededor de 1020. En esta enciclopedia de 14 volúmenes unifica los conocimientos hipocráticos y de Galeno junto con la medicina tradicional árabe y persa (de donde es originario), convirtiéndose durante siglos en el texto médico más reputado. En concreto para el manejo quirúrgico del cáncer, Avicena recomienda combatirlo en sus primeras etapas y extirpar todos los tejidos enfermos, como única esperanza de cura<sup>27</sup>.

El Renacimiento, con su regreso a las fuentes originarias de la cultura griega, no significó un cambio notable en la identificación del cáncer o en su tratamiento. En esa época, las enfermedades epidémicas eran las más temidas y, por tanto, el cáncer se seguía tratando con medidas generales contra el desorden humoral subyacente; y en el caso de lesiones externas con las cauterizaciones. Si bien es verdad que empiezan a aparecer las primeras voces críticas frente a las teorías clásicas, con avances como los de Vesalio, Paracelso o Harvey, no es hasta el siglo XVIII cuando se comienzan a ordenar las lesiones cancerosas y su posible tratamiento.

Es a partir del año 1600 cuando aparecen los primeros trabajos que van a investigar sobre el sistema linfático, redescubriendo conceptos ya apuntados por los anatomistas griegos. Gaspare Aselli en 1622 sería el pionero, al encontrar en el mesenterio de perros sometidos a vivisección unos conductos de color blanco muy ramificados que parecen nervios pero que al ser cortados arrojan al exterior una sustancia lechosa<sup>28</sup>. Los llamó vasos lactíferos y además de en perros los identificó en otros animales. Además, relacionó cronológicamente su turgencia y la comida del animal postulando que debían ser importantes en la absorción del quilo. Pero no se les llegó a denominar linfáticos y dado que los siguió hasta el hígado, planteó que, al igual que la teoría de Galeno sobre la sangre, este órgano era asimismo el origen de la linfa.

En 1628, examinando el cadáver de una mujer una hora tras su muerte, Gassendi describe por vez primera los linfáticos en humanos<sup>20</sup>. En los años

posteriores, gracias a las observaciones de Johann Vessling (1634), Caecilius Folius y Nicolaas Tulp (1639), Wallee (1641), y Jean Pecquet (1649) se confirmaron la existencia de estos vasos linfáticos y se definieron como entidades independientes de las arterias y las venas<sup>29</sup>.

Realmente es Thomas Bartholin en 1652 el que encuentra el conducto torácico y lo describe<sup>30</sup>. Al describir el sistema linfático le pareció que era distinto de las arterias y venas, postuló el origen de la linfa como un resultado de la filtración de la sangre y fue quien les dio el nombre “*vasa lymphatica*” (el término en latín *lymph* se refiere al agua de manantial). Posteriormente otros investigadores realizarían el mapa del sistema linfático, siendo importante la contribución de Anthony Nuck, que inyectando mercurio con estaño y plomo consiguió hacer visibles los linfáticos<sup>31</sup>.

### 1.1.3 El melanoma en la Edad Moderna

Parece que a finales del siglo XVII y principios del XVIII existen varias referencias que podrían corresponder a melanomas, tal y como recoge Eiselt<sup>32</sup> citando que la descripción de tumores negros mortales con metástasis y fluidos oscuros en el cuerpo se encontraba previamente enunciada por Highmore (1651), Bartholin (1677), Bonet (1670) y Henrici y Nothnagel (1757).

Es, sin embargo, René Laënnec el que parece describir adecuadamente la enfermedad por primera vez, siendo denominada por él *La melanose*<sup>33</sup>, en una discusión siendo aún estudiante de Medicina en la Facultad de París en el año 1804, aunque no se publicaría hasta 1806<sup>34</sup>. Analiza unas lesiones de color negro en los pulmones de un paciente y los describe como una entidad tumoral distinta de otras lesiones de ese color. Durante años discutiría con Dupuytren respecto de quien de los dos fue el primero en describirlas y de hecho ambos realizaron una clasificación independiente<sup>35</sup>.

Durante los siguientes años proliferaron las descripciones de melanoma por diferentes autores, como recoge Becker<sup>36</sup>, cada uno con un nombre diferente

Autor	Fecha	Nombre propuesto
Laennec	1826	La melanose
Albert (citado por Eiselt)	1861	Cancer mélané
Harless (citado por Eiselt)	1861	Melanosis pseudoblástica
Jurine (citado por Eiselt)	1861	Cancer anthracine
Breschet	1821	Dégénérescence noire
Sundelin	1827	Carcinoma melanoïdes
Von Ritgen	1828	Melanomyces
Carswell	1838	Melanoma
Walther	1838	Fungus hematodes; cancer melanoïdes
Schonlein	1841	Venenkrebs; carcinoma der vene
Vogel	1847	Melanotic tumors (Pigmentkrebs)
Virchow	1847	Melanotische Krebs
Paget	1863	Melanotic cancer; melanoid cancer
Kaposi	1896	Melanosarcoma
Unna	1896	Nevocarcinoma
Lubarsch	1925	Melanocytoblastoma

Finalmente, el nombre que ha perdurado fue el propuesto por Caswell en 1838, melanoma<sup>37</sup>. Curiosamente, es unos años antes, concretamente Norris en 1820, cuando se describe el caso de un paciente con melanoma con evolución desde un nevus hasta un cuadro metastásico diseminado y de la existencia de una predisposición familiar (el padre del paciente falleció de la misma enfermedad y uno de sus hijos tenía un nevus en la misma localización)<sup>38</sup>.

Durante muchos años posteriores se reconoció la enfermedad y se trató de forma agresiva pero sin un conocimiento mayor sobre su origen, etiología o comportamiento. No fue hasta 1963 cuando Fitzpatrick junto con Clark describirían las características clínicas del melanoma<sup>39</sup>. El mismo grupo creó la primera clínica sobre melanoma, publicó la escala de Clark del melanoma, los fototipos cutáneos de

Fitzpatrick y la relación del melanoma con la exposición solar. Son clave en la comprensión de la enfermedad y por tanto del tratamiento y prevención de la misma.

## 1.2 Evolución del tratamiento del melanoma

### 1.2.1 Primeros tratamientos

Con la identificación del cáncer y de las úlceras crónicas descritas en los textos griegos antiguos, podríamos afirmar que la terapéutica se basa en el tratamiento local y la aplicación de hierbas y no existe un concepto de tratamiento quirúrgico de estas lesiones, llegándose en algunos casos a la recomendación de no tratar<sup>19</sup>.

Con la teoría de los humores de Galeno, el planteamiento cambia algo, puesto que se considera que el desequilibrio se debe a la acumulación de bilis negra. Por tanto, se debe de ayudar a la eliminación de este humor alterado, para lo cual se usa la cirugía bien con exéresis o cauterización junto con sustancias que ayuden a su expulsión<sup>40</sup>

La cirugía, relegada por siglos y en manos de empíricos, no tiene mucho que ofrecer en este período. Las cauterizaciones con hierro caliente eran aplicadas por los cirujanos o los barberos, casi siempre sin resultado. La ausencia de anestesia y de asepsia o antisepsia junto con los escasos conocimientos teóricos hacen que durante siglos no se produzca ningún avance consistente en esta línea.

Desde antes del siglo XVIII se considera que la extirpación quirúrgica completa de la lesión en etapa temprana es la única manera de curar la enfermedad. Parece que fue John Hunter quien en 1787 fue el primero en extirpar un melanoma en el *St George's Hospital Medical School* de Londres. Realizó la extirpación de una lesión cutánea localizada en la mandíbula de un paciente varón, y cuya muestra fue analizada y comprobada como melanoma en 1968 por el patólogo D. Bodenham<sup>41</sup>. No queda claro que supiera frente a qué se hallaba en el momento de realizar el tratamiento, ya que lo describió como “tumor fungoide” sin otras explicaciones añadidas.

### 1.2.2 Cirugía radical

Es en 1840 cuando Cooper propone como tratamiento inicial la eliminación temprana de la enfermedad por su extirpación quirúrgica, incluyendo los tejidos circundantes, dada la imposibilidad de controlar la misma una vez que se había diseminado<sup>42</sup>. En 1857 es de nuevo Norris quien comunica ocho casos de melanoma, e insiste en que el tratamiento debe ser la extirpación del tumor primario y de parte de la piel de alrededor para la erradicación del melanoma y evitar su reaparición<sup>43</sup>.

Un año más tarde, Pemberton presenta 60 casos en un período de 37 años y describe las lesiones, su evolución y los patrones de diseminación<sup>44</sup>; realiza extirpaciones amplias incluyendo hasta el nivel de la fascia y los ganglios regionales afectados. Este planteamiento de extirpación del primario y realización de linfadenectomía ante la existencia de ganglios clínicamente enfermos perdura hasta nuestros días con escasas modificaciones.

Snow en 1892 propone no sólo la extirpación de la lesión inicial sino también la realización de linfadenectomía de forma profiláctica, asumiendo los patrones de diseminación linfática ya descritos y que la única cura de la enfermedad es la extirpación radical<sup>45</sup>.

A principios del siglo XX es Handley quien estudia la diseminación secundaria de un melanoma en la pierna de una mujer en el año 1905. De sus estudios concluye recomendando la extirpación de dos pulgadas (unos cinco centímetros) de tejido subcutáneo hasta la fascia alrededor del melanoma y la extirpación radical de los ganglios linfáticos<sup>46</sup>. Su publicación, en 1907, marcaría la pauta a seguir durante muchos años en el tratamiento con intención curativa del melanoma.

Un paso más allá en la radicalidad quirúrgica iría Pringle en 1908 proponiendo que la extirpación se realizara en bloque, incluyendo la zona del tumor primario, las regiones ganglionares afectas y una amplia área de piel, tejido subcutáneo y fascia en continuidad entre el primario y los ganglios afectados<sup>47</sup>. Este tipo de intervenciones se han estado realizando hasta hace 30 años en muchos centros en todo el mundo, con el inconveniente de la alta morbilidad asociada a las mismas.

Este tratamiento radical se mantendría en vigor durante muchos años. Pero inevitablemente los cirujanos observaron el buen pronóstico que tenían algunos de

estos melanomas<sup>48</sup>, lo que conllevó al lógico replanteamiento de un abordaje de alta agresividad y muy mutilante. Los resultados del trabajo de Clark en 1966<sup>49</sup>, definiendo la profundidad en cinco niveles y asociando un peor pronóstico a mayor extensión, y del trabajo de Breslow en 1970<sup>50</sup>, definiendo la invasión en milímetros desde la capa granulosa de la epidermis y relacionando el pronóstico con la profundidad, hicieron que se replanteara la necesidad de tal radicalidad en el melanoma de bajo riesgo (Clark II o Breslow <0,76 mm inicialmente).

El primer cambio derivó de los estudios que comenzaron a disminuir la extensión de la resección del primario y la necesidad de extirpación en continuidad<sup>51</sup>. El replanteamiento en los melanomas más finos también se fue extendiendo a los de mayor grosor con el trabajo de Balch, publicado en 1993<sup>52</sup>, y con mayor seguimiento en 2001<sup>53</sup>, donde se fijan los límites que actualmente se recomiendan en la extirpación del primario.

En los últimos 20 años han existido múltiples trabajos que han intentado utilizar la extirpación microquirúrgica de Mohs para el tratamiento del melanoma en regiones donde la obtención de un margen adecuado es compleja o con elevada morbilidad. Si bien estas publicaciones<sup>54,55</sup> sugieren su utilidad, no ha sido ampliamente aceptado ni implantado a nivel global.

### 1.2.3 Introducción del ganglio centinela

#### 1.2.3.1 Estudios previos

Igualmente que con la amplitud de los márgenes, existían dudas sobre la actuación a nivel ganglionar cuando no había afectación clínica de los mismos por melanoma. En el estadio I más del 90% de los pacientes no tenían ganglios afectados en el examen anatomopatológico por lo que se dudaba de la ventaja de la linfadenectomía realizada de forma profiláctica y existía un nutrido grupo de cirujanos que optaban por la estrategia de "esperar y ver" en vez de realizar linfadenectomía de entrada, principalmente después del trabajo de Veronesi para la OMS<sup>56</sup>. Esta polémica se mantendría durante años<sup>57</sup>, dados los resultados a veces contradictorios o las críticas respecto a la selección de los pacientes o el seguimiento en los distintos estudios.



El cambio en el planteamiento de estos pacientes vendría de la mano de la publicación de Morton en 1992 del primer trabajo de biopsia del ganglio centinela en el melanoma<sup>58</sup>. En este trabajo, los autores plantearían la realización técnica de la biopsia, la justificación de su uso y los primeros resultados, tres años después de su primera comunicación en la Segunda Conferencia Internacional sobre Melanoma de la OMS<sup>59</sup>, aunque como grupo de trabajo Morton llevaba estudiando el drenaje linfático desde 1977.

Clásicamente se ha considerado el trabajo del urólogo paraguayo Ramón Cabañas en cáncer de pene en 1977<sup>60</sup> como el origen de la biopsia selectiva del ganglio centinela. En él plantea la localización de un ganglio centinela inguinal bilateral y la abstención de linfadenectomía en caso de no haber encontrado enfermedad tras el estudio del mismo. La mala técnica de localización junto con la no clara reproducción de resultados posteriores por otros grupos hizo que no se difundiera en ese momento de forma masiva su utilización, aunque sí que hubo algunos grupos que lo intentaron implementar.

Pero realmente el concepto venía estableciéndose desde bastante tiempo atrás. El sistema linfático en humanos fue descrito por Bartholin en 1652<sup>61</sup> y en el siglo XIX fue Virchow<sup>62</sup> el que postuló que el ganglio linfático se comportaba como un filtro, apoyado posteriormente por las observaciones de Halsted<sup>63</sup> al respecto de la diseminación del cáncer de mama.

La primera mención al concepto “centinela” la realizó Braithwaite<sup>64</sup> en su publicación de 1923, donde estudiaba el epiplón mayor utilizando la inyección en el mismo de un colorante. Observó un patrón de drenaje en el epiplón a través de vasos linfáticos hasta lo que él denominó “glándulas centinela” (*glands sentinel*). No sólo observó este patrón sino también que si se producía una obstrucción en esta vía de drenaje, el flujo cambiaba y se redistribuía para llegar al siguiente nivel, lo que actualmente se sabe que justifica el concepto de salto metastásico (*skip metastasis*).

No sería hasta 1951 cuando Weinberg<sup>65</sup> utilizó este concepto de la inyección de un colorante en el tejido para visualizar el camino de drenaje a nivel del pulmón, con idea de estudiar los patrones de diseminación del cáncer de pulmón a los ganglios linfáticos mediastínicos. Inyectando el colorante en el parénquima pulmonar, buscaba conocer aquellos ganglios que más probablemente tendrían las metástasis del

mencionado carcinoma para asegurarse de la resección de los mismos. Sin utilizar el término de Braithwaite, en su trabajo desarrolla el embrión del estudio del ganglio centinela. Además de en el pulmón, también realiza el estudio en cáncer gástrico<sup>66</sup>, utilizando el colorante azul durante la cirugía para identificar los ganglios linfáticos de drenaje del tumor. Y también realiza una comunicación sobre la seguridad del uso del colorante vital en humanos y por tanto de la factibilidad de la técnica<sup>67</sup>

También en 1951, Gould<sup>68</sup> describe el análisis intraoperatorio de un ganglio linfático durante una parotidectomía, que resultó comprometido por el tumor, lo que lo condujo a practicar vaciamiento radical del cuello. Lo anterior se podría considerar como el primer caso de ganglio centinela, aunque el concepto como tal no se había comprendido ni utilizado todavía ya que encuentra el ganglio por azar y no tras un intento de localización específico. Pero sin embargo sí que utilizan en su comunicación de 1960 el término ganglio centinela.

Algún tiempo después, en 1954, es cuando Eichner adopta el uso del colorante para el estudio del drenaje linfático del ovario<sup>69</sup>. Realiza varios estudios previos en animales para comprobar la seguridad del método pero con escasos resultados por la variabilidad anatómica de los modelos. Por ello prueba en varios grupos de mujeres inyectar colorante en el ovario y observa los diferentes resultados del drenaje según si no se ha realizado ninguna acción sobre el ovario o al ir bloqueando por medio de disección y ligadura diferentes zonas de salida del mismo. Comprueba que a medida que va ligando vías de salida, el flujo linfático se redistribuye hacia otros canales de forma secundaria pero demostrando claramente interconexión entre estos sistemas. Su hipótesis es que cuando existe un bloqueo linfático por tumor, como ya se había visto en los estudios de Weinberg en el pulmón, se produce un flujo hacia otros canales y regiones linfáticas. De este modo, el uso del colorante le permite predecir las vías alternativas de salida de flujo linfático en caso de bloqueo de los mismos por tumor o inflamación y cuál debería ser la extensión de la cirugía con intención radical, que incluiría todos los grupos linfáticos que observó en sus estudios<sup>70</sup>.

Casi diez años más tarde, Busch y Sayegh plantean una modificación del estudio<sup>71</sup>. Para ver el drenaje linfático del testículo inyectan colorante azul para hacer patentes los canales linfáticos de drenaje del mismo. Una vez visualizados, los canulan e inyectan en su interior contraste radiológico, realizando acto seguido radiografías a los pacientes. De esta forma consiguen ver el trayecto de los mismos,

intentado en varios estudios anteriores pero con escasos resultados. Tres años más tarde publican el uso de su técnica<sup>72</sup> en el contexto de los tumores testiculares y afirman por tanto que el drenaje linfático de los testículos termina en unos ganglios localizados entre L2 y L4 de forma constante y que esta información anatómica podría ser utilizada para determinar la extensión de la linfadenectomía en el cáncer testicular.

Poco después Chiappa<sup>73</sup> intentó demostrar la existencia de ganglios linfáticos de drenaje del testículo en caso de tumores testiculares y demostró que en ocasiones los ganglios eran distintos de los obtenidos por linfografía pedal (la obtenida inyectando el colorante en el pie).

En 1969, Ramón Cabañas presenta su tesis doctoral sobre la valoración quirúrgica de la linfadenografía en la Universidad de Asunción (Paraguay)<sup>74</sup>. Durante años investiga sobre el drenaje linfático del pene con un planteamiento: si existen ganglios afectos la cirugía radical cumple con su finalidad extirpándolos pero si no lo están solo tiene utilidad en forma de estadificación. Después de estudiar 100 casos de pacientes con cáncer de pene, con enfermedades inflamatorias y voluntarios sanos y de realizar linfangiografías, publica su trabajo donde acuña el término ganglio centinela<sup>60</sup>. El concepto básico de su investigación es que el sistema linfático del pene drena en un ganglio o un grupo de ganglios, denominados ganglios centinelas, que parecen ser el lugar primario de metástasis del cáncer de pene. Siendo de esta forma, tendría sentido por tanto realizar la biopsia de estos ganglios de forma inicial y sólo proceder a completar la linfadenectomía en caso de que se demostrara histológicamente afectación de los mismos. En su estudio se comprueba que en ocasiones el ganglio linfático es el único afecto y que no existen casos en los que exista afectación linfática distal sin afectación previa de los ganglios centinelas. Asimismo se comprueba que existen notables diferencias en supervivencia en función de si hay o no afectación metastásica del ganglio centinela o de otros ganglios, oscilando entre el 90% a cinco años cuando el ganglio es negativo hasta el 20% a tres años cuando existían metástasis en ganglios ilíacos.

Aunque parecía una idea muy prometedora, no se popularizó. La difícil técnica propuesta por el uruguayo lastró su reproductibilidad y los malos resultados que aparecieron en publicaciones posteriores<sup>75,76</sup> hicieron que fuera relegado. Los falsos negativos que comunicaban otros grupos eran en porcentaje similares a las

metástasis clínicamente ocultas que se encontraban al hacer linfadenectomías. Esto, unido al hecho de que en algún caso sí que existía un drenaje directo que “saltaba” al ganglio centinela<sup>77</sup>, limitó la posibilidad de que se extendiera su uso.

Mientras tanto, en 1970, Kett había utilizado la linfografía en la mama<sup>78</sup> administrando contraste radiológico intralinfático después de usar un colorante azul para hacer patentes los canales; reproduce por tanto la técnica descrita previamente por Busch y Savegh. Describe en su trabajo un ganglio, el ganglio de Sorgius, desde el cual parten a su vez múltiples canales y ganglios linfáticos hacia el sistema colector de la vena axilar.

Christensen<sup>79</sup> intentó hacer linfoescintigrafía en cáncer de mama como un método *per se* de diagnóstico, para seleccionar la afectación de ganglios linfáticos, pero concluyó que no era útil ya que las imágenes obtenidas de captación eran similares en el grupo control que no tenía cáncer de mama. La conclusión de su trabajo en 1980 era que esa línea de trabajo no tenía probabilidad de obtener ningún resultado de utilidad.

No es hasta 1982 cuando Terui y Kato vuelven al concepto, en este caso en cáncer de esófago<sup>80</sup>. Utilizando un coloide marcado con tecnecio 99 metaestable (<sup>99m</sup>Tc), inyectado en la submucosa del esófago por endoscopia uno o dos días antes de la intervención quirúrgica y realizando posteriormente linfoescintigrafías a los pacientes y a los ganglios una vez extirpados. Su conclusión es que los ganglios “calientes” albergaban un porcentaje de metástasis del cáncer de esófago muy superior a los fríos (34,6% vs 3,8%), probablemente porque estaban identificando y comparando ganglios centinela frente a ganglios no centinela. Pero no desarrollan este método más allá ni proponen ningún cambio sustancial en el abordaje de la cirugía de estos pacientes, quedando por tanto como una curiosidad sin aplicación práctica.

### *1.2.3.2 Primeras experiencias con el ganglio centinela*

Y tienen que pasar casi diez años más para que aparezca la primera publicación en la que se plantea de nuevo la utilidad del ganglio centinela en el contexto clínico. Jan Wong era un *Fellow Researcher* del grupo de Donald Morton que estudiaba el drenaje linfático de la piel usando modelos experimentales animales

y azul de metileno<sup>81</sup>, buscando la mejor combinación de elementos para poder utilizarlo con fiabilidad. Desde 1977 habían publicado el uso de la linfoescintigrafía cutánea como método para identificar la región ganglionar donde drenaban las zonas dudosas<sup>82,83</sup>. Consiguieron desarrollar un modelo que permitía predecir el drenaje linfático y hacía por tanto factible la linfadenectomía selectiva. El siguiente paso fue aplicar el método a pacientes con melanoma, lo que concluyó con su famosa publicación en 1992<sup>59</sup> que se establece como el primer paso hacia la implementación del ganglio centinela en el melanoma.

La preocupación de Morton subyacía en el tratamiento de los pacientes con melanoma en estadio inicial. Existían algunos datos de estudios retrospectivos que parecían favorecer la realización de linfadenectomías de forma reglada en vez de esperar a que la enfermedad fuera clínicamente evidente<sup>84,85,86</sup>. Sin embargo, dos estudios prospectivos realizados para identificar el beneficio de la linfadenectomía electiva en estos pacientes no pudieron encontrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes que justificaran este agresivo abordaje<sup>87,88</sup>. Su hipótesis de trabajo era que los resultados de mejoría de supervivencia en los pacientes sometidos a linfadenectomía se debían a aquellos casos en los que se había extirpado enfermedad metastásica presente en los ganglios linfáticos y, por tanto, lo que se necesitaba era un método para conocer qué pacientes tenían enfermedad ganglionar que deberían ser los que se beneficiarían de la cirugía.

Para detectar el ganglio en su estudio inyectan el azul de metileno subdérmico en la zona del melanoma. Basándose en sus estudios previos, antes de la cirugía habían realizado linfoescintigrafía cutánea en aquellos casos en los que la localización del tumor primario hacía su drenaje más dudoso. Al hacerlo, objetivaron en 14 pacientes un drenaje a dos regiones y estudiaron posteriormente ambas. En total realizan la identificación del ganglio centinela en 194 de las 237 regiones estudiadas. Completan la linfadenectomía en estos pacientes y comunican que hay metástasis en 40 de ellos (21%). Estudiando de forma independiente los ganglios centinelas y los no centinelas, observaron una tasa de enfermedad del 18% en los 259 ganglios centinelas extirpados frente a menos de un 1% en los ganglios no centinelas (2 de 3079 ganglios en 194 disecciones).

Inmediatamente este planteamiento empieza a extenderse. Supone un camino intermedio entre el “*wait-and-watch*” y la linfadenectomía electiva a todos los pacientes y permite establecer un grupo de pacientes con un pronóstico distinto. Un año más tarde, Balch y cols. publican su serie<sup>89</sup> en la que incluyen más de 50 casos con una tasa de identificación del ganglio centinela superior al 80%. No tienen ningún falso negativo y ya en ese trabajo plantean el uso de la linfoescintigrafía previa para tratar de mejorar la identificación del ganglio centinela, incluso en melanomas de extremidades.

En el mismo año, Alex y Krag publican su experiencia inicial con 10 pacientes con melanoma en estadio clínico I usando para la detección y localización del ganglio centinela una sonda gamma<sup>90</sup>. Previamente los mismos autores habían desarrollado en el laboratorio un modelo animal, en concreto en gatos, en el que habían demostrado la factibilidad de la técnica, utilizando sulfuro coloidal marcado con <sup>99m</sup>Tc. Cuando presentan su serie inicial, utilizan la linfoescintigrafía previa para comprobar la zona de drenaje y a continuación la sonda gamma manual durante la intervención para localizar el ganglio centinela. Concluyen por tanto que es un procedimiento factible, que permite una localización precisa y correcta del ganglio centinela. La ventaja de este nuevo planteamiento es que pueden predecir, a diferencia del uso de colorante, cuál es la región linfática donde se localizará el ganglio centinela en cada caso.

En el año 1994 van der Veen<sup>91</sup> publica la primera experiencia en Europa, con 11 casos de melanoma estadio I en los que realiza un abordaje combinado, usando marcaje con colorante azul y radiotrazador. La primera serie con más de 100 pacientes intervenidos la publican Krag y Alex en 1995<sup>92</sup> utilizando también colorante y radiotrazador, con una tasa de identificación del 98%. Abarcan pacientes de diferentes espesores de Breslow, incluyendo 24 de menos de 0,75 mm y 11 de más de 4 mm. También incluyen como punto a favor de la técnica el hecho de que se pueda realizar en múltiples regiones (en su caso, en el 17% de los pacientes), Previamente, en caso de encontrarse (por linfoescintigrafía previa) o sospecharse varias regiones de drenaje linfático, la recomendación era abstenerse de realizar linfadenectomía profiláctica de varias regiones dada la alta morbilidad asociada y el escaso rendimiento obtenido.

Pijpers introduce en 1995 el uso de la linfoescintigrafía dinámica para la localización del ganglio centinela<sup>93</sup>. Plantean su uso en el melanoma, ya que al objetivarse múltiples canales y sus ramificaciones, la técnica permite distinguir si realmente existen múltiples ganglios centinelas. Además introducen el concepto de que la primera acumulación focal de radiotrazador se debe asumir que es el ganglio centinela. Este punto es importante, puesto que de realizarse solamente gammagrafías estáticas al final del proceso podría darse el caso de un número mayor de ganglios centinelas, con el consiguiente inconveniente para el paciente por el aumento de morbilidad asociado al procedimiento y el mayor número de ganglios a estudiar por parte del patólogo.

Abundando en este último punto, Reintgen<sup>94</sup>, en una revisión realizada en 1996 incluye la observación de que, ante un menor número de ganglios a estudiar, los patólogos pueden realizar un estudio más detallado del ganglio centinela e incluir secciones seriadas y tinción inmunohistoquímica. Estos métodos ya eran conocidos hacía tiempo pero su aplicabilidad al estudio del total de la linfadenectomía era muy limitado, al conllevar gran cantidad de tiempo y un aumento importante del coste. Al disminuir el número de ganglios a estudiar, se puede hacer un análisis pormenorizado que permitiera el diagnóstico de micrometástasis con mayor sensibilidad, lo que supuestamente se traduciría en una estadificación más precisa de los pacientes con implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico de los mismos.

#### *1.2.3.3 Popularización de la técnica*

Progresivamente van apareciendo en la literatura nuevas series de pacientes estudiados con el método combinado, colorante azul y radiotrazador, que incluyen enfermos no sólo de estadio I sino de estadio II (mayor espesor de Breslow pero sin evidencia de adenopatías). Desde los primeros trabajos se habían incluido pero en menor número, lo que hacía persistir las dudas sobre su utilidad.

En 1997 se publica un artículo de revisión por algunos de los autores más influyentes del momento (Reintgen, Balch, Ross y Kirkwood)<sup>95</sup> en el que se aboga por realizar la técnica de ganglio centinela a todos los melanomas de más de 1 mm sin evidencia de afectación ganglionar. De esta manera se evitaría la linfadenectomía innecesaria y a aquellos pacientes en los que se detectaran micrometástasis se les

podría ofrecer linfadenectomía y tratamiento con interferón-alfa-2b. El año anterior, el propio Kirkwood había sido el primer firmante del trabajo donde se publican los resultados del estudio ECOG 1684<sup>96</sup> en el que se concluye la utilidad del interferón como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma y alto riesgo de recidiva, sobre todo en aquellos con ganglios negativos. Aunque el incremento en la supervivencia era modesto, se postulaba como única alternativa en ese momento para la adyuvancia.

Inicialmente, el marcaje del ganglio centinela implicaba dos dosis de radioisótopo. La primera se ponía para hacer una linfoescintigrafía y comprobar la región o regiones de drenaje y la segunda dosis se ponía ligeramente antes de la cirugía junto con el colorante azul. Thompson<sup>97</sup> propone y comprueba que se puede hacer utilizando una única inyección el día previo para la realización de la linfoescintigrafía y que, con la actividad residual, realizar la detección en el quirófano al día siguiente, siendo por tanto una práctica a seguir por ser segura y más económica.

Ese mismo año Alex y Krag<sup>98</sup> publican un trabajo sobre el ganglio centinela en melanomas de cabeza y cuello, región de drenaje más controvertido y que seguiría por mucho tiempo generando dudas en cuanto a la aplicabilidad de la técnica. Pero en este trabajo menos de la mitad de los pacientes tenían marcaje doble (con colorante y con radiotrazador) y sus resultados arrojan no sólo que el uso del radiotrazador y sonda manual es una técnica con buenos resultados sino que son mucho mejores a los del colorante.

Cascinelli publica en la revista Lancet<sup>99</sup> en 1998 el trabajo del Programa de Melanoma de la Organización Mundial de la Salud que comenzó en 1982 y que reclutaba pacientes con melanomas con espesor Breslow >1,5 mm y los aleatorizaba a linfadenectomía o a observación hasta la aparición de enfermedad. Concluyen que en el análisis multivariante no hay correlación con la supervivencia de la linfadenectomía inmediata (aunque es cierto que por muy poco) pero que el estado de los ganglios linfáticos analizados tras su extirpación si se correlacionaba claramente con la supervivencia. En su análisis, la diferencia a cinco años en supervivencia entre los pacientes con metástasis clínicamente ocultas y sin evidencia de enfermedad varía del 48% al 26%. Concluyen que el ganglio centinela puede ser



por tanto una buena herramienta para seleccionar pacientes a los que ofrecerles tratamiento, tanto quirúrgico como adyuvancia.

La primera serie que se publica en nuestro país la realiza Vidal y cols. en 1998<sup>100</sup>. En ella realizan la técnica de detección en 20 pacientes, 10 con ganglios palpables y 10 sin ganglios palpables, y tras la detección realizan a todos linfadenectomía regional. Concluyen que la técnica es factible para el diagnóstico y la selección de cara a la linfadenectomía de los pacientes sin ganglios clínicamente detectables pero con micrometástasis en el estudio histológico.

Mientras que el colorante azul, fácil de utilizar y con escasa logística asociada, se empleó con facilidad, el uso de radiotrazador y sonda manual se implantó con mayor lentitud. Sus inconvenientes, principalmente la necesidad de un Servicio de Medicina Nuclear disponible y una sonda gamma en el quirófano, disuadían a muchos equipos. Sin embargo, van apareciendo trabajos como el de Bartolomei<sup>101</sup> que demuestran que la sensibilidad en la detección del ganglio centinela es claramente superior al utilizar el radiotrazador que utilizando el colorante azul. En su trabajo se comparan además con un anticuerpo monoclonal, que no aporta nada a la detección.

Pero en ese momento hay grupos que defienden que el colorante debe seguir siendo el estándar. Morton publica una serie de 87 pacientes con 100 regiones ganglionares estudiadas en 1999<sup>102</sup> comparando ambos métodos y no encuentra diferencias significativas en los resultados usando de forma simultánea el colorante y el radiotrazador con detección intraoperatoria con sonda gamma manual; aunque reconoce la utilidad del método con radioisótopo para facilitar la detección de ganglios centinela con colorante. Su consejo es por tanto mantener el uso del marcaje doble para obtener los mejores resultados.

Pijpers<sup>103</sup> va un paso más allá y recomienda, sobre todo para los centros con menor volumen de casos, el abordaje utilizando la combinación de las tres técnicas: linfoescintigrafía de localización previa y detección con colorante y sonda gamma intraoperatoria, dado que ofrece el mayor número de procedimientos exitosos con la menor tasa de falsos negativos asociada.

Respecto al radiotrazador, si bien los primeros trabajos utilizaban sulfuro coloidal, también otros grupos utilizaban albúmina coloidal, siempre marcando ambos con <sup>99m</sup>Tc. En 1998 se publica un primer trabajo<sup>104</sup> en donde comparan uno con otro

y en el que los resultados parecen favorecer algo más a la albúmina, ya que se fija más rápidamente y en mayor cantidad en los ganglios centinelas. El principal inconveniente en ese momento para el uso más amplio de la albúmina es que no estaba aprobado su uso en los Estados Unidos de América, donde radicaban los grupos con series más amplias y que más publicaban respecto al uso de radiotrazador en el estudio del ganglio centinela en el melanoma.

Aunque el ganglio centinela ha ganado atención y su uso se va extendiendo, todavía no se considera por muchos una técnica imprescindible al existir dudas sobre su utilidad real. Sin embargo, en 1999 se publica un estudio multicéntrico<sup>105</sup> donde se analizan más de 600 pacientes con melanoma en estadios I y II a los que se ha realizado la técnica durante un período de 4 años. Se evalúan los parámetros conocidos de empeoramiento pronóstico en el melanoma: índice de Breslow, ulceración, nivel de Clark, localización, sexo... y se correlacionan con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica por melanoma. El resultado es contundente ya que el estado del ganglio centinela es claramente el principal factor pronóstico de los asociados al estudio del melanoma. Si bien el índice de Breslow y la ulceración aportan información en los pacientes con ganglio centinela negativo, no es así en aquellos con ganglio centinela positivo. Con ello dan un gran avance a la implementación de la técnica desde el punto de vista de información pronóstica para los pacientes.

Desde el punto de vista terapéutico siguen existiendo dudas respecto a la utilidad de las maniobras sobre la región linfática. Morton publica un trabajo<sup>106</sup> de casos-contróles en donde al emparejar los datos obtiene que la biopsia de ganglio centinela seguida de linfadenectomía es terapéuticamente equivalente a la linfadenectomía, lo que apoya el uso de la técnica pero en espera de los resultados de las series que estaban evaluando la utilidad de la propia linfadenectomía electiva en caso de melanoma.

Es en el año 2000 cuando en la Guía para Estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para el melanoma maligno cutáneo se incluye la información obtenida gracias al mapeo linfático preoperatorio y la biopsia del ganglio centinela, dándole el respaldo definitivo para la popularización de la técnica<sup>107</sup>.

Lógicamente, como cualquier otro procedimiento, la biopsia selectiva del ganglio centinela tiene potenciales complicaciones para los pacientes a corto y a largo plazo. Pero dado que es una técnica menos invasiva que la linfadenectomía, lo esperable es que la tasa de las mismas fuera considerablemente más baja. Wronce publica el primer trabajo en el que analiza la morbilidad a largo plazo observando principalmente el linfedema<sup>108</sup>, dado que ésta es una complicación a largo plazo frecuente de la linfadenectomía. Comunican cinco casos de linfedema en 235 pacientes, lo que equivale a una incidencia del 1,7% y que en algunos de sus casos podría estar justificada incluso por otros motivos diferentes de la técnica de la biopsia del ganglio centinela. Aún asumiendo esa cifra, es ostensiblemente menor que las aceptadas tras la linfadenectomía, lo que hace su utilización aún más atractiva.

Respecto al uso de colorante, el principal inconveniente es la posibilidad de anafilaxia, tanto con el uso de azul patente (el más usado por los grupos europeos, australianos y japoneses) como con el azul de isosulfán (el más usado por los grupos norteamericanos). Si bien el tatuaje cutáneo permanente es una secuela a tener en consideración (sobre todo en localizaciones visibles) y existen muchos casos de linfangitis irritativa (que se resuelve en 48-72 horas), la reacción anafiláctica es potencialmente mortal si no se reconoce y trata de forma temprana. Afortunadamente, su incidencia es baja. Leong<sup>109</sup> comunica tres casos en 406 pacientes, un porcentaje algo inferior al 1%. Aun siendo baja su probabilidad de aparición, éste es un inconveniente que favoreció que muchos grupos abandonaran el uso del colorante para realizar el marcaje solo con el radioisótopo. Se favoreció al irse comprobando que los resultados con este eran iguales o superiores a los del colorante y tras constatar que tras superar la curva de aprendizaje el colorante aportaba poco.

Además, existe otra limitación con el uso del colorante. Dado que hay que verlo, la disección del lecho ganglionar debe de ser más amplia, sobre todo en pacientes con obesidad y existe un riesgo real de no visualizar un ganglio teñido. Esto se confirmaba en los casos en los que, al someter a estudio la linfadenectomía posterior, se objetivaban otros ganglios azules. Esto podía suceder hasta en un 15% de los casos<sup>110</sup>.

Igualmente, existían dudas sobre la capacidad de obtener un buen control regional en aquellos pacientes a los que se hiciera una biopsia del ganglio centinela

que fuera negativo y más tarde recidivaran en la misma localización respecto de haber realizado la linfadenectomía inicial. El grupo de Ross<sup>111</sup> publica un trabajo de revisión donde comentan que la recidiva local se debe más a factores de agresividad del melanoma que a contaminación durante el procedimiento y que el control regional que se puede conseguir es comparable al de otras series, por lo que concluye que la biopsia del ganglio centinela es un procedimiento seguro que no compromete el mencionado control regional, disipando otra de las dudas que lastraban la difusión del procedimiento.

#### 1.2.3.4 Grandes estudios

Desde el inicio se planteó la necesidad de realizar un gran estudio entre múltiples instituciones para intentar validar los resultados obtenidos pero sobre todo para ver si aportaba alguna utilidad a los pacientes. Ya en 1994 comienza el reclutamiento de centros para participar en el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT), auspiciado por Morton. Se trata de un estudio donde participan varios centros después de haber seguido un programa mínimo de 30 casos bajo supervisión de los facultativos del *John Wayne Cancer Institute* (JWCI) con idea de alcanzar una tasa de detección superior al 85% antes de comenzar su participación en el estudio. Inicialmente se publica un artículo<sup>112</sup> donde se realiza la validación de la precisión de la técnica utilizando como comparador los resultados con la experiencia previa del JWCI. En él se concluye que la técnica es fácilmente exportable a cualquier centro con un grado de precisión adecuado, siendo la tasa de detección exitosa superior al 97% y siendo superior la técnica del doble trazador (colorante azul y radiotrazador) sobre el uso de solo colorante.

En el año 2000 se publica la experiencia del grupo de la Organización Mundial de la Salud<sup>113</sup>, con 12 centros y 829 pacientes. La tasa de identificación es del 88%, tienen una tasa de falso negativos del 6% y en el análisis multivariante concluyen que el estado del ganglio centinela es uno de los principales factores pronósticos junto con el grosor y la ulceración.

A la espera de los resultados del MSLT-I, se publican en 2004 los primeros datos del análisis provisional del *Sunbelt Melanoma Trial*<sup>114</sup>, en el que participan 79 centros y se reclutan más de 3600 pacientes comenzando en 1997. Este ensayo

incluye dos protocolos de estudio para comprobar por una parte si el añadir interferón adyuvante mejoraba la supervivencia de los pacientes con ganglios afectados; por otra, los pacientes con ganglio centinela negativo en el estudio convencional (HE e inmunohistoquímica) eran estudiados con RT-PCR y aleatorizados a observación, linfadenectomía o linfadenectomía más interferón.

En este análisis se concluyen varios puntos relacionados con la biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma:

- Se acuerda una definición del ganglio centinela basada en el grado de radioactividad, aceptando el límite de un 10% de la actividad medida en el fondo. La extirpación de todos los ganglios azules y los de recuento superior al 10% alcanza una tasa de falsos negativos del 0,4%.
- Se establece la baja tasa de morbilidad de la técnica comparada con la linfadenectomía (4,6% vs 23,2%)
- Se identifican factores de riesgo de tener un ganglio centinela positivo: mayor espesor de Breslow, ulceración y Clark IV-V.
- Estiman necesaria la extirpación de ganglios centinela fuera de regiones ganglionares (ganglios aberrantes), ya que su tasa de afectación es similar a la de los ganglios centinela de regiones ganglionares y en ocasiones son el único lugar donde se objetivan metástasis.
- Validan la técnica en melanomas de cabeza y cuello, aun reconociendo una tasa de identificación algo menor y una tasa de recidiva ganglionar algo mayor.
  - Identifican los patrones de recidiva temprana, encontrando que los pacientes con ganglio centinela positivo tienen una mayor tasa de recidiva local, en tránsito y a distancia.
  - Sin embargo, en el mismo no fueron capaces de identificar factores de bajo riesgo de afectación de otros ganglios ante ganglio centinela positivo, por lo que por el momento se sigue manteniendo la indicación de realizar linfadenectomía en esos casos.

En 2006 es cuando se publican los resultados iniciales del MSLT-I.<sup>115</sup>, suscitando gran controversia. En el artículo, Morton y colaboradores concluyen que la estadificación de melanomas de espesor intermedio (entre 1,2 y 3,5 mm de

Breslow) utilizando la biopsia selectiva del ganglio centinela ofrece importante información pronóstica e identifica pacientes con afectación ganglionar cuya supervivencia pueda ser prolongada con la realización de linfadenectomía inmediata.

Más adelante, en 2016, se conocerían los resultados definitivos del *Sunbelt Melanoma Trial*. Si bien aportó mucha información al respecto de la técnica del ganglio centinela en el melanoma, ninguno de sus dos objetivos iniciales se demostraría correcto. La adición de interferón a pacientes con ganglio positivo no se correlaciona con un aumento de la supervivencia y el uso de RT-PCR en pacientes con ganglio centinela negativo no sirve para ofrecer un beneficio potencial en la supervivencia por añadir linfadenectomía con o sin interferón a aquellos casos con resultado positivo<sup>116</sup>.

Sin embargo, existían autores que consideraban que el beneficio de la técnica era escaso o nulo e incluso promulgaban su abandono<sup>117</sup>. Los resultados publicados en el análisis inicial del MSLT-1, lejos de despejar dudas las acrecentaron. Algunos autores respondieron con cartas a la publicación original<sup>118,119,120</sup> que a su vez generaron réplicas de los autores y editores, mientras que otros publicaron en distintas revistas sus críticas<sup>121</sup> o defensa del trabajo<sup>122</sup>. La acusación principal radicaba en que el beneficio sólo aparecía en un subgrupo de análisis *a posteriori* y que el mencionado aumento de supervivencia desaparecía en caso de obviar ese sesgo.

En este momento, aún con sus detractores, la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela se había asentado como el planteamiento estándar en la mayor parte de los centros. Se seguía manteniendo la linfadenectomía terapéutica para todos los casos de ganglio centinela positivo como tratamiento estándar de igual forma.

En el apartado 1.4 se discute la evidencia más actual respecto a la utilidad pronóstica y terapéutica de este abordaje.

## 1.3 Melanoma y ganglio centinela

### 1.3.1 Melanoma maligno cutáneo

#### 1.3.1.1 *Melanocitos.*

El melanoma maligno es una neoplasia derivada de la proliferación incontrolado de los melanocitos. Estas son células derivadas de la cresta neural que tienen como característica principal el ser capaces de producir melanina mediante un proceso llamado melanogénesis. Se localizan principalmente en la capa más profunda de la epidermis (el estrato basal, justo encima de la dermis) de forma principal, pero también en el pelo, en las mucosas, en el epitelio pigmentario de la retina, en la médula espinal, en la zona reticular de la glándula suprarrenal, en la *estría vascularis* de la cóclea, en el corazón y en ciertas zonas del cerebro. Por ende, se han descrito melanomas en casi todas las localizaciones donde se han encontrado melanocitos: melanomas oculares (principalmente en úvea y más raramente en conjuntiva o incluso retina)<sup>123</sup>, melanomas de mucosas (principalmente anorrectales, seguidos de la cavidad nasal, genitourinario, cavidad oral, tracto gastrointestinal superior y seno maxilar)<sup>124</sup>, y melanocitomas e incluso melanomas primarios meníngeos<sup>125</sup>.

#### 1.3.1.2 *Melanina y fototipos cutáneos*

La melanina, que se obtiene del aminoácido tirosina, no es un único pigmento sino que existen varias formas, siendo las más conocidas la eumelanina (marrón o negra) y la feomelanina (tono rosa a rojizo), el tricrocromo y la neuromelanina. Es por tanto la responsable del color de la piel, del iris o del pelo (principalmente la eumelanina, más abundante en las personas de piel oscura), pero también contribuye al color de labios, pezones, glande o vagina (principalmente la feomelanina, más abundante en las personas de piel clara). La ausencia de melanina o cantidades muy escasas de la misma constituye una enfermedad denominada albinismo, presente no sólo en humanos sino también en animales

Existe todavía gran desconocimiento sobre la melanina pero una de sus características principales es que su síntesis es estimulada por el daño en el ADN producido por la radiación ultravioleta. Cuando sale de los melanocitos en los melanosomas y se inyecta en los queratinocitos, su disposición principal es alrededor

del núcleo, formando una “coraza” que protegería al ADN del daño producido por la radiación. Sin embargo, parece que esta explicación mecánica no es tan clara. La señalización intracelular que activa la reparación del ADN tras la radiación ultravioleta es asimismo responsable de la activación de la melanogénesis. De esta forma el bronceado sería un indicador de la capacidad inducida de reparación del ADN, lo que justificaría la menor incidencia de cáncer de piel en las personas con piel más oscura, en mayor medida que el pigmento en sí<sup>126</sup>.

En general, la mayor parte de los seres humanos tienen un número similar de melanocitos, siendo la cantidad y tipo de melanina, su distribución, las reacciones químicas cruzadas, la densidad del estrato córneo,... los responsables del color de la piel y del pelo. Esta cantidad y distribución, así como su capacidad de inducción ante la radiación ultravioleta, vienen condicionadas genéticamente.

A cambio, la mayor cantidad de melanina en la piel parece que dificulta la transformación por la radiación ultravioleta B del 7-dehidrocolesterol (DHC) en previtamina D, que por medio de otras dos reacciones acabará convirtiéndose en 1,25-dihidroxitamina D, la forma activa de la vitamina D necesaria para el desarrollo óseo como función principal. De esta forma, las personas con la piel más oscura producen menos cantidad de vitamina D y por ello tienen un mayor riesgo de presentar déficit de la misma<sup>127</sup>.

Para clasificar los diferentes patrones de coloración de la piel, se suele usar la escala publicada por Fitzpatrick en 1975<sup>128</sup>, que define seis fototipos cutáneos. La clasificación de von Luschan<sup>129</sup>, usada desde principios del siglo XX y que consistía en 36 cristales de diferentes colores a comparar con la piel, tenía como funcionalidad establecer diferencias raciales en función del tono de piel. Pero asociaba muchos fallos y fue abandonada por métodos más modernos y objetivos. Sirvió de base para el concepto de los fototipos de Fitzpatrick. Inicialmente tomaba en consideración solamente el color de la piel y de los ojos pero más adelante se modificó en función de la respuesta cutánea a la exposición solar y es la que actualmente se utiliza pues nos permite clasificar a los pacientes en los estudios de investigación dermatológicos.



Esta es la clasificación que se utiliza actualmente:

Número fototipo	Escala von Luschan	Definido como	Quemadura	Bronceado
I	0-6	Muy claro, blanco, tipo céltico	Siempre	Nunca (pálidos, pecas)
II	7-13	Claro o claro europeo	Habitualmente	Mínimo
III	14-20	Claro intermedio o europeo oscuro	A veces, moderadas	Uniforme
IV	21-27	Oscuro intermedio u oliváceo	Mínimas	Bueno (marrón moderado)
V	28-34	Oscuro o marrón	Muy raramente	Fácilmente (marrón oscuro)
VI	35-36	Muy oscuro o negro	Nunca	Marrón muy oscuro

### 1.3.1.3 Epidemiología del melanoma maligno cutáneo

Entre de las proliferaciones malignas cutáneas, el melanoma es el tercero en frecuencia después del carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide cutáneos (también llamado carcinoma de células escamosas). Todos ellos tienen relación con la exposición cutánea a radiación ultravioleta y el daño inducido al ADN. Por ello estas lesiones son más frecuentes en los pacientes con fototipos bajos y muy poco habituales en las personas con fototipos altos, cuya tolerancia a la exposición ultravioleta es mucho mayor. En el albinismo está aumentada la incidencia de estos tumores aunque de una manera particular: predomina el carcinoma epidermoide o de células escamosas (que puede ser hasta 1000 veces más frecuente que en población no albina de la misma etnia<sup>130</sup>), tienen menor frecuencia de carcinoma basocelular (aunque mayor que la población general), no es frecuente el melanoma y la

localización predominante es cabeza y cuello (probablemente por mayor exposición solar)<sup>131</sup>.

Entre las lesiones malignas cutáneas es con diferencia el melanoma cutáneo el que tiene peor pronóstico de los tres por su mucha mayor incidencia de metástasis a distancia, incluso desde etapas relativamente tempranas. El carcinoma basocelular es agresivo localmente, con tendencia a la recidiva y el carcinoma epidermoide cutáneo, cuyo comportamiento es similar aunque con una posibilidad de metastatizar algo mayor. Comparando tasas globales, la mortalidad del melanoma (calculada como casos fallecidos entre casos nuevos anuales) está en torno al 15% mientras que en el cáncer de piel no melanoma no llega al 1%<sup>132</sup>.

El melanoma es un tumor que aparece más frecuentemente en la población de edad avanzada, y utilizando los datos del SEER (*Survillance, Epidemiology and End Results Program* del *National Cancer Institute* de Estados Unidos de América)<sup>133</sup> su pico de incidencia es a los 64 años y casi la mitad de los casos entre los 55 y los 75 años. Un 25% de los casos ocurren en mayores de 75 años y un 5% en pacientes entre los 20 y los 34 años de edad. Ocupa el quinto lugar entre los diferentes tipos de cáncer en cuanto a su incidencia, tanto en hombres como en mujeres, pero su mortalidad cae al puesto decimoctavo en números totales. Su incidencia es mayor en hombres que en mujeres y claramente es superior en la raza blanca respecto de las demás, siendo muy infrecuente en la raza negra.

Los datos en España son más incompletos y por tanto menos fiables. Aunque tendemos a generalizar y extrapolar, lo cierto es que la incidencia de este tumor en nuestro país es baja en comparación, ocupando el puesto decimoquinto en la lista de frecuencias tanto para hombres como para mujeres<sup>134</sup>. A nivel europeo ocupa el puesto séptimo<sup>135</sup> y sin embargo a nivel mundial el puesto decimonoveno<sup>136</sup>. Por ello es complicado hacer comparaciones dado que la mayor propensión a padecer un melanoma va ligada a factores genéticos, climatológicos, de exposición profesional o recreativa,... que pueden a su vez tener influencia en los resultados del análisis de las series de casos de un centro o de una región.

Los datos epidemiológicos más fiables probablemente son los extraídos del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo, auspiciado por la Academia Española de Dermatología. La última publicación del mismo, del año 2013<sup>137</sup>, aporta datos de los

quince años de evolución del registro en ese momento. Analizando los datos de los 14039 pacientes incluidos, se observa que la edad media es de 57 años con una mediana de 58, que el 56,5% de los pacientes son mujeres, que la localización más frecuente es el tronco (37,1%) seguido de las extremidades inferiores (27,3%) y que el subtipo histológico más frecuentemente encontrado es el melanoma de extensión superficial (62,6%).

Al diagnóstico, el 84% de los casos están localizados (afectación sólo cutánea), el 9% tienen afectación regional (infiltración ganglionar) y el 4% tiene afectación a distancia. Son alarmantes, sin embargo, las enormes diferencias encontradas en cuanto a la supervivencia a los 5 años según el estadio al diagnóstico: el 98% de los pacientes están vivos a los 5 años cuando el melanoma está localizado, frente al 63% cuando hay enfermedad ganglionar y solamente un 22% cuando hay enfermedad metastásica al diagnóstico de la enfermedad. En los datos del Registro Español de Melanoma Maligno Cutáneo<sup>137</sup>, el 86,2% de los casos presentan enfermedad localizada, el 9,9% de los casos afectación regional y un 3,9% metástasis a distancia, por lo que en ese aspecto sí parece que fuera equivalente al registro del SEER.

#### 1.3.1.4 Subtipos clínicos de melanoma maligno cutáneo

Entre del melanoma maligno cutáneo se distinguen cuatro subtipos principales con diferencias epidemiológicas y clínicas entre ellos:

- Lentigo maligno (melanoma *in situ*) y lentigo maligno melanoma (LMM): aparece en zonas expuestas al sol (principalmente cabeza y cuello) en personas de edad más avanzada. Parece estar más relacionada con el total de exposición solar acumulada. Comienza con una mancha marronácea cuyos límites se van expandiendo progresivamente y que puede crecer entre 5 y 15 años antes de malignizarse. Son el 4-15% del total de melanomas.
- Melanoma de extensión superficial (MES): aparecen en zonas de exposición intermitente al sol y con frecuencia sobre un nevus previo, aunque son más los que surgen *de novo* sobre piel sana. Es más frecuente en la parte alta de la espalda en los varones y en las piernas en las mujeres, siendo más frecuente en las personas de piel clara. La historia más típica

es la de un lunar que cambia en un período de entre 1 y 5 años. Son el 70% de los melanomas y aparecen entre la 4ª y la 5ª década de la vida

- Melanoma nodular (MN): es habitualmente un nódulo oscuro-azulado (aunque hasta un 5% puede ser amelanóticos), habitualmente en una zona de piel sin lesión preexistente, de rápido crecimiento. Se localiza más comúnmente en el tronco, cabeza y cuello. Son el segundo tipo más común, en torno al 15% del total, siendo más frecuentes alrededor de la 5ª década de la vida.
- Melanoma acral lentiginoso (MAL): ocurre en personas algo mayores y no parece asociado a la exposición solar. Suele ser una mancha marronácea plana, con bordes irregulares y variaciones de color. Su localización más habitual es palmas de las manos, plantas de pies (60% el total) y en la matriz ungueal. No todos los melanomas que aparecen en zonas acras son MAL. Suponen un 10% de los melanomas; sin embargo, corresponden a la mayoría de los melanomas que se diagnostican en personas de raza negra, latinoamericanos o japoneses.

Existen otros subtipos de melanoma maligno cutáneo menos frecuentes que los anteriores y algunas lesiones de difícil clasificación:

- Melanoma desmoplásico (MD): es una variante infrecuente, muy agresiva y con tendencia a la recidiva local. Pueden aparecer como una mácula pigmentada con o sin componente nodular o como un nódulo sin pigmentación alrededor. Surgen en zonas expuestas al sol de la cabeza y el cuello en personas de edad avanzada y es más frecuente en varones, apareciendo casi la mitad de ellos en relación con lentigo maligno. Tienen como característica una mayor incidencia de infiltración perineural por lo que tienden a ser sintomáticos.
- Melanoma nevoide: similares a nevus convencionales y fácilmente confundibles, en el tronco o raíz de miembros de adultos jóvenes y con potencial maligno similar a lo de otros melanomas.
- Melanoma dérmico solitario: son lesiones confinadas a la dermis, sin componente epidérmico. No se sabe si son lesiones primarias de la dermis,

metástasis subcutáneas de un melanoma de otra localización o melanomas cuyo componente epidérmico ha experimentado gran regresión hasta hacerse no claramente identificable.

- Sarcoma de células claras: aunque realmente se trata de un sarcoma, es histopatológicamente muy similar a un melanoma, siendo incluso denominado “melanoma de partes blandas”<sup>138</sup>, por la presencia ocasional de melanina o melanosomas. Pero el estudio genético ha demostrado que presentan una translocación característica que no se encuentra en los melanomas pero se relaciona con lo que se observa en algunos sarcomas<sup>139</sup>. Si bien es potencialmente agresivo, su pronóstico es mejor que el de la mayoría de los melanomas.

#### 1.3.1.5 Características histológicas del melanoma cutáneo

En la evolución de las lesiones melanóticas de la piel se suelen distinguir dos fases: la fase de crecimiento horizontal, donde las células están confinadas a la epidermis y tienen un comportamiento más indolente, pudiendo ser etiquetadas de melanoma *in situ* o microinvasivo; la fase de crecimiento vertical, en donde afectan la dermis, se hacen claramente invasivos y pasan a tener potencial de diseminarse a distancia.

Las diferencias clínicas antes reseñadas se acompañan de diferencias en el estudio histológico que son las que permiten realizar una adecuada clasificación de los melanomas.

- Lentigo maligno melanoma: los melanocitos neoplásicos se localizan en la unión dermo-epidérmica con un patrón lentiginoso (que prolifera de forma lineal) contra un fondo de atrofia epidérmica y elastosis solar. Los melanocitos son típicamente poligonales, con núcleos angulados hipercromáticos y en ocasiones con apariencia gigante y multinucleada. Al progresar la lesión es típica la imagen en nidos de golondrina de los melanocitos agrupados en la unión dermo-epidérmica. Comienza el crecimiento vertical cuando se detectan nódulos dérmicos y fascículos que son mayores que el componente epidérmico. Los citoplasmas se encogen alrededor de núcleos pálidos y son frecuentes numerosas mitosis y

diseminación pagetoide. Crece por la parte externa de los folículos pilosos hacia la profundidad. El componente invasivo dérmico puede adoptar una apariencia de células fusiformes con estroma desmoplásico.

- Melanoma de extensión superficial: como su nombre indica, tienen un mayor componente intraepitelial que típicamente se extiende por más de tres crestas interpapilares respecto del componente dérmico<sup>140</sup>. Son lesiones mal circunscritas, asimétricas, sin maduración celular que tienen una fase de crecimiento radial u horizontal más o menos prolongada antes de empezar su fase de crecimiento vertical. En la fase vertical el crecimiento de los melanocitos es al azar, de forma pagetoide, con un aspecto de disparo de escopeta de postas. Los melanocitos son frecuentemente epitelioides, con núcleos grandes redondos u ovalados, nucléolo eosinofílico prominente y citoplasma amplio relleno de gránulos de melanina. No suelen formar nidos y si los hacen están pobremente formados y poco cohesivos. Se consideran que han pasado a la fase de crecimiento vertical cuando el nido mayor en la dermis es mayor que los de la epidermis o cuando se identifican evidentes mitosis en la dermis.
- Melanoma nodular: en éstos por definición pasan directamente a la fase de crecimiento vertical, Este puede ocurrir de forma aislada o asociado a un componente epidérmico. En caso de que éste aparezca, no debe de extenderse más allá de tres crestas interpapilares, siendo ésta la manera de diferenciarlo de un melanoma de extensión superficial en fase de crecimiento vertical. Las células neoplásicas en la dermis pueden ser epitelioides o ahusadas y las mitosis son frecuentes y atípicas a menudo.
- Melanoma acral lentiginoso: en fases iniciales se ven melanocitos atípicos (grandes, hiper cromáticos, angulados y con escaso citoplasma) de disposición lentiginosa en la unión dermo-epidérmica, con focos de crecimiento confluyente. Al progresar se forman nidos junturales de melanocitos atípicos (con poca cohesión y mucha atipia nuclear) junto a diseminación pagetoide de células sueltas de aspecto pagetoide hacia la epidermis. Las lesiones invasivas se caracterizan por tener células o nidos en la dermis. Se pueden distinguir de los nevus acrales por la mayor

presencia de células sueltas y por un infiltrado inflamatorio liquenoide que prácticamente nunca aparece en los nevus.

Existen dos clasificaciones principales desde el punto de vista del estudio anatomopatológico del melanoma que se utilizan habitualmente, la clasificación de Clark y la de Breslow.

La clasificación de Clark, publicada originalmente en 1969<sup>141</sup> distribuye los melanomas en función de la profundidad alcanzada en las capas de la piel. Su utilidad se ha visto mermada en los últimos años al objetivarse mayor variabilidad interobservador, menor reproductibilidad y bajo valor predictivo. Tiene cinco niveles:

- Nivel I: melanoma confinado a la epidermis (melanoma *in situ*).
- Nivel II: invasión de la dermis papilar.
- Nivel III: invasión de la unión entre dermis papilar y reticular.
- Nivel IV: invasión de la dermis reticular.
- Nivel V: invasión de la grasa subcutánea.

Actualmente la clasificación que otorga mayor relevancia desde el punto de vista pronóstico es la basada en la publicada en 1970 por Breslow<sup>142</sup>. Se calcula utilizando un micrómetro ocular colocado en ángulo recto con la superficie cutánea y midiendo desde la capa granular de la epidermis hasta el punto más profundo de invasión (incluyendo nidos celulares separados del tumor principal).

La clasificación original proponía cinco niveles:

Estado	Profundidad
I	Menor o igual a 0,75 mm
II	0,76-1,50 mm
III	1,51 - 2,25 mm
IV	2,26 - 3 mm
V	Mayor a 3 mm

Sin embargo, en la actualidad se utiliza una modificación de la clasificación propuesta por Breslow y publicada por la AJCC en su TNM<sup>148</sup> del melanoma maligno, dado que se considera que la profundidad es una variable continua que se correlaciona con el pronóstico:

Profundidad	Supervivencia estimada a 5 años
<1 mm	95-100%
1 - 2 mm	80-96%
2,1 - 4 mm	60-75%
>4 mm	50%

Respecto al tumor primario, hay otros dos parámetros que actualmente se utilizan en su clasificación, que son la ulceración y el número de mitosis. Existen otros datos del estudio histológico del primario cuya relación con el pronóstico no queda tan clara aunque son importantes desde el punto de vista de investigación, como son la regresión, la presencia de linfocitos infiltrando el tumor, la invasión perilinfática o perineural,...

La ulceración se define como la ausencia de epitelio intacto por encima de donde está localizado el melanoma. Si bien está claramente establecido con un factor pronóstico adverso, no queda claro si es necesaria hacer una distinción en función de la extensión de la misma (a mayor extensión, peor pronóstico<sup>143</sup>) o del tipo de esta ulceración (infiltrativa o atenuativa; no parece tan claro aunque algún estudio lo apoya<sup>144</sup>). Por ahora sólo se contempla en la clasificación TNM la existencia o no de ulceración y se recomienda que figure en los informes de anatomía patológica.

Por otra parte, el número de mitosis se calcula observando al microscopio un área de 1 mm<sup>2</sup> de dermis. Se recomienda partir de un "hot spot" (punto si lo hay donde se acumulen más mitosis) y contar alrededor en distintos campos hasta llegar a esa área de 1 mm<sup>2</sup>, que suele corresponder en la mayoría de los microscopios a cuatro campos de 400X. Existe evidencia actual de que para los melanomas de estadios I y II, el número de mitosis se asocia de forma creciente a un empeoramiento del pronóstico<sup>145</sup>.



### 1.3.1.6 Vías de diseminación del melanoma cutáneo

Como la mayor parte de los tumores, el melanoma maligno cutáneo tiene principalmente tres vías de diseminación: por crecimiento invasivo desde el tumor primario, por vía linfática y por vía hematógena. Al no estar el primario en contacto con ninguna cavidad corporal (pleura, peritoneo, pericardio,...) no se ha descrito apenas diseminación transcelómica

Dada la propensión de los melanomas a metastatizar a distancia, la extensión local directa del tumor primario rara vez deriva en problemas clínicos graves, salvo en localizaciones puntuales. Normalmente el paciente con un melanoma avanzado fallece de su enfermedad antes de que el tumor primario se convierta en un problema grave, aunque en ocasiones y ante mala respuesta al tratamiento sistémico existan grandes masas, ulceradas o infiltrativas, que condicionan una mala calidad de vida para los pacientes.

La vía de diseminación linfática existe en el melanoma pero parece que no de forma tan llamativa como en los carcinomas y en mucha mayor medida que en los sarcomas. Como se comentó previamente, la incidencia de afectación ganglionar al diagnóstico está cerca del 9% de los pacientes recién diagnosticados de melanoma. La diseminación linfática es la responsable de las satelitis cutáneas (implantes en epidermis o dermis adyacente), las metástasis en tránsito (en el trayecto linfático hasta la región ganglionar de drenaje) y la afectación ganglionar *per se*. Sin embargo, la afectación ganglionar metastásica es la localización más frecuente, alcanzando a estar presente en el 70-75% de los enfermos en estadio IV en algún momento de su evolución.

La vía hemática existe de forma indudable, ya que cerca del 50% de los melanomas metastásicos lo son sin que exista afectación linfática evidenciada inicialmente, aunque posteriormente pueda aparecer. Es cierto que en casi ninguno de ellos se realiza una linfadenectomía que pudiera permitir un estudio pormenorizado de los ganglios, pero parece improbable que este hecho fuera a cambiar los conceptos actuales de diseminación a distancia. El estudio de células tumorales circulantes o infiltrados en médula ósea, si bien probaría el origen hematológico de las metástasis, no se utiliza nada más que en investigación.

La localización de las metástasis, excluyendo las cutáneas que no llegan al 20% y las ganglionares que se consideran afectación regional, en orden de frecuencia al diagnóstico son el hígado, hueso, pulmón y cerebro. Si se observan las metástasis que aparecen en el seguimiento, cobran presencia las metástasis cutáneas (algo más de la mitad), seguidas por el pulmón, hueso e hígado en cantidades similares y por delante del cerebro<sup>146</sup>. Menos frecuentemente se ven implicados como lugares de metástasis el tracto gastrointestinal, el corazón, el páncreas, las glándulas suprarrenales, los riñones, el bazo y el tiroides. Virtualmente cualquier órgano del cuerpo puede ser metastatizado por melanoma.

Existen en la actualidad diferentes teorías y cambios en el concepto de cómo se producen las metástasis, evolucionando del concepto de “seed-and-soil” a uno más relacionado con la inmunología, las interacciones receptor-ligando<sup>147</sup>. Tanto uno como otro podrían justificar el porqué de la preferencia de las metástasis de melanoma por estos órganos pero su análisis queda fuera del interés de esta tesis.

### 1.3.2 Concepto y definición del ganglio centinela en el melanoma

Desde 1977 la *American Joint Committee on Cancer* incluye el melanoma en su clasificación y actualiza su estadificación mediante la incorporación de nuevos estudios, evaluados por el *Melanoma Staging Committee*, formado por expertos de los mayores centros especializados en melanoma de Estados Unidos, Europa y Australia. Actualmente, la Guía de Estadificación del Melanoma editada por la AJCC es la que se utiliza más habitualmente para la estratificación y seguimiento de los pacientes con melanoma en nuestro medio. Esta incluye tres ítems: el tumor inicial (T), la afectación ganglionar (N) y la afectación a distancia o metastásica (M). La última edición de la misma, la octava<sup>148</sup>, ha entrado en vigor en enero de 2018 por lo que para evitar un posible fenómeno de Will Rogers<sup>149</sup> y dado que todos los casos recogidos estaban clasificados conforme a la séptima edición<sup>150</sup> de esta guía, es ésta la que usaremos.

El concepto de ganglio centinela ha ido evolucionando desde sus descripciones iniciales hasta la situación actual, donde se define de manera más precisa. Actualmente se considera que el ganglio linfático centinela es el primero (o los primeros pues puede ser más de uno) en recibir el flujo linfático desde una zona determinada del cuerpo donde asiente el tumor que se investiga; por ello serían el

primero (o los primeros) en albergar células tumorales provenientes del mencionado tumor. Para conocer cuál es este ganglio es necesario inyectar en el tumor o en el tejido circundante algún tipo de trazador (colorante, radiotrazador, partículas magnéticas,...) que nos permita identificar ese ganglio respecto de los demás de la región ganglionar.

En función de la metodología de estudio utilizada, la aplicación práctica del concepto es distinta. Si se usa solamente colorante, todos los ganglios teñidos de azul deben ser considerados centinelas. Si se usa un radiotrazador, todos los ganglios cuyo valor supere el 10% del ganglio con mayor recuento de la región. La utilización de gammagrafía previa de marcaje, principalmente la gammagrafía dinámica, permite más claramente identificar cuáles son los ganglios con drenaje directo (verdaderos ganglios centinela) de los ganglios secundarios (no siendo imprescindible aplicar la regla del 10%).

La utilidad del ganglio centinela se ha relacionado con las distintas teorías sobre el crecimiento y expansión de los tumores malignos en el cuerpo humano. Partiendo de la definición de Virchow del ganglio linfático como un filtro<sup>62</sup>, el planteamiento de Halsted<sup>63</sup> de la extirpación de los ganglios en continuidad del tumor tiene sentido en caso de tumores avanzados donde es probable que la afectación ganglionar esté presente. Pero al aumentar los casos de diagnóstico más temprano, la evidencia de que se extirpan muchos ganglios sin afectación haría más racional el intentar buscar un ganglio que nos sirviera de “muestra” del resto de la región anatómica.

Con la aparición de la teoría sistémica, entre los años 1950 y 1960 y con Fisher como máximo exponente en el cáncer de mama, se define la enfermedad tumoral como no restringida a un órgano o localización sino ya extendida desde momentos muy tempranos<sup>151</sup>. *“El cáncer de mama es una enfermedad sistémica... y las variaciones en tratamientos locorregionales efectivos es improbable que afecten sustancialmente a la supervivencia”*. En este contexto, el ganglio linfático afecto por tumor no se considera una fuente de potencial enfermedad sino un marcador de enfermedad sistémica y por tanto su uso tendría una utilidad menor en el tratamiento de los pacientes. Sí podría ser, sin embargo, útil de cara al pronóstico o a la toma de decisión respecto del tratamiento sistémico.

Sin embargo, este concepto encontró también prontamente detractores. No sólo entre los seguidores acérrimos de la teoría Halstediana, sino muchos otros evidenciaron no sólo que muchos tumores eran curables con tratamientos locorregionales sino que la afectación a distancia se correlacionaba con el tamaño del tumor en pacientes tratados locorregionalmente y sin tratamiento sistémico<sup>152</sup>.

Posteriormente se planteó la teoría del espectro, publicado por Hellman en 1994<sup>153</sup>. En ella se postula que el cáncer (de mama) es una enfermedad heterogénea y que se puede entender como un espectro que se extiende desde una enfermedad que permanece local durante su evolución a otra que es sistémica cuando es detectable por primera vez. En este contexto la afectación ganglionar es importante no solo porque nos indica una biología tumoral peor sino porque la persistencia de la enfermedad a nivel ganglionar puede ser la fuente de enfermedad a distancia. Implicaría que, aunque puede que la diseminación de células del tumor esté presente desde el principio, esto no hace obligatoria la aparición de metástasis. Bajo este planteamiento, el tratamiento locorregional cobra de nuevo importancia de cara al control de la enfermedad.

Esta última teoría ha sido abiertamente criticada por Fisher<sup>154</sup> porque no se apoya suficientemente en datos de laboratorio y clínicos como para hacer abandonar la teoría sistémica. No existe por tanto un claro concepto al respecto, pero los recientes avances en genética, epigenética, proteómica,... y la aplicación de teorías del caso y fractales,... aunque han aportado mucha información al debate no han conseguido una nueva teoría aceptada globalmente.

Bien sea en un caso o en otro, la utilidad de la determinación del ganglio centinela en los tumores sólidos y especialmente en el melanoma, sigue vigente. Tanto si su utilidad es sólo pronóstica como si es terapéutica, la afectación ganglionar en caso de melanoma maligno cutáneo sigue siendo el principal factor pronóstico en aquellos pacientes que no presentan metástasis al momento del diagnóstico. Este hecho se mantiene incluso en los trabajos más recientes como el MSLT-II del que hablaremos más adelante y las guías de tratamiento tanto nacionales<sup>155</sup> como internacionales<sup>156</sup> siguen recogiendo su uso de forma sistemática.

### 1.3.3 Indicaciones previas y actuales.

Inicialmente Morton<sup>59</sup> planteó el uso del ganglio centinela en el melanoma maligno cutáneo en el estadio clínico I, pero no especificó los datos de los casos que incluyó. En el análisis de los mismos se presenta que algo más de la mitad de los casos eran lesiones con Breslow <1,5 mm (102 vs 82 casos) y no hay información sobre ulceración, subtipo tumoral, nivel de Clark, número de mitosis,... En este análisis ya muestra la gran diferencia existente entre en la afectación del ganglio en función del espesor de Breslow: 9,8% para los melanomas de menos de 1,5 respecto 36,6% para los de más de 1,5 mm.

Durante los primeros años de uso de la técnica, ésta se indicaba a todo paciente con melanoma que no tuviera clínicamente afectación ganglionar. En la mayoría de los casos, la evaluación era sólo de forma clínica y no se incluían estudios de imagen como rutina en la valoración preoperatoria. Dado que eran grupos con elevado interés en la patología, incluían muchos pacientes, puesto que el principal objetivo era conseguir afianzar la técnica como alternativa a la linfadenectomía reglada o a la simple observación.

Reintgen publica una serie de 600 pacientes con melanoma en estadios I y II en 1998<sup>157</sup> en donde subdivide los resultados en función del espesor de Breslow del melanoma. En sus resultados, sólo 83 pacientes (13,9%) presentan micrometástasis en el ganglio centinela. Al valorar la positividad en función del espesor, observa que hay micrometástasis en el 30% de los tumores con Breslow >4 mm, en el 18% en los espesores de 1,5 a 4 mm, en el 7% en los espesores entre 1 y 1,5 mm y no encuentra ningún ganglio con enfermedad en los menores de 0,76 mm (en esta serie se realizaban en este espesor sólo si presentaban además nivel de Clark >IV, ulceración o regresión). Además, al analizar la linfadenectomía resultante en los casos positivos, objetivan que no existen otros ganglios con enfermedad en ningún paciente con melanoma de menos de 3,0 mm de espesor de Breslow. Apuntan por tanto en sus conclusiones que en el melanoma de menos de 1,5 mm de espesor de Breslow, la probabilidad de que existan otros ganglios afectados es baja y que incluso podría evitarse en los mismos la linfadenectomía.

El año siguiente se publica un estudio multicéntrico italiano con 580 procedimientos realizados en 540 pacientes<sup>158</sup>. En el mismo también analizan la

frecuencia de afectación del ganglio centinela en función del espesor del melanoma inicial. De sus resultados aprecian que en el 77% de los casos el ganglio centinela es el único afecto en la región. La incidencia de micrometástasis en función del Breslow varía entre <1% (<1 mm), 5% (1-1,99 mm), 18% (2-2,99 mm) y 27% (>3 mm). Abunda por tanto en la relación directa entre espesor y afectación ganglionar previamente descrita y en el muy escaso rendimiento del procedimiento en melanomas de pequeño espesor.

En relación con los melanomas de espesor fino, Corsetti<sup>159</sup> revisa su serie y encuentra que en los melanomas de menos de 1 mm se puede añadir como valor el nivel de Clark. En sus pacientes objetiva recidiva en el 18,4% de los casos a los 30 meses cuando tienen un nivel de Clark III-IV por contraposición a los pacientes con melanomas con nivel de Clark II que sólo presentan recidiva en un 3,3%. Plantea por tanto la conveniencia de que en aquellos melanomas de espesor fino con nivel de Clark elevado se debería realizar la técnica del ganglio centinela y así poder ofrecerles el interferón alfa a los casos positivos, pensando en una menor tasa de recidiva en este subgrupo.

Dado que los resultados iniciales de la linfadenectomía tras biopsia selectiva del ganglio centinela parecían favorecer sólo a los melanomas de espesor intermedio y teniendo en cuenta el mal pronóstico de los melanomas de Breslow mayor de 4 mm, existían dudas acerca de la conveniencia de implantar la técnica en los pacientes con melanoma de espesor elevado. Gershenwald publica en el año 2000 un trabajo<sup>160</sup> que apoya su uso. Si bien el porcentaje de pacientes con ganglio afecto es superior a los de espesor intermedio (en sus 131 pacientes la tasa de ganglio positivo es del 39%), casi dos tercios de los mismos no tienen enfermedad ganglionar. Y con un seguimiento a tres años comprueban que aunque la ulceración y la afectación ganglionar son factores independientes en cuanto al pronóstico, el estado del ganglio centinela es el más poderoso predictor de supervivencia.

En el año 2000 se publica el consenso de Ausburgo<sup>161</sup> en donde se recomienda: biopsia de ganglio centinela a todos los melanomas de espesor mayor de 1 mm y valorar en los menores sobre todo en los de 0,75 a 1 mm, utilizar linfoescintigrafía previa y doble marcador (colorante y radioisótopo), no hacer biopsia intraoperatoria (por la pérdida de tejido y el mayor riesgo de confusión en la

interpretación), usar inmunohistoquímica y realizar linfadenectomía en todo ganglio positivo. Pero en el mismo se comenta que aproximadamente en dos tercios de los pacientes con ganglio positivo no se encontrarán otros ganglios afectados en la linfadenectomía y abren la puerta a que en el futuro se desarrollen técnicas que permitan evitar la cirugía en estos pacientes, apuntando a que el tamaño y la distribución de la enfermedad en el ganglio centinela podrían ser de utilidad en este punto.

Sobre el melanoma de espesor fino existen amplias dudas, dado que no parece claro que la realización de la biopsia del ganglio centinela aporte clara información al pronóstico. La tasa de positividad es baja, pero por otra parte si se modula la indicación incluyendo factores de riesgo (ulceración, alta tasa mitótica, invasión linfovascular,...) los porcentajes de ganglio positivo aumentan. En su trabajo de 2013<sup>162</sup>, Han revisa 1250 pacientes con melanomas de espesor menor de 1 mm de Breslow, encontrando afectación en el 5,2% de los pacientes. Sin embargo, los melanomas de menos de 0,75 mm tenían una tasas de positividad siempre inferior a 5% mientras que los situados entre 0,75 y 1 mm de espesor aumentaban este porcentaje hasta el 6,3%, hasta el 7% si eran también Clark  $\geq 4$  o hasta el 11,6% si tenían ulceración. Además, también comprueba que la supervivencia empeora en aquellos casos con ganglio centinela positivo.

De manera similar, Mitteldorf<sup>163</sup> revisa 930 pacientes con melanomas finos y factores de riesgo asociados y concluye que la ulceración, el crecimiento nodular, las mitosis y la edad menor de 40 años son factores que elevan la tasa de positividad del ganglio centinela y por tanto recomienda su utilización.

La evidencia no es suficientemente contundente como para asegurar que la biopsia selectiva de ganglio centinela debe ser usada por sistema en los pacientes con melanomas de espesor fino. Y es difícil, dada la baja frecuencia de afectación ganglionar en estos pacientes, que se llegue a diseñar un estudio para dilucidar este punto. Las recomendaciones con las que trabajamos están poco fundadas pero recientemente un estudio con 1427 pacientes con melanomas de espesor fino<sup>164</sup>, analizó la supervivencia de los pacientes con enfermedad a nivel ganglionar comparando aquellos con ganglio centinela positivo frente a los pacientes a los que se hizo observación y se detectó en el seguimiento. Aún con las limitaciones de un

abordaje retrospectivo no aleatorizado de estas características, la diferencia en la supervivencia entre ambos grupos aun después de ajustar por edad, localización y ulceración, parece favorecer la realización de la biopsia del ganglio centinela en estos melanomas.

En los melanomas de espesor grueso el problema es al contrario: dada su mala evolución y su alta tasa de metástasis, incluso al diagnóstico, parecería que la técnica del ganglio centinela no tendría lugar en los mismos. Sin embargo, dado que la afectación del ganglio centinela es el principal factor pronóstico, conocer su situación incluso en estos melanomas de espesor grueso es valioso<sup>165</sup>. En este trabajo analizan una cohorte de 571 pacientes con ganglios clínicamente negativos y concluyen que el resultado de la biopsia del ganglio centinela divide a los pacientes en dos grupos con diferente supervivencia libre de enfermedad y global.

En ocasiones el melanoma había sido extirpado previamente con grandes márgenes y existían dudas al respecto de si la técnica de la biopsia del ganglio centinela era igualmente segura en los mismos. Morton<sup>166</sup> revisa retrospectivamente su base de datos de más de 1000 procedimientos y encuentra 47 con extirpaciones amplias y/o colgajos. De los 36 que fueron ganglios negativos encuentra una tasa de error de la técnica del 11% por lo que recomienda precaución al aplicar esta técnica en casos de extirpaciones amplias previas.

Las recomendaciones actuales de biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma más comúnmente aceptadas son las siguientes:

- Melanomas de espesor intermedio (entre 1 y 4 mm de espesor de Breslow).
- Melanomas de espesor grueso (mayor de 4 mm de espesor de Breslow) aunque en general con la recomendación de descartar afectación metastásica previamente.

Las siguientes no son indicaciones estrictas sino discutibles con el paciente en función de su condición basal, comorbilidades, percepción de riesgo,...

- Melanomas de espesor fino entre 0,8 y 1 mm de espesor de Breslow o menores de 0,8 mm pero con ulceración (T1b de la 8ª ed. TNM).



- Melanomas de espesor fino  $<0,8$  mm sin ulceración (T1a de la 8ª ed. TNM) pero con otros factores de riesgo, principalmente número de mitosis  $>2/\text{mm}^2$  o invasión linfovascular, sobre todo en pacientes jóvenes.

#### 1.3.4 Técnica de marcaje, identificación y extirpación

Inicialmente Morton<sup>57</sup> realiza los primeros casos utilizando solamente colorante azul para identificar los ganglios centinelas. Inyecta entre 1 y 5 ml de colorante en varios puntos alrededor de la cicatriz y luego investiga en las regiones de drenaje linfático de esa zona para buscar los ganglios centinelas. Este abordaje inicial, aunque dio buenos resultados, tiene como principal inconveniente la dificultad de localización de los ganglios al no estar seguro de dónde ir a buscarlos, principalmente en los melanomas de la cabeza y el torso.

Krag<sup>89</sup> introduce el uso del radiotrazador y la sonda gamma manual, que permite una ventaja de orientación tanto antes de realizar la incisión como durante la misma, lo cual lógicamente hace que este método gane rápidamente popularidad. Pijpers<sup>92</sup> sería quien añade el beneficio de la realización de la linfoescintigrafía dinámica previa, que permite el diseño de un “mapa” previo que orienta al cirujano a la región a abordar, sobre todo en aquellos melanomas de localización de drenaje más compleja. Además permitirá la identificación de ganglios aberrantes que con las otras técnicas no serían visualizados. Sin embargo, la linfoescintigrafía no es tan útil para valorar el número de ganglios a extirpar, probablemente por discordancias al hacer dos inyecciones separadas en el tiempo y el uso de colorante, además de las limitaciones de las imágenes obtenidas por las gammacámaras más antiguas<sup>167</sup>.

Inicialmente se mantiene el uso de las tres vías<sup>102</sup> (linfoescintigrafía, colorante y sonda gamma) por ser el que mayor sensibilidad y menor tasa de falsos negativos conlleva. Se hacía utilizando dos inyecciones de radiotrazador, una previa para hacer la linfoescintigrafía y otra para el acto quirúrgico. En poco tiempo hubo grupos que, vista la utilidad de la técnica, deciden sustituir la doble inyección por una sola realizada el día previo o unas hora antes de la intervención. La radioactividad residual es suficiente como para poder realizar el procedimiento sin necesidad de inyectar dos veces al paciente (lo que es más cómodo para ellos) y evita el uso de material radioactivo innecesario.

La aplicación de radiotrazador añadido o sustituyendo al colorante y la realización de linfoescintigrafía preoperatoria permiten tener una imagen previa que indica la región de drenaje, pero también conlleva la aparición de nuevos problemas. Uno de ellos es la existencia de ganglios “aberrantes”, entendiéndose como tales aquellos que estarían fuera de las regiones anatómicas o tradicionales. El primer trabajo<sup>168</sup> que indaga en esta línea se publica en 1998 y aboga por la identificación de todos estos ganglios aberrantes, su extirpación y estudio, e incluso por la linfadenectomía de la región más cercana en caso de que se encontraran micrometástasis en el mismo. Más adelante, los resultados del *Sunbelt Melanoma Trial*<sup>114</sup> abogarían igualmente por la identificación y extirpación de estos ganglios aberrantes.

La técnica del radiotrazador se ha convertido en el estándar habitual, al permitir con una sola inyección (el día previo o la misma mañana, adecuando la dosis) realizar:

- Gammagrafía preoperatoria estática y dinámica (que aportan información no sólo de localización del ganglio centinela sino de posibles aberrantes y mejor identificación de los verdaderos centinelas respecto de los ganglios secundarios).
- SPECT preoperatorio en los casos dudosos o para mayor resolución espacial (de gran utilidad en los melanomas cutáneos de cabeza y cuello o en aquellos donde el primario está muy próximo a la región ganglionar y la “mancha” de la inyección del mismo pueda dificultar la localización del ganglio centinela).
- Gammagrafía intraoperatoria utilizando gammacámaras portátiles dentro del mismo quirófano, que pueden servir para la identificación en casos complejos o cuando existen dudas.
- Detección intraoperatoria con sonda gamma manual.

Si bien el uso del colorante azul es el más sencillo técnicamente, el que tiene mayor accesibilidad (no precisa un Servicio de Medicina Nuclear ni el paciente necesita previamente realizarse otra técnica) tiene tres principales inconvenientes:

- El riesgo de tatuaje cutáneo o la mucho más temida reacción anafiláctica<sup>169</sup>.

- La ausencia de un “mapa” previo que nos indique la región anatómica en la que buscar, principalmente en melanomas del tronco y de cabeza y cuello, ya que hasta que no se realiza la incisión en la piel y se alcanza el plano donde están los ganglios no existe ninguna indicación u orientación.
- Una tasa de identificación algo más baja, aunque esto es variable según la experiencia de cada grupo; una más baja tasa de drenajes a regiones múltiples; y una casi inexistente tasa de detección de ganglios centinelas aberrantes.

Actualmente hay grupos que siguen manteniendo el colorante azul como técnica única aunque son pocos y algunos más lo mantienen como complemento a la técnica de radiotrazador (probablemente por una mayor desconfianza en la misma o menor experiencia o habilidad con ella).

Recientemente ha aparecido un nuevo actor en la escena del marcaje, que trata de eliminar el inconveniente de depender de un servicio externo como es Medicina Nuclear (no disponible en muchos centros o en ocasiones muy sobrecargados) y obviar alguna de las limitaciones del marcaje con colorante. Se basa en el uso de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas, un producto inicialmente desarrollado como agente de contraste para la resonancia magnética. Se utilizan en una solución comercial de dextrano recubierto de estas nanopartículas, de color marrón (Sienna+®) que se inyecta alrededor de la cicatriz del melanoma. Tras la migración a nivel linfático, unos 20 minutos después de la inyección ya se puede detectar a nivel ganglionar usando una sonda manual (Sentimag®) de forma similar a las sondas gamma usadas para localizar el radiotrazador, con la ventaja en algunas ocasiones de que el ganglio se pueda teñir parcialmente de color marrón<sup>170</sup>. No permite la realización de un “mapa” previo como se puede hacer con la linfoescintigrafía salvo que se realizara una resonancia magnética al paciente, lo cual tiene poco sentido dado el escaso tiempo entre la inyección del contraste y su paso a los ganglios para poder detectarlo.

La experiencia inicial publicada es buena<sup>171</sup>, con una tasa de detección elevada pero que de forma aislada no alcanza el umbral de no inferioridad planteado. En nuestro país un estudio denominado IMINEM, en el cual participamos, busca

comprobar la utilidad de este sistema en paralelo al uso de medicina nuclear. Se realiza primero un marcaje con isótopo radioactivo el día previo, con obtención de linfoescintigrafía, y perioperatorio con el contraste paramagnético. Los datos aún son preliminares, pero parece que la tasa de identificación es alta y muy similar a la de la técnica estándar, pero realizando previamente la linfoescintigrafía que el cirujano puede consultar. Por ello sigue presentando la limitación para aquellos centros que no dispongan con facilidad de medicina nuclear y que puedan realizar la linfoescintigrafía previa. Aún con esta dificultad, puede ser una alternativa para los centros que no dispongan de Servicio de Medicina Nuclear, principalmente en melanomas de extremidades donde la potencial variabilidad de drenaje es menor.

### 1.3.5 Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

El trabajo inicial de Morton utiliza para el estudio del ganglio solamente la hematoxilina-eosina y un número de secciones del ganglio relativamente bajo. Reintgen en 1999 propone el estudio completo del ganglio centinela utilizando inmunohistoquímica<sup>172</sup>. En la serie que publica, con 838 ganglios estudiados en 357 pacientes, la tasa de identificación de enfermedad en el estudio convencional fue el 55% al compararla con la tinción inmunohistoquímica (marcaje para proteína S-100). La citología por impronta quedaría relegada según su opinión para el estudio de adenopatías con afectación grosera, probablemente para la toma de decisión intraoperatoria respecto a la linfadenectomía.

Yu<sup>173</sup> en 1999 publica que usa la inmunohistoquímica para un estudio de revisión en todos los ganglios negativos de una serie de 94 pacientes. Al hacerlo, comunica que se descubren en un 12% de los pacientes metástasis que, de no haberse usado estas técnicas, habrían permanecido ocultas. Además, permitió la detección en el 9% de los pacientes de nevus melanocíticos capsulares, difíciles de distinguir en biopsia intraoperatoria de verdaderas metástasis de melanoma.

En el empeño en la detección de las micrometástasis, Goydos et al<sup>174</sup> introducen el uso de la reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR). Utilizan la mitad del ganglio centinela para realizar esta prueba buscando identificar marcadores moleculares, en concreto ARNm de tirosinasa y el antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MART-1). Argumentan que de esta manera, la

precisión en el diagnóstico de las micrometástasis de melanoma es mayor y por tanto que se estarían reduciendo los falsos negativos que tendría el estudio convencional del ganglio.

Ese mismo año en la revista JAMA<sup>175</sup>, el grupo de Reintgen publica un análisis por subgrupos de recidivas y supervivencia utilizando el estudio molecular. Concluyen que existen diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes de los tres subgrupos: ganglios positivos por estudio convencional, ganglios negativos pero RT-PCR positiva y ganglios doblemente negativos. Por ello afirman que es un método mejor que el estudio histológico convencional.

Por el contrario, Lukowsky<sup>176</sup> presenta un trabajo con 24 pacientes en los que analiza con inmunohistoquímica y RT-PCR no sólo el ganglio centinela sino otros ganglios no centinelas de la misma región. Al hacerlo encuentran que en 7 casos considerados negativos (por estudio convencional, inmuno y RT-PCR) existe, sin embargo, positividad de RT-PCR en ganglios no centinelas. Aunque aceptan que quizás esas micrometástasis puedan no llevar a producción de metástasis clínicas o puedan ser destruidas por el sistema inmune, arrojan dudas sobre el concepto de ganglio centinela y que la técnica pueda no detectar micrometástasis.

En el año 2000, Blaheta<sup>177</sup> realiza una revisión en la que insiste de nuevo en la mayor tasa de detección de ganglios positivos usando RT-PCR, alcanzando cifras de entre 36 y 52% en pacientes con melanoma en estadios I y II con ganglio centinela negativo por histología. Añade, siendo este el dato más importante, que se objetiva posteriormente una tasa de recidiva mayor en los pacientes con ganglio positivo por RT-PCR que en aquellos pacientes que fueron negativos por ambas técnicas, justificando por lo tanto su uso al aumentar la sensibilidad y dar una información más precisa sobre el pronóstico de los pacientes.

En los años siguientes otros grupos fueron publicando sus resultados usando la RT-PCR en aquellos pacientes con ganglio centinela negativo por estudio convencional e inmunohistoquímica. Pero no consiguieron convencer a la mayor parte de los centros, que no implementaron la técnica. Se han seguido publicado series más recientes<sup>178</sup> que mantienen el valor de la técnica para seleccionar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico. Pero los resultados finales del *Sunbelt Melanoma Trial*<sup>116</sup>, donde el uso de RT-PCR no sirvió en la toma de decisión respecto del

tratamiento adyuvante, han hecho que existan aún más dudas sobre su utilidad práctica.

En muchos de los grupos que adoptaron inicialmente la técnica del ganglio centinela, se realizaba biopsia intraoperatoria del ganglio para dilucidar en el mismo acto quirúrgico si se debía proceder a la linfadenectomía y realizarla a continuación. Si bien la estrategia es lógica desde el punto de vista del paciente y aporta algunas ventajas organizativas, ya desde los primeros años aparecen muchas dudas respecto de su verdadera utilidad.

El estudio intraoperatorio en cortes de congelación, aunque *a priori* pudiera parecer el método de elección, tiene como inconveniente la tasa de falsos negativos que puede ser elevada. Los resultados comunicados por Stojadinovic, del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*<sup>179</sup>, informan de sensibilidad y especificidad del 59% y 100%, respectivamente.

Por un lado, la ventaja de poder hacer un estudio más pormenorizado, con múltiples secciones del ganglio y estudio con inmunohistoquímica tal y como propone Cochran<sup>120</sup> hace razonable no intentar un diagnóstico por congelación. Por otra parte, dado el bajo número de casos con ganglio centinela afecto (variable en función del espesor y la ulceración, pero oscilante entre el 10 y el 30% de los casos incluyendo las series completas) y la mala sensibilidad del estudio intraoperatorio, que en algunas series desciende hasta el 38%<sup>180</sup>, tampoco parecen apoyar su uso de manera rutinaria.

Posteriormente, sin embargo, fueron apareciendo consideraciones acerca del tamaño del tumor detectado a nivel ganglionar. En otras patologías, como en el cáncer de mama, se establecía una distinción en función del tamaño de las metástasis en el ganglio centinela, denominándose células tumorales aisladas (grupos de hasta 10-30 células), micrometástasis (tamaño menor o igual a 2 mm) y macrometástasis (tamaño mayor a 2 mm). Esta distinción se apoyaba en el mayor peso pronóstico de las metástasis cuanto mayor fuera su tamaño<sup>181</sup>, con trabajos que progresivamente fueron disminuyendo la utilidad de su uso para indicar la linfadenectomía tanto en células tumorales aisladas<sup>182</sup> como en micrometástasis<sup>183</sup>.

No obstante, en el caso del melanoma no parece claro que haya un límite o cantidad de enfermedad tumoral detectada en el ganglio centinela que nos permita

establecer diferentes categorías en cuanto al pronóstico. Cualquier cantidad, incluso células aisladas, se considera clínicamente relevante<sup>184</sup> según la mayoría de los autores, aunque en alguna serie con escaso número de pacientes la existencia de depósitos de tumor de menos de 0,1 mm se considere irrelevante a efectos pronósticos y de indicación terapéutica<sup>185</sup>.

Si bien parece que la cantidad de enfermedad en el ganglio centinela es el principal factor pronóstico que se puede obtener<sup>186</sup>, la localización de la metástasis en el ganglio no ha sido conclusiva en ninguno de los estudios<sup>184</sup> que la han analizado en la búsqueda de importancia desde el punto de vista pronóstico. Aunque algunos autores sostienen su uso de forma combinada con la cantidad de tumor<sup>187</sup>, en la mayor parte de los centros no se hace referencia en el informe anatomopatológico de forma específica a la localización de la metástasis.

## 1.4 Evidencia disponible sobre el ganglio centinela en el melanoma

### 1.4.1 Utilidad pronóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

El planteamiento de inicio de la biopsia selectiva de ganglio centinela fue intentar establecer a qué pacientes se les debía plantear linfadenectomía de entrada y a qué pacientes se les podía mantener en observación sin otros tratamientos. Pero desde los primeros trabajos retrospectivos se objetivó el potencial uso como factor pronóstico del resultado de esta biopsia.

Si bien es cierto que, como se ha comentado previamente, en los melanomas de espesor fino sigue existiendo la duda, parece que en los de espesor intermedio queda claro que el resultado del ganglio centinela es el mejor factor pronóstico<sup>188,189</sup>. El espesor de Breslow del tumor primario es un factor predictor de riesgo independiente tanto en progresión como en supervivencia<sup>188</sup>, pero un trabajo más reciente<sup>190</sup> ha confirmado que el valor predictor del ganglio centinela positivo es mayor en melanomas de espesor >1 mm.

Los datos prospectivos recogidos en el MSLT-I y con largo seguimiento confirmaron la utilidad pronóstica del resultado de la biopsia selectiva de ganglio

centinela<sup>191</sup>. En el análisis multivariante de sus datos, el mejor predictor de supervivencia libre de enfermedad fue el resultado del ganglio centinela.

Se han diseñado nomogramas para tratar de predecir la probabilidad de afectación del ganglio centinela de forma preoperatoria. Wong publica en 2005<sup>192</sup> un modelo de regresión logística con el que conforma un nomograma validado externamente y que consigue una discriminación mejor que el sistema de la AJCC. Con el nomograma no se puede sustituir la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, pero permite conocer la posibilidad de que el resultado del ganglio centinela sea positivo, lo que a su vez facilita seleccionar a los pacientes y proporcionarles una información más acertada. Actualmente el nomograma está disponible sin coste en la página web del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*: [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis)

### Enter Your Information

[Clear](#) [Calculate](#)

All fields are required unless noted optional

**How old are you?**

years (20 to 95)

**What was the thickness of your melanoma?**

mm (0.1 to 10)

Note: If the tumor thickness is less than 0.1 mm, enter as 0.1 mm.

**What was your Clark level?**

+

Note: This prediction tool applies only to Clark levels II to V.  
[▶ More on Clark levels:](#)

**Where was your melanoma located?**

+

**Was there ulceration reported in your pathology report?**

Yes  No

[▶ What is ulceration?](#)

[Clear](#)



Sólo es preciso introducir las variables edad, espesor del melanoma, nivel de Clark, localización y ulceración e informa de la probabilidad de encontrar un ganglio centinela positivo.

#### 1.4.2 Utilidad terapéutica de la biopsia selectiva del ganglio centinela

Independientemente de la utilidad pronóstica demostrada, con frecuencia la realización del procedimiento de la biopsia selectiva del ganglio centinela conlleva la extirpación de toda la enfermedad metastásica presente en el paciente. No se evidencia enfermedad en los estudios a distancia ni se encuentran otras metástasis ganglionares, por lo que se plantea que la propia biopsia encerrara un beneficio terapéutico.

En el ensayo MSLT-I<sup>115</sup>, los resultados del estudio de sus 2000 pacientes aleatorizados a extirpación amplia con o sin realización de biopsia selectiva de ganglio centinela no demostraron un aumento de la supervivencia específica para melanoma al analizar la cohorte completa. Sin embargo, sí que encuentran un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en toda la cohorte sometida a la biopsia. Y además, en un controvertido y criticado análisis por subgrupos, evidencian para los pacientes con melanomas de espesor intermedio (entre 1,2 y 3,5 mm de espesor de Breslow) sometidos a la biopsia selectiva del ganglio centinela y con metástasis ganglionares, un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia específica para melanoma.

Un estudio más reciente con casi 6000 pacientes<sup>193</sup> (no aleatorizados la mayor parte de ellos, sólo un 13% que fueron incluidos en el MSLT-I) donde se realiza escisión amplia o escisión amplia y biopsia selectiva del ganglio centinela, indaga de nuevo en el tema. En el análisis subsiguiente no se demostró beneficio en cuanto a la supervivencia específica por melanoma a cinco años entre ambas cohortes. Pero al estratificarlo en subgrupos, sí se evidenció una mejor supervivencia específica en el subgrupo de melanomas intermedios (1 a 4 mm de espesor de Breslow) aunque no significativa en el estudio multivariante. Además, se evidenció en toda la cohorte un significativo aumento en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia libre de recidiva regional y en el subgrupo de melanomas de espesor intermedio un

aumento en la supervivencia libre de metástasis a distancia. Avala, por tanto, con sus datos los obtenidos en el MSLT-I, a pesar de las críticas contra éste.

Con estos datos se puede afirmar que la biopsia selectiva del ganglio centinela sí tiene un papel terapéutico en los melanomas de espesor intermedio, aumentando la supervivencia libre de enfermedad tanto regional como a distancia y con dudas respecto a la supervivencia específica por melanoma. En los de espesor fino, dada la baja incidencia de eventos es muy difícil poder establecer una diferencia y en los de espesor grueso su mal pronóstico global parece poco influido por la realización de la técnica en si misma.

Existen varios estudios más que han explorado el papel terapéutico de la biopsia selectiva de ganglio centinela pero en sólo uno de ellos el resultado ha sido completamente favorable, el publicado por Kachare en 2014<sup>194</sup> con casi 8000 pacientes obtenidos del registro SEER. Concluye que, si bien modesto, hay un inequívoco beneficio terapéutico en la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Como dato definitivo a favor aparece el metaanálisis publicado en 2017 por el español Santos-Juanes<sup>195</sup>, que engloba seis estudios con cerca de 20000 pacientes. Argumentan que los trabajos anteriormente mencionados por separado no tienen suficiente poder estadístico para demostrar diferencias pequeñas. Pero al acumular todos los datos, existe una diferencia en supervivencia a favor de la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, con un HR de 0,88 (0,8-0,96). Y concluye que para conseguir en un solo estudio pudiera arrojar resultados contrarios serían necesarios años de seguimiento y unos 25000 pacientes en cada grupo, lo que hace poco probable (y poco justificable desde el punto de vista ético) que vaya a suceder.

#### 1.4.3 Utilidad terapéutica: toma de decisiones en función del resultado.

La biopsia del ganglio centinela se inicia en un momento donde el debate sobre el tratamiento oscila entre dos posiciones: aquellos más partidarios de realizar linfadenectomía reglada de entrada de las regiones ganglionares que supuestamente serían las de drenaje del tumor frente a los que planteaban el "wait-and-watch" y la realización de la linfadenectomía sólo cuando se evidenciaron clínicamente

metástasis en el lecho ganglionar. Los resultados de los grandes estudios prospectivos<sup>87,88</sup> que valoran la utilidad de la linfadenectomía profiláctica respecto de la terapéutica arrojaban como conclusión que no existía evidencia de mejoría en la supervivencia o en la supervivencia libre de enfermedad.

La detección de metástasis clínicamente ocultas gracias a la técnica del ganglio centinela permitiría por tanto refinar a qué enfermos se realiza la linfadenectomía de entrada y qué enfermos deberían permanecer en vigilancia pero sin más tratamiento quirúrgico<sup>94</sup>. Además parecía confirmado que los pacientes con enfermedad ganglionar incluso microscópica compartían el mismo mal pronóstico que aquellos en los que la enfermedad era detectada clínicamente<sup>196</sup>.

Inicialmente esta vía intermedia se fue expandiendo rápidamente, con la desaparición en breve tiempo de las linfadenectomías profilácticas, aunque seguían existiendo muchos cirujanos favorables a la observación. El objetivo de los ensayos MSLT era dilucidar hasta qué punto esta técnica servía de cara a seleccionar a los pacientes para linfadenectomía.

En el MSLT-I, los resultados arrojaron más dudas que certezas<sup>115</sup>. Su diseño comparaba a pacientes a los que se aleatorizaba a la realización del ganglio centinela (con posterior linfadenectomía inmediata en caso de positividad) o a observación (con linfadenectomía en caso de que aparecieran metástasis ganglionares). Si bien existía una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes y además la supervivencia específica para melanoma en aquellos pacientes con tumores de espesor intermedio, no demostró mejoría en la supervivencia global ni específica en todos los pacientes. Los detractores del trabajo afirmaban que los resultados dimanaban del propio diseño del estudio: al hacer linfadenectomía a los pacientes con ganglio positivo lo único que se conseguía era adelantar la linfadenectomía que se haría más tarde (cuando los pacientes presentaran evidencia clínica de enfermedad).

La polémica resultante no cambiaría con la publicación de otros trabajos con análisis retrospectivo en los años siguientes. Wong publica en 2006<sup>197</sup> un trabajo retrospectivo con 146 pacientes con ganglio centinela positivo a los que no se realiza linfadenectomía inmediata y con un seguimiento a 20 meses no encuentra diferencias con una cohorte contemporánea a la que sí se ha realizado linfadenectomía. Bamboat<sup>198</sup> publica en 2014 otro trabajo donde compara igualmente pacientes con

ganglios positivos a los que se realiza linfadenectomía con otros a los que no y encuentra diferencias en el intervalo libre de enfermedad pero no en la supervivencia. Lee<sup>199</sup>, sin embargo, publica en 2016 un trabajo similar y en su comparación sí que objetiva mejoría en la supervivencia específica de melanoma.

A la espera de los resultados del Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II), se publica en 2016 el estudio DeCOG-SLT<sup>200</sup>, con un diseño similar: aleatoriza a los pacientes tras una biopsia del ganglio centinela positivo a linfadenectomía inmediata o a observación. A pesar de que parten de 1269 pacientes candidatos, sólo 483 aceptan la aleatorización y participan en el estudio. De éstos, el 66% de los pacientes tenían una afectación ganglionar escasa, de 1 mm o menos y el seguimiento medio fue de solo 35 meses. Estos resultados limitaron el número de eventos que aparecieron, disminuyendo el poder estadístico del ensayo. Los resultados no muestran diferencias significativas en supervivencia específica por melanoma a favor del grupo de linfadenectomía inmediata respecto de la observación. Aceptando sus limitaciones, concluyen que no se debería ofertar linfadenectomía a los pacientes con metástasis en el ganglio centinela menores de 1 mm.

Finalmente en 2017 se publican los resultados del MSLT-II<sup>201</sup>. En este aleatorizan a 1939 pacientes con melanoma con ganglio centinela positivo a dos grupos, consistentes en linfadenectomía inmediata u observación con ecografías seriadas y linfadenectomía en caso de aparecer enfermedad ganglionar. El seguimiento medio de 43 meses arroja resultados similares a los obtenidos con el ensayo DeCOG-LT: no hay diferencias entre ambos grupos en la supervivencia específica por melanoma, aunque sí en hay un mayor control regional en el grupo de linfadenectomía (con asimismo una mayor tasa de linfedema).

Siendo cierto que el tiempo de seguimiento es escaso y que la cantidad de tumor en el ganglio afecto era muy escasa (0.65mm de media y más del 70% un solo ganglio afecto), su resultado parece favorecer la abstención terapéutica en caso de ganglio centinela positivo. Es de esperar que en próximos años se continúe el seguimiento de estos pacientes y se publiquen actualizaciones con mayor seguimiento aunque no es esperable una gran diferencia.

Por todo lo anteriormente expuesto, no parece que se pueda argumentar una clara utilidad terapéutica a la biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma.

Si bien algunos autores han propuesto que en muchos casos el único ganglio afecto podría ser el o los centinelas (en cuyo caso estaríamos haciendo una extirpación de toda la enfermedad), no existe a día de hoy un mecanismo para demostrarlo de forma fehaciente. También podría ser que en el futuro se obtenga suficiente evidencia para conocer a qué pacientes, por sus factores de riesgo o afectación ganglionar, la linfadenectomía inmediata pudiera suponerles un beneficio respecto a la realizada cuando la enfermedad se hace clínicamente evidente.

Otra duda que se planteaba con la no realización de la linfadenectomía en el momento inmediato era el potencial incremento de complicaciones o la mayor dificultad técnica al tener que hacerla de forma diferida. Respecto de este punto, Moody publica un trabajo<sup>202</sup> en 2017 donde realiza una revisión de la literatura y concluye que no existen más complicaciones entre una y la otra.

Por otra parte, la no realización de linfadenectomía en caso de ganglio centinela positivo conlleva una disminución en la estadificación de estadios IIIB y IIIC (habitualmente diagnosticados después de linfadenectomía) y un aumento proporcional de estadios IIIA (pacientes con un solo ganglio positivo a los que no se haría linfadenectomía). Esto puede generar una posible confusión de cara a análisis futuros de series de pacientes, supervivencia y efectos de tratamientos, produciéndose un probable fenómeno de Will Rogers<sup>149</sup> con empeoramiento del pronóstico en todas las categorías.

Asimismo, los resultados publicados en 2017 de dos ensayos en adyuvancia en pacientes con melanoma con enfermedad ganglionar, que han demostrado beneficio terapéutico para los pacientes tratados, también pueden encontrar dificultades en su aplicación práctica. El ensayo Chekmate 238<sup>203</sup>, que valora el uso de Nivolumab frente a Ipilimumab en adyuvancia, concluye a favor del primer por encontrar mayor tiempo hasta la recidiva. Sin embargo, excluye a los pacientes con estadios IIIA. Por ello, los pacientes con ganglio positivo a los que no se hiciera linfadenectomía estarían excluidos de esta opción terapéutica.

El segundo ensayo, CombiAD<sup>204</sup> también de 2017, realizado en pacientes con melanomas y afectación ganglionar que además tengan mutación BRAF, compara frente a placebo la combinación de Dabrafenib y Trametinib. Las conclusiones también son favorables al uso de la combinación puesto que disminuye el riesgo de

recurrencia con aceptables efectos secundarios. Si bien sí que incluye pacientes con estadio IIIA y en el análisis de subgrupo también se demuestra beneficio, para participar en el ensayo era imprescindible haber realizado previamente linfadenectomía regional. Este punto puede suponer un conflicto en la aplicación directa de los resultados a pacientes a los que no se ofrezca la linfadenectomía inmediata, pudiendo ser excluidos.

En mayo de 2018 se ha publicado un tercer estudio sobre adyuvancia, en este caso usando Pembrolizumab<sup>205</sup>. Los pacientes incluidos tenían que ser estadio III, pero sí incluyen los IIIA. Los resultados a un año de seguimiento demuestran una supervivencia libre de enfermedad superior a placebo para todos los subgrupos, aunque observando los datos parecería que en el estadio IIIA sin significación estadística. Pero también obligaba a realizar una linfadenectomía regional previa al tratamiento.

La situación es complicada, puesto que si bien no parece que la realización de la linfadenectomía aporte algo a la supervivencia, esto era en la época de la adyuvancia con interferón (o nada, algo relativamente habitual dada la mala tolerancia al fármaco y sus escasos beneficios). Pero existiendo tres estudios distintos que demuestran un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes sometidos a linfadenectomía más tratamiento sistémico, cabe la duda de si los mismos resultados se obtendrían en caso de obviar la linfadenectomía. Algunos oncólogos propugnan recomendar la adyuvancia a todos los pacientes con afectación ganglionar, otros a aquellos con otros ganglios detectados en la linfadenectomía y un tercer grupo a aquellos pacientes que se hayan sometido a una linfadenectomía correcta previamente. Actualmente la Agencia Europea del Medicamento solo ha aceptado los nuevos fármacos en adyuvancia con la coletilla “tras resección completa”.

Quedan pendientes los resultados de otro ensayo, EORTC 1208 (MINITUB), que se ha reconvertido (por los problemas de aleatorización) en un estudio observacional de casos-control y que no presentará resultados probablemente hasta 2023. En este ensayo también se compararán los resultados de linfadenectomía inmediata frente a observación y linfadenectomía diferida en caso de encontrarse afectación ganglionar clínica en la evolución. La heterogeneidad esperable, junto con

el potencial efecto de la adyuvancia con fármacos con mejores resultados que los previos, pueden lastrar los resultados y las conclusiones del mismo. Por otra parte, dado que parte de los pacientes no se harán linfadenectomía pero sí recibirán adyuvancia con los fármacos más modernos, podría ser que nos proporcionara información clarificadora al respecto de la utilidad de los fármacos sin una cirugía completa (lo que era requisito en los estudios de validación que se comentaron previamente).

## 2. Motivación y Objetivos de la tesis.



La serie de pacientes de melanoma cutáneo con biopsia selectiva del ganglio centinela realizados en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid es una de las primeras iniciadas en nuestro país y de las más extensas. El análisis de los resultados de estos años de trabajo, junto con la voluntad de aportar algo más de información a los campos donde sigue habiendo dudas en esta patología, es la motivación fundamental de la misma.

Con todo lo descrito anteriormente queda aceptado que la biopsia selectiva del ganglio centinela es el estándar de tratamiento en el momento actual. La hipótesis es que sí se han obtenido resultados comparables a los de otras series y estudios publicados y que además se pueden aportar conocimientos añadidos.

## 2.1 Objetivos del estudio

### 2.1.1 Objetivo primario

El objetivo primario de esta tesis doctoral es estudiar la relación existente en los pacientes con melanoma maligno de origen cutáneo entre los resultados de la biopsia selectiva del ganglio centinela y su pronóstico, medido como supervivencia tras el procedimiento y supervivencia libre de enfermedad.

### 2.1.2 Objetivos secundarios

Dentro de los objetivos secundarios de esta tesis doctoral se incluyen:

- Analizar los pacientes con drenajes múltiples y drenajes aberrantes, con la intención de conocer si éstos tienen valor como marcador de riesgo. Analizar aquellos enfermos que han tenido más de una región de drenaje y aquellos que han tenido algún ganglio aberrante para ver si ese hecho, por sí mismo, influye de alguna manera en su evolución. También estudiar en cuántos de ellos la actitud hubiera cambiado de no haber hecho linfoscintigrafía previa y ver en cuántos la enfermedad ganglionar ha aparecido específicamente en los ganglios aberrantes o en territorios no esperados.

- Analizar el significado de las metástasis de pequeño tamaño de melanoma en el ganglio centinela y si su correlación con el pronóstico es igual a la de la metástasis de mayor tamaño.

- Analizar los resultados de la linfadenectomía tras ganglio centinela positivo y su posible valor desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

- Analizar si la utilidad pronóstica del ganglio centinela es la misma en los distintos subgrupos de riesgo (edad, localización, tipo histológico, Breslow, Clark, ulceración del tumor primario, número de mitosis,...).

## 3. Material y métodos

### 3.1 Diseño del estudio

En este trabajo se han utilizado los datos recogidos en una base de datos de forma prospectiva, aunque el análisis sea retrospectivo, donde se incluyen todos los pacientes con melanoma maligno cutáneo a los que se ha realizado biopsia selectiva de ganglio centinela entre los años 1999 y 2017 por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Se solicitó y concedió aprobación por el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal para la realización de esta tesis doctoral utilizando la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes tratados en nuestra Unida de Melanoma.

### 3.2 Selección de la muestra

Se incluyeron en la base de datos todos los pacientes con melanoma maligno cutáneo diagnosticado desde el año 1999, año en el que se implantó la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela en nuestro centro, hasta 2017. Para la inclusión en el presente estudio se utilizaron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Melanoma maligno cutáneo primario confirmado histológicamente (en nuestro centro o en otro, aportando informe anatomopatológico).
- Ausencia de contraindicación para la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela.
- Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Contraindicación o rechazo a la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela.
- Recidivas o metástasis en tránsito a los que se realizara biopsia selectiva del ganglio centinela.

### 3.3 Recogida de datos

Para recoger la información mencionada se utilizó el *programa Filemaker Pro Advance 12* (Filemaker, Inc, EEUU). Inicialmente se usó una versión anterior y se ha ido actualizando, sin pérdida de información en el proceso, hasta la versión 12 que es la más reciente utilizada.

En cada paciente se han recogido una serie de variables biológicas, relativas al tumor y su localización, relativas a la o las intervenciones quirúrgicas a las que haya sido sometido y relativas a su evolución posterior, incluyendo datos de tratamientos, recidiva y tiempo hasta recidiva o fallecimiento. La recogida es amplia y algunos de los parámetros incluidos en la misma no son objeto de análisis en este trabajo, por no haberse considerado que puedan tener relación con los objetivos de estudio del mismo. Es posible que alguno de ellos pueda ser utilizado en posteriores investigaciones con objetivos distintos al de esta tesis doctoral.

De forma práctica: se han recogido los datos agrupados en cuatro pantallas distintas: Filiación, Localización del Ganglio Centinela, Cirugía-Anatomopatología y Evolución. En las siguientes imágenes se muestran capturas de pantalla de las diferentes hojas de toma de datos:

Presentación: FILIACION Ver como: Vista previa

**FILIACION** ACTUALIZACION 19/09/2018

**N° PROTOCOLO**  **COMPLETO**  SI  NO

**TELEFONO**

**NOMBRE**

**APELLIDO 1**

**APELLIDO 2**

**SEXO**  VARON  HEMBRA **EDAD**  **H. CLINICA**

**TIPO HISTOLOGICO**  LMM  MES  MN  MAL  OTROS  DESCONOCIDO  INDETERMINADO

**CLARK**  I  II  III  IV  V  DESCONOCIDO  INDETERMINADO

**BRESLOW**  **ULCERACION**  SI  NO  DESCONOCIDA **NÚMERO DE MITOSIS**

**LOCALIZACION**

<input type="checkbox"/> CUERO CABELLUDO	<input type="checkbox"/> ABDOMEN	<input type="checkbox"/> SUBUNGUEAL
<input type="checkbox"/> CARA	<input type="checkbox"/> ESPALDA	<input type="checkbox"/> DERECHO
<input type="checkbox"/> CUELLO POSTERIOR	<input type="checkbox"/> MIEMBRO SUPERIOR	<input type="checkbox"/> IZQUIERDO
<input type="checkbox"/> CUELLO ANTERIOR	<input type="checkbox"/> MIEMBRO INFERIOR	<input type="checkbox"/> LINEA MEDIA
<input type="checkbox"/> TORSO	<input type="checkbox"/> PERINE	<input type="checkbox"/> DESCONOCIDO

**LOCALIZ. ANATOMICA**

**localización**  
**cirugía**  
**evolución**  
**listado**

Presentación: LOCALIZACION CENTI... Ver como: Vista previa

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

## LOCALIZACION CENTINELA

**LINFOESCINTIGRAFIA**  SI  NO

**COLORANTE**  SI  NO

**cirugía**

**evolución**

**listado**

**Filiación**

**G. CENTINELA**

- SI
- NO
- COLORANTE
- RADIOTRAZADOR

**G. SECUNDARIOS**

- SI
- NO
- COLORANTE
- RADIOTRAZADOR

**Nº CENTINELAS**

**Nº SECUNDARIOS**

**LOCALIZACION CENTINELA**

- CUELLO ANTERIOR
- CUELLO POSTERIOR
- INTRAPAROTIDEO
- SUPRACLAVICULAR
- AXILA IZQUIERDA.
- AXILA DERECHA
- AMBAS AXILAS
- EPITROCLEAR
- INGLE IZQUIERDA
- INGLE DERECHA
- AMBAS INGLES
- POPLITEO
- DESCONOCIDO
- ABERRANTE
- IZQUIERDA
- DERECHA

**NUMERO REGIONES DRENAJE**



Presentación: CIRUGIA-HISTOPATOL... Ver como: Vista previa

**CIRUGIA - HISTOPATOLOGIA**

CIRUGIA

Nº CENT. EXTIRPADOS Nº SECUND. EXTIRPADOS

H.E. CENTINELA  POSITIVO  NEGATIVO  DESCONOCIDO H.E. SECUNDARIO  POSITIVO  NEGATIVO  DESCONOCIDO

INMUNOPAT. CENTINELA  POSITIVO  NEGATIVO  DESCONOCIDO INMUNOPAT. SECUNDARIO  POSITIVO  NEGATIVO  DESCONOCIDO

TEST INMUNOHIST.  S-100  HMB-45  MELAN1  TIROSINASA  OTROS

TNM MICROMETASTASIS  SI  NO

ESTADIO AMPLIACION MARGENES  SIN TUMOR RESIDUAL  CON TUMOR RESIDUAL  NO HECHA  EXT. PRIMARIO

LINFADENECTOMIA  SI  NO  POSITIVA  NEGATIVA REGION LINFADENECTOMIA  CUELLO  CUELLO POSTERIOR  AXILA  INGLE  ILIOINGUINAL  POPLITEA  IZQUIERDA  DERECHA

HISTOLOGIA LINFADENECTOMIA

CIRUGIA ADICIONAL

evolución  
listado  
filiación  
localización

evolución  
listado  
filiación  
localización



Presentación: EVOLUCION Ver como: Vista previa

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

## EVOLUCION

**ADYUVANCIA**  SI  NO **TIPO ADYUVANCIA**  

**RECIDIVA**  SI  NO  DESCONOCIDO **FECHA RECIDIVA**  

**LOCAL. RECIDIVA**  

**TIPO RECIDIVA**  LOCAL  MET. TRANSITO  MET. GANGLIONAR  MET. A DISTANCIA-VISCERAL  OTRAS

**TRAT. RECIDIVA**  EXTIRPACION LOCAL  LINFADENECTOMIA  EXTIRPACION METASTASIS  QUIMIOINMUNO  NINGUNO  OTROS

**FECHA ULTIMA REVISION**  

**FECHA EXITUS**   **SITUACION CLINICA**  LIBRE DE ENFERMEDAD  VIVO CON ENFERMEDAD  FALLECIDO POR MELANOMA  FALLECIDO POR OTRA CAUSA  DESCONOCIDO

**SUP. LIBRE ENFERMEDAD**  

**SUPERVIVENCIA 0,00**  

**COMENTARIO**  

ACTUALIZACION 19/09/2018  

listado  
filiación  
localización  
cirugía

### 3.4 Análisis estadístico de los datos

Posteriormente, los datos registrados en Filemaker han sido convertidos a formato *Excel 2013* (Microsoft Office 365 ProPlus, Estados Unidos de América) para el análisis estadístico de los mismos, eliminando cualquier referencia que pudiera identificar al paciente (nombre, apellidos, número de historia, número de protocolo), cumpliendo con la exigencia del Comité de Bioética del Hospital Universitario Ramón y Cajal y con la Ley Orgánica de Protección de Datos.

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media y su desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

En términos generales, la comparación entre grupos de datos cualitativos se ha realizado usando el test de la Chi Cuadrado o el test exacto de Fisher. Los datos cuantitativos se han comparado usando el test de la t-Student o el test de la U de Mann-Whitney para datos ordinales.

Se han ajustado modelos de regresión logística binaria (Univariables y Multivariables) para detectar factores asociados al resultado del ganglio centinela positivo y el grado de asociación de los mismos mediante la estimación de sus correspondientes OR y sus intervalos de confianza del 95%. Se ha estimado el área bajo la curva del modelo final para estimar la capacidad predictiva del mismo.

Se ha usado el método de Kaplan-Meier para estimar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La comparación de curvas de supervivencia según diferentes factores se ha realizado mediante el test *Log-Rank*. Se han ajustado modelos de Cox para estimar el riesgo asociado para diferentes variables y factores con el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, mediante la estimación de los *Hazard Ratios* y su intervalo de confianza del 95%. Se han estimado los valores crudos, mediante modelos univariantes (no ajustados) como los valores ajustados por otros factores de riesgo (modelo multivariante). Se ha usado el índice de Harrel (c-index) para analizar la capacidad predictiva de los diferentes modelos multivariantes resultantes.

Todas las pruebas estadísticas se considerarán bilaterales y como valores significativos, aquellos con resultados de  $p$  inferiores 0,05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos de América).

### 3.5 Protocolos aplicados

Si bien un seguimiento de esta serie desde el inicio de la misma, en el año 1999, permite unas interesantes conclusiones desde el punto de vista del seguimiento, también forzosamente tiene la limitación de las modificaciones que durante estos años han sufrido los protocolos de atención a los pacientes con melanoma a los que se ha realizado la biopsia selectiva del ganglio centinela.

En el Hospital universitario Ramón y Cajal existe desde hace años un Comité de Melanoma, que actúa como un subcomité del Comité de Tumores, integrado por miembros de todas las especialidades que tratan a los pacientes con melanoma maligno cutáneo: dermatólogos, cirujanos generales, oncólogos médicos y radioterápicos, médicos nucleares, radiólogos, anatomopatólogos, cirujanos maxilofaciales y plásticos y otorrinolaringólogos. Se realiza una reunión quincenal para presentar los casos nuevos y para la toma de decisiones sobre casos complejos, buscando llegar a consenso en aquellos casos que quedan fuera del protocolo de actuación por algún motivo.

En los siguientes apartados se consignan los protocolos actuales de nuestra Unidad de Melanoma, aunque es comprensible que no se correspondan completamente con los que se utilizaban al inicio de la misma.

#### 3.5.1 Protocolo de marcaje del ganglio centinela

El marcaje previo de localización para el ganglio centinela se realiza en el Departamento de Medicina Nuclear del hospital. Habitualmente se realiza el día previo, salvo por dificultades logísticas (festivo, imposibilidad por parte del paciente, indisponibilidad de gammacámara o radiofármaco,...) en los que se realiza el mismo día a primera hora.

El radiofármaco utilizado es nanocoloide de albúmina marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  (Nanocoll®), preparado por la Sección de Radiofarmacia del hospital. La dosis, el volumen y la localización de la inyección del mismo se describen en la siguiente tabla:

<b>MELANOMA</b>					
	Localización	Nº dosis	Volumen dosis (ml)	Marcaje día previo	Marcaje mismo día
Melanoma	Intradérmico	6	0,1	0,5 mCi	0,3-0,4 mCi
Melanoma cabeza/cuello	Intradérmico	4	0,05	0,8 mCi	0,25 mCi

El procedimiento de imagen se realiza tras la punción pericatricial de todas las dosis, que se hace con el paciente ya en la camilla de la gammacámara equipada con una fuente plana para la adquisición de las imágenes.

Inicialmente se realiza una gammagrafía dinámica sobre el área ganglionar más probable de drenaje respecto de la localización del primario. Como guía al respecto:

- Miembro superior: axila (en proyección anterior y lateral) y región epitrocLEAR.
- Miembro inferior: ingle y región poplítea (proyección posterior)
- Tronco: axila (en proyección anterior y lateral, incluyendo región supraclavicular) e ingles, y si está muy próximo a línea media ambas axilas.
- Se añaden todas aquellas regiones y proyecciones que se consideren necesarias para la correcta localización del ganglio centinela visualizado

Se puede ajustar la misma en caso de drenaje anómalo. Se toman imágenes cada veinte segundos durante un tiempo de diez minutos.

Posteriormente, se realizan gammagrafías estáticas transcurridas dos horas desde la inyección de las dosis. Deben realizarse sobre todas las regiones de drenaje potencial cubriendo siempre todo el trayecto entre el punto de inyección y el área

ganglionar y realizando todas la proyecciones que ayuden a conocer la localización y el número de los ganglios centinelas.

El SPECT/CT no se utiliza de rutina sino en casos seleccionados en los que es difícil conocer la localización (frecuentemente en la cabeza y el cuello), presencia de ganglios aberrantes (en localización diferente de las áreas ganglionares conocidas), discriminar si su localización es intraabdominal en los casos de la región ilíaca,...

Una vez realizadas las pruebas de imagen se marca, mediante la sonda gamma manual y la gammacámara portátil, en la piel del paciente que queda superficial a la localización del ganglio con un rotulador indeleble y se le advierte que intente no borrar las marcas cuando se duche o lave la zona.

Si no existe drenaje es excepcional la reinyección en el melanoma, a diferencia de en el marcaje para cirugía del cáncer de mama. Aún en los casos de no drenaje se intenta localizar el ganglio en el quirófano en la región más probable usando la sonda gamma manual.

Asistencia durante la intervención quirúrgica, controlando la extirpación de los ganglios adecuados, evitando “linfadenectomías radioguiadas”, control de ajustes de sondas e incluso manejo directo de la sonda en los casos que se requiera.

### 3.5.2 Protocolo de estudio en consultas externas

El paciente con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo, habitualmente visto en las consultas externas de Dermatología, es remitido a las consultas externas del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo para valoración.

En los estadios 0 y IA no son necesarios otros estudios (salvo que se establezcan protocolos de investigación). En el estadio IB se solicita (si no se hubieran realizado ya por otros motivos) una analítica basal que incluya hemograma, pruebas de función hepática y LDH, y radiografía de tórax. En el estadio IIA se realiza también una ecografía abdominal.

En los estadios IIB y superiores se solicita, además de lo anterior, una tomografía computarizada (TC *body*) o un PET-TC en función de disponibilidad. Se

añade una RNM cerebral. Sólo en caso de síntomas focales se llevan a cabo gammagrafía ósea y otros estudios pertinentes.

Se solicitará ecografía ganglionar en melanomas con Breslow > 4 mm, sin adenopatías palpables y con estudio de extensión negativo, previa a la biopsia del ganglio centinela. Esta se hará de la región axilar (lesiones de miembro superior) o región inguinal (miembro inferior) ipsolateral. Para las lesiones de cabeza y cuello se realizará ecografía de la región cervical bilateral incluyendo huecos supraclaviculares. Para los melanomas del tórax y abdomen se realizará una ecografía de ambas regiones axilares e inguinales, pudiendo además incluirse ecografía cervical en los del hemitórax superior.

A estas pruebas se añadirán las necesarias, para completar el preoperatorio y en función de la edad y antecedentes del paciente, según el protocolo establecido por el Servicio de Anestesiología y Reanimación y el Comité de Quirófanos de nuestro centro.

Los pacientes con melanoma de riesgo intermedio (Breslow 1-4 mm no ulcerados, Breslow <1 mm ulcerados o con  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>), y los de riesgo alto (Breslow 1- 4 mm ulcerados, Breslow > 4 mm) -siempre que el estudio de extensión sea negativo en estos últimos-, serán remitidos en el plazo de una semana al Servicio de Cirugía General para programar la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) simultáneamente con la ampliación de los márgenes. También se considerará la realización de esta técnica en los melanomas IA, según las circunstancias particulares del paciente.

La ampliación de los márgenes junto a la biopsia selectiva del ganglio centinela se realizará en un plazo de entre 4-8 semanas tras la extirpación inicial, salvo en aquellos casos en los que se practique simultáneamente la resección del primario (por haberse diagnosticado por biopsia incisional y no haber sido subsidiarios de extirpación en un primer momento bien por la extensión o localización de la lesión o bien por la complejidad de reconstrucción).

### 3.5.3 Protocolo de intervención quirúrgica

Una vez establecido el diagnóstico histopatológico, los melanomas serán reextirpados con los siguientes márgenes laterales en función del índice de Breslow (y, salvo en tumores *in situ*, alcanzando en profundidad la fascia muscular, sin incluirla):

AP del tumor extirpado	Ampliación
<i>In situ</i>	Hasta 0,5 cm (si no se hubieran alcanzado en la extirpación inicial)
Breslow < 2 mm (no ulcerado, regresión < 50%, Clark II- III)	Hasta 1 cm
Breslow > 2 mm (o < 2 mm ulcerado, regresión > 50%, Clark IV-V)	Hasta 2 cm

En pacientes con melanoma de bajo riesgo, no subsidiarios de biopsia selectiva del ganglio centinela, este procedimiento será realizado por el dermatólogo en el plazo máximo de un mes desde la realización de la biopsia (o bien, si se considera oportuno, será remitido al servicio de Cirugía General, Cirugía Plástica u otros).

Cuando el estudio histopatológico del ganglio centinela sea positivo se hará constar tanto la uni- o multifocalidad de las metástasis como el diámetro de la de mayor tamaño.

Se realizará linfadenectomía terapéutica, ya sea por adenopatías palpables – tras confirmación mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o mediante biopsia con aguja gruesa (BAG)– o por metástasis microscópicas en la BSGC. Igualmente se ofrecerá linfadenectomía a aquellos pacientes que presenten metástasis ganglionares en su evolución posterior, siempre que se descarte previamente la existencia de enfermedad a otro nivel.

### 3.5.4 Protocolo de estudio anatomopatológico del ganglio centinela

Los ganglios centinela, una vez extirpados y comprobados *in situ*, son remitidos en fresco sin formol al Departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital. El procesamiento de los mismos se realiza conforme al siguiente protocolo:

#### Estudio Macroscópico

- Inclusión total de todo el material que se recibe como ganglio centinela.
- Secciones paralelas al eje mayor, si es posible menores de 3 mm de grosor.
- Inclusión de la grasa periganglionar si existe.

#### Manejo en laboratorio

- Realización de secciones escalonadas en tres niveles de cada uno de los bloques de parafina.
- En cada nivel se obtienen 4 secciones histológicas: una de ellas se tiñe con hematoxilina -eosina (HE) y las otras cuatro, colocadas en portas de polilisina, se reservan por si se necesitara realizar estudio inmunohistoquímico (IHQ).

#### Estudio Histológico

- Se estudian las secciones histológicas teñidas con HE, si son positivas permiten el diagnóstico de la metástasis.
- En caso de que sean negativas o dudosas se tiñen con IHQ utilizando 3 marcadores: Proteína S100, MelanA y HMB45 para detección de posibles micrometástasis.
- Asimismo, en caso de positividad del ganglio se estudia, si la había, la grasa periganglionar para ver la posible afectación extraganglionar.

#### Informe

- Se realiza un informe en el que se identifican el número de ganglios estudiados, la existencia o no de metástasis, si son uni o multifocales,



su tamaño y el método por el cual han sido diagnosticadas (hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica).

### 3.5.5 Protocolo de seguimiento

El seguimiento de los pacientes en nuestro centro se realiza de forma coordinada entre los especialistas de Dermatología, Cirugía General y del Aparato Digestivo y Oncología Médica (o Radioterápica si se precisa) en los casos más avanzados conforme al siguiente protocolo:

Estadio	Exploración física	Pruebas complementarias
Estadio I (< 1 mm)	Exploración dermatológica y ganglionar cada 6 meses, 5 años. Exploración anual hasta el 10º año.	Ninguna
Estadio I-II (> 1 mm)	Exploración dermatológica y ganglionar cada 6 meses, 10 años.	Ecografía ganglionar cada 6 meses durante 5 años.
Estadio III	Exploración dermatológica y ganglionar cada 3 meses durante 5 años; cada 4-6 meses hasta el 10º año.	- Ecografía ganglionar anual durante 5 años. - TAC <i>body</i> cada 6 meses durante 5 años. - RNM craneal cada 6 meses durante 5 años.
Estadio IV	Según situación clínica	Según situación clínica

## 4. Resultados

## 4.1 Variables demográficas y del tumor primario

La población del estudio está compuesta por 585 pacientes intervenidos en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal entre los años 1999 y 2017.

### 4.1.1 Edad al diagnóstico

Los datos correspondientes a la edad se muestran en la siguiente tabla:

	Media	Mín.	Primer C	Mediana	Tercer C	Máx.	DE
Años	55,90	15	44	57	68	92	15,94

### 4.1.2 Sexo

Los datos correspondientes a la variable sexo se muestran en la siguiente tabla, mostrando una ligeramente mayor proporción de mujeres que de hombres:

Varones	Mujeres
281 / 48%	304 / 52%

En las tablas siguientes se muestran los datos de edad desglosados por sexo, con muy escasa diferencia entre ambos sexos:

Varón	Media	Mín.	Primer C.	Mediana	Tercer C	Máx.	DE
Años	56,06	17	45	58	66,75	92	15,25
Mujeres	Media	Mín.	Primer C.	Mediana	Tercer C.	Máx.	DE
Años	55,72	15	43	57	69	89	16,58

### 4.1.3 Lateralidad del primario

Se obtuvieron los datos de localización del primario y se agruparon en lado derecho, lado izquierdo y línea media, tal y como se presenta en la siguiente tabla:

Lateralidad	Derecho	Izquierdo	Línea media	Total
Número/Porcentaje	223/ 38,12	274/ 46,84	88/15,04	585

Al desglosar la lateralidad por región anatómica los resultados son:

	Derecho	Porcentaje global	Porcentaje dcho/izq	Izquierdo	Porcentaje global	Porcentaje dcho/izq	Línea media	Porcentaje global	Total
Abdomen	13	46%	52%	12	43%	48%	3	11%	28
Cara	16	39%	41%	23	56%	59%	2	5%	41
Cuello anterior	0	0%	0%	7	100%	100%	0	0%	7
Cuello posterior	1	25%	33%	2	50%	67%	1	25%	4
Cuero cabelludo	6	27%	60%	4	18%	40%	12	55%	22
Espalda	60	33%	51%	57	31%	49%	64	35%	181
Miembro inferior	71	41%	41%	103	59%	59%			174
Miembro superior	39	43%	43%	52	57%	57%			91
Torso	17	46%	55%	14	38%	45%	6	16%	37
Total general	223	38%	45%	274	47%	55%	88	15%	585

Al desglosar la lateralidad en función del sexo del paciente y de la localización del primario, los resultados figuran en las dos tablas siguientes (para hombres y mujeres respectivamente):

Varones	Derecho	Porcentaje global	Porcentaje dcho/izq	Izquierdo	Porcentaje global	Porcentaje dcho/izq	Línea media	Porcentaje global	Total
Abdomen	9	50%	50%	9	50%	50%	0	0%	18
Cara	9	45%	47%	10	50%	53%	1	5%	20
Cuello anterior	0	0%	0%	3	100%	100%	0	0%	3
Cuello posterior	1	25%	33%	2	50%	67%	1	25%	4
Cuero cabelludo	5	28%	63%	3	17%	38%	10	56%	18
Espalda	37	32%	49%	38	33%	51%	39	34%	114
Miembro inferior	16	37%	37%	27	63%	63%	0	0%	43
Miembro superior	14	41%	41%	20	59%	59%	0	0%	34
Torso	15	56%	63%	9	33%	38%	3	11%	27
Total general	106	38%	47%	121	43%	53%	54	19%	281

Mujeres	Derecho	Porcentaje global	Porcentaje dcho/izq	Izquierdo	Porcentaje global	Porcentaje dcho/izq	Línea media	Porcentaje global	Total
Abdomen	3	33%	50%	3	33%	50%	3	33%	9
Cara	7	33%	35%	13	62%	65%	1	5%	21
Cuello anterior	0	0%	0%	4	100%	100%	0	0%	4
Cuello posterior	0	0%	0%	0	0%	0%	0	0%	0
Cuero cabelludo	1	25%	50%	1	25%	50%	2	50%	4
Espalda	23	34%	55%	19	28%	45%	25	37%	67
Miembro inferior	55	42%	42%	76	58%	58%	0	0%	131
Miembro superior	25	44%	44%	32	56%	56%	0	0%	57
Torso	2	20%	29%	5	50%	71%	3	30%	10
Total general	116	38%	43%	153	50%	57%	34	11%	303

#### 4.1.4 Localización del primario

Respecto a la localización del primario y dada la dificultad del estudio en caso contrario, se agruparon las múltiples posibles localizaciones en tres grandes grupos, con subdivisiones: cabeza y cuello (subdividido en cara, cuero cabelludo y cuello), torso (subdividido en torso y espalda) y extremidades (subdividido en superior e inferior).

Los datos obtenidos respecto de la localización del primario se muestran en la siguiente tabla:

Localización	Número	Porcentaje total
Cabeza y cuello	74	12,65%
Cara	41	7,00%
Cuero cabelludo	22	3,76%
Cuello anterior	7	1,19%
Cuello posterior	4	0,68%
Tronco	246	42,05%
Torso	37	6,32%
Abdomen	28	4,78%
Espalda	181	30,94%
Extremidades	265	45,30%
Superior	91	15,55%
Inferior	174	29,74%

Respecto a la edad, la localización por frecuencia en función de los grupos de edad al diagnóstico se muestran en la tabla siguiente:

Localización por edad	15-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-92	
Abdomen	4	3	3	7	8	3	2	
Cara	1	3	6	8	10	11		
Cuello anterior			1	1	1	4		
Cuello posterior		1			1	1	1	
Cuero cabelludo	1	1	2	5	10	3		
Espalda	12	27	35	42	39	22	4	
Miembro inferior	13	19	24	31	36	43	8	
Miembro superior	7	12	20	16	23	9	4	
Torso	5	3	10	8	7	4		
Total general	43	69	101	118	135	100	19	585

Respecto al sexo, la localización por frecuencia en función de si es hombre o mujer se refleja en la siguiente tabla:

<b>Varones</b>	<b>Espalda</b> 114 / 40,57%	<b>Miembro inferior</b> 43 / 15,3%	<b>Miembro superior</b> 34 / 12,1%
<b>Mujeres</b>	<b>Miembro inferior</b> 131 / 43,09%	<b>Espalda</b> 67 / 22,03%	<b>Miembro superior</b> 57 / 18,75%



#### 4.1.5 Tipo histológico

Respecto al tipo histológico del melanoma primario, la distribución de la serie es:

Tipo histológico	Número	Porcentaje
Desconocido	11	1,88%
Indeterminado	42	7,18%
LMM	20	3,42%
MAL	34	5,81%
MES	330	56,41%
MN	126	21,53%
Otros	22	3,76%
<b>Total general</b>	<b>585</b>	<b>100,00%</b>

En función de la edad de presentación, la distribución del tipo histológico es la siguiente:

Tipo Histológico por edad	15-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-92	Total
Desconocido	1	1	3	3	1	2		11
Indeterminado	2	4	11	4	9	10	2	42
LMM		1	1	1	6	9	2	20
MAL	1		2	7	6	14	4	34
MES	31	49	58	71	71	45	5	330
MN	5	12	22	28	33	20	6	126
Otros	3	2	4	4	9			22
<b>Total general</b>	<b>43</b>	<b>69</b>	<b>101</b>	<b>118</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>585</b>

En función de la localización, la distribución del tipo histológico del melanoma primario en nuestra serie es la siguiente:

	Desc.	Indet.	LMM	MAL	MES	MN	Otros	Total
Abdomen	1	2			16	7	2	28
Cara	1	5	12		10	11	2	41
Cuello anterior					5	2		7
Cuello posterior		1			2	1		4
Cuero cabelludo		2	2		8	6	4	22
Espalda	4	12			122	41	2	181
Miembro inferior	2	11		30	92	35	4	174
Miembro superior	2	6	5	4	47	19	8	91
Torso	1	3	1		28	4		37
<b>Total general</b>	<b>11</b>	<b>42</b>	<b>20</b>	<b>34</b>	<b>330</b>	<b>126</b>	<b>22</b>	<b>585</b>

Desc.: Desconocido; Indet.: indeterminado.

#### 4.1.6 Índice de Breslow

Los datos resultantes del análisis de la serie respecto al índice de Breslow del tumor primario son:

Media	DE	Má.	Mín.	Primer C.	Mediana	Tercer C.
<b>2,38</b>	2,25	17	0	1,10	1,60	2,87

Aquellos registros con valor de cero son en los que, por artefacto de la pieza o mala técnica de biopsia no se puede confirmar este parámetro, siendo en total tres en toda la serie.

Si se agrupan los casos según las categorías de la AJCC resultan:

	Número	Porcentaje
Breslow > 4 mm	82	14%
Breslow 1-4 mm	387	66%
Breslow 0,75-1 mm	80	14%
Breslow < 0,75 mm	29	5%
Breslow 0	3	1%
Sin datos	4	1%
Total	585	100%

#### 4.1.7 Nivel de Clark

Los datos de nivel de Clark de los pacientes están en la siguiente tabla:

Nivel	Número	Porcentaje
Indeterminado	2	0,3%
I	1	0,2%
II	35	6%
III	304	52%
IV	203	34,7%
V	18	3,1%
Desconocido	22	3,8%

Al igual que en el apartado anterior, hay dos registros en los que, por artefacto de la pieza o mala técnica de biopsia, no se puede confirmar este parámetro y figuran como indeterminados.

#### 4.1.8 Ulceración

Los datos referentes a la ulceración del tumor primario de la serie son:

Ulceración	Número	Porcentaje	Porcentaje válido
Sí	126	21,5%	25,71
No	364	62,2%	74,29
Desconocido	95	16,3%	

#### 4.1.9 Número de mitosis

En 256 pacientes, lo que supone el 43,76% de la serie, no se identificó o no se registró el número de mitosis por campo de gran aumento (o mm<sup>2</sup>) en el informe anatomopatológico definitivo. De los casos en los que sí figuran datos registrados en el informe, respecto al número de mitosis detectadas en el tumor primario, los resultados son los que aparecen reflejados en la siguiente tabla:

Media	DE	Mediana	Máx.	Mín.
<b>3,56</b>	3,27	3	16	0

Si dividimos a los pacientes en categorías en función del número de mitosis observadas, el resultado es el que figura en la tabla:

Nº Mitosis	Número	Porcentaje
0	81	24,62%
1	46	13,98%
2	31	9,42%
3	27	8,21%
4	42	12,77%
5	12	3,65%
6	38	11,55%
7	15	4,56%
8	3	0,91%
9	3	0,91%
10	2	0,61%
11	2	0,61%
12	15	4,56%
13	10	3,04%
15	1	0,30%
16	1	0,30%
Total datos	329	100,00%

#### 4.1.10 Cirugía del tumor primario

En todos los casos de la serie se realizó algún tipo de intervención sobre el tumor primario. En la tabla siguiente se resumen los resultados:

Ampliación de los márgenes	<b>545</b>	<b>20,9% GC +</b>
Con tumor residual	25 (4,6 % de las ampliaciones)	
Sin tumor residual	520 (95,4% de las ampliaciones)	
Extirpación del primario síncrono	40 (6,8% del total de la serie)	22,5% GC +

## 4.2 Variables relacionadas con el ganglio centinela

Todos los pacientes fueron remitidos al Servicio de Medicina Nuclear para que se realizase el marcaje y detección preoperatoria del ganglio centinela. Del total, en 9 de ellos no se identificó drenaje del mismo de forma preoperatoria; sólo uno se pudo rescatar en la intervención quirúrgica, quedando por tanto 8 casos sin estudiar. En otros 3 casos a pesar de objetivarse drenaje previo no se identificó en la intervención ningún ganglio centinela

### 4.2.1 Localización del ganglio centinela

La lateralidad del ganglio centinela (no siempre corresponde con primario)

Lateralidad	Número	Porcentaje
Derecha	233	40,6%
Izquierda	272	47,4%
Bilateral	69	12%
Total	574	100%

El número de regiones de drenaje objetivadas en la gammagrafía preoperatoria se indica en la tabla siguiente:

Regiones de drenaje	Número	Porcentaje de pacientes
1	423	73,7%
2	122	21,25%
3	24	4,2%
4	4	0,7%
5	1	0,17%

Si se analiza el número de regiones de drenaje en función de la localización del primario, los resultados son los siguientes:

	1 región	2 regiones	≥3 regiones
Cabeza y cuello	48 / 73,8%	16 / 24,6%	1 / 1,54%
Cara	31 / 81,6%	6 / 8,9%	1
Cuero cabelludo	11 / 64,7%	6 / 35,3%	0
Cuello anterior	5	2	0
Cuello posterior	1	2	
Tronco	135 / 55,33%	84 / 34,42%	25 / 10,24%
Torso	25 / 67,57%	12 / 32,4%	0
Abdomen	15 / 53,57%	10 / 35,71%	3 / 10,71%
Espalda	95 / 53,07%	62 / 34,63%	22 / 12,29%
Extremidades	240 / 90,56%	22 / 8,3%	3 / 1,13%
Superior	81 / 89%	8 / 8,79%	2
Inferior	159 / 91,37%	14 / 8%	1

Respecto a la región de drenaje del ganglio centinela, el resultado del análisis de nuestra muestra es el siguiente:

Región	Número
Axila	261
Ambas axilas	50
Ingle	201
Ambas ingles	14
Cuello anterior	48
Ambos	1
Cuello posterior	16
Supraclavicular	13
Intraparotídeo	20
EpitrocLEAR	4
Poplíteo	13
Aberrante	47
Total	752

#### 4.2.2 Número de ganglios localizados preoperatoriamente

Los resultados del número de ganglios localizados preoperatoriamente, excluyendo del total los 9 pacientes sin drenaje preoperatorio, son:

	Media	Mín.	Primer C.	Mediana	Tercer C.	Máx.	DE
Centinelas	2,45	1	1	2	3	7	1,32
Secundarios	1,14	0	0	1	2	8	1,3



#### 4.2.3 Número de ganglios extirpados

Los resultados del número de ganglios extirpados, donde se excluyen los 8 pacientes sin drenaje preoperatorio y sin detección intraoperatoria de algún ganglio centinela son:

	Media	Mín.	Primer C.	Mediana	Tercer C.	Máx.	DE
Centinelas	2,06	1	1	2	3	7	1,1
Secundarios	0,32	0	0	0	0	4	0,65

#### 4.2.4 Ganglios centinela positivos

En la serie, un total de 123 pacientes tuvieron al menos un ganglio centinela con resultado anatomopatológico positivo para células de melanoma.

	Número	Porcentaje
Procedimientos	577	100%
Positivos	123	21,31%
Negativos	454	78,69%

#### 4.2.5 Micrometástasis de menos de 2 mm

Respecto a la cantidad de enfermedad encontrada en el ganglio centinela positivo, se analiza de forma independiente aquellos con acúmulos de menos de 2 mm a nivel del ganglio centinela. Su frecuencia en la serie es:

Total positivos	123
Micrometástasis < 2 mm	56 / 45,52%
HE	21 / 37,5%
Inmunohistoquímica	35 / 62,5%

#### 4.2.6 Ganglios secundarios

En la serie el resultado de los ganglios secundarios extirpados es el siguiente:

	Número	Porcentaje
Pacientes con ganglios secundarios identificados	333	56,9%
Total de pacientes con ganglios secundarios extirpados	138	41,4% / 23,6% del total
Ganglios secundarios positivos	6	4,35% / 1,03 % del total
Ganglios secundarios negativos	132	95,65%
Ganglios secundarios positivos con ganglio centinela negativo	0 de 6 pacientes	0%

#### 4.2.7 Ganglios aberrantes

La presencia de ganglio aberrante en la gammagrafía preoperatoria existió al menos uno en 47 de los 574 pacientes, lo que significa un 8,2% de la muestra. En ninguno de los casos el ganglio aberrante fue el único territorio de drenaje objetivado.

Según la localización del primario, la distribución de los 47 pacientes fue:

Localización del primario	Número	Porcentaje respecto de esa localización
Cuello posterior	1	25%
Cuero cabelludo	2	9,1%
Torso	3	8,1%
Abdomen	4	14,3%
Espalda	29	16%
Miembro superior	6	6,6%
Miembro inferior	2	1,15%

En 6 de los 47 casos el ganglio aberrante fue positivo para enfermedad, lo que corresponde a un 12,77%. En todos los casos el ganglio centinela localizado en la región anatómica también fue positivo, si bien en dos de los casos sólo por submicrometástasis.

#### 4.2.8 Linfadenectomías por ganglio positivo

En la serie, un total de 123 pacientes tuvieron al menos un ganglio centinela con resultado anatomopatológico positivo para células de melanoma, lo que según el protocolo hace necesaria una linfadenectomía.

	Número	Porcentaje
Ganglios centinela positivos (GC+)	123	21,03
Micrometástasis < 2 mm (M<2)	56	45,52% de GC+
Linfadenectomía (L)	110	89,4% de GC+
Linfadenectomía en micrometástasis < 2 mm (LM<2)	49	87,05% de M<2
Linfadenectomía positiva	17	15,45% de L
Linfadenectomía positiva en micrometástasis < 2mm	2	4,08% de LM<2

Además de las recogidas en la tabla anterior, se hicieron otras dos linfadenectomías inmediatas: en una paciente de mal pronóstico al principio de la serie; otra en una paciente con muy escasas células dudosas en el ganglio centinela que nuestra patóloga dio como negativo pero que en otro centro motivó la realización de una linfadenectomía. Ambas fueron negativas para otros ganglios y ninguna ha presentado recidiva hasta la fecha.

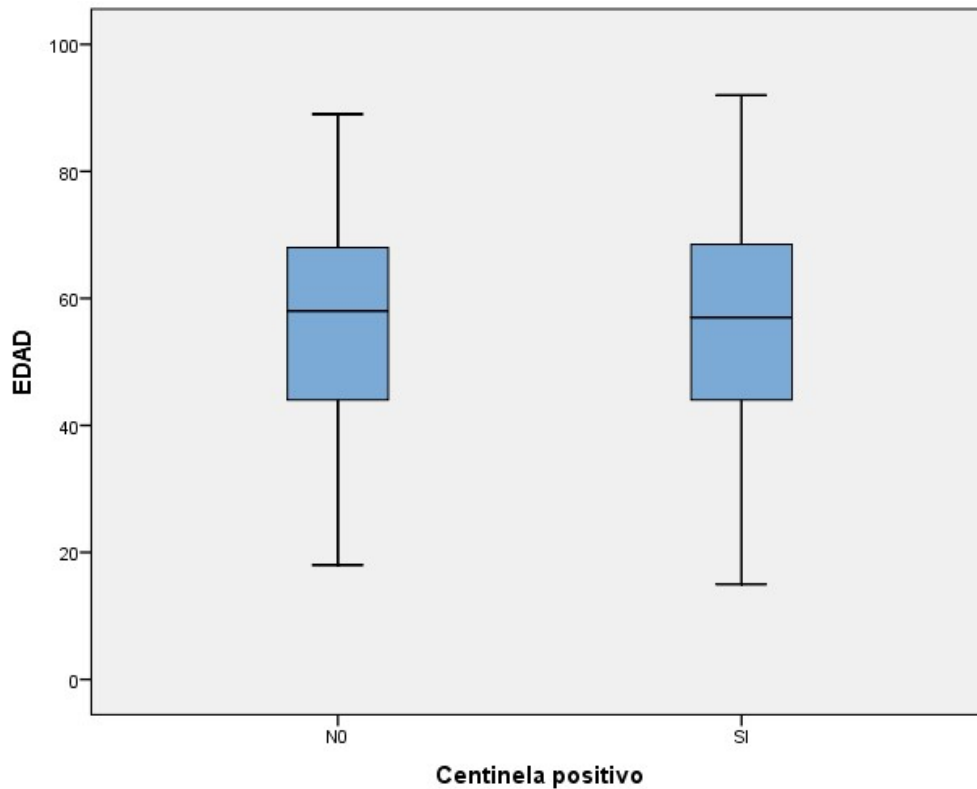
### 4.3 Análisis univariante de factores relacionados con el ganglio centinela

En las siguientes tablas se muestran los resultados del análisis univariante cruzando las variables recogidas con el resultado del ganglio centinela para intentar identificar relaciones entre ellas.

Relación del resultado del ganglio centinela con la edad:

	GC+	Media	DE	Mediana	Número	Sig. T de Student
Edad	No	56,05	15,818	58	462	<0,001
	Sí	55,33	16,441	57	123	
	Total	55,9	15,940	57	585	

Representación gráfica de la afectación del ganglio centinela respecto a la edad:



Relación del resultado del ganglio centinela con el sexo:

Sexo		GC negativo	GC +	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
Mujer	Número	244	60	304	0,477
	% de sexo	80,3%	19,7%		
	% de GC+	52,8%	48,8%	52%	
Varón	Número	218	63	281	
	% de sexo	77,6%	22,4%		
	% de GC+	47,2%	51,2%	48%	
Total	Número	462	123	585	
	% de sexo	79%	21%		

Relación del resultado del ganglio centinela con la lateralidad:

Lateralidad		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
Derecho	Número	177	46	223	0,860
	% de lat.	79,4%	20,6%		
	% de GC+	38,3%	37,4%	38,1%	
Izquierdo	Número	214	60	274	
	% de lat.	78,1%	21,9%		
	% de GC+	46,3%	48,8%	46,8%	
Línea media	Número	71	17	88	
	% de lat.	80,7%	19,3%		
	% de GC+	15,4%	13,8%	15%	
Total	Número	462	123	585	

Lat.: lateralidad

Relación del resultado del ganglio centinela con la localización:

Localización		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
Abdomen	Número	19	9	28	0,258
	% de loc.	67,9%	32,1%		
	% de GC +	4,1%	7,3%	4,8%	
Cara	Número	36	5	41	
	% de loc.	87,8%	12,2%		
	% de GC +	7,8%	4,1%	7%	
Cuello anterior	Número	7	0	7	
	% de loc.	100%	0%		
	% de GC +	1,5%	0%	1,2%	
Cuello posterior	Número	4	0	4	
	% de loc.	100%	0%		
	% de GC +	0,9%	0%	0,7%	
Cuero cabelludo	Número	20	2	22	
	% de loc.	90,9%	9,1%		
	% de GC +	4,3%	1,6%	3,8%	
Espalda	Número	140	41	181	
	% de loc.	77,3%	22,7%		
	% de GC +	30,3%	33,3%	30,9%	
Miembro inferior	Número	133	41	174	
	% de loc.	76,4%	23,6%		
	% de GC +	28,8%	33,3%	29,7%	
Miembro superior	Número	74	17	91	
	% de loc.	81,3%	18,7%		
	% de GC +	16%	13,8%	15,6%	
Torso	Número	29	8	37	
	% de loc.	78,4%	21,6%		
	% de GC +	6,3%	6,5%	6,3%	
Total	Número	462	123	585	
	% de loc.	79%	21%		

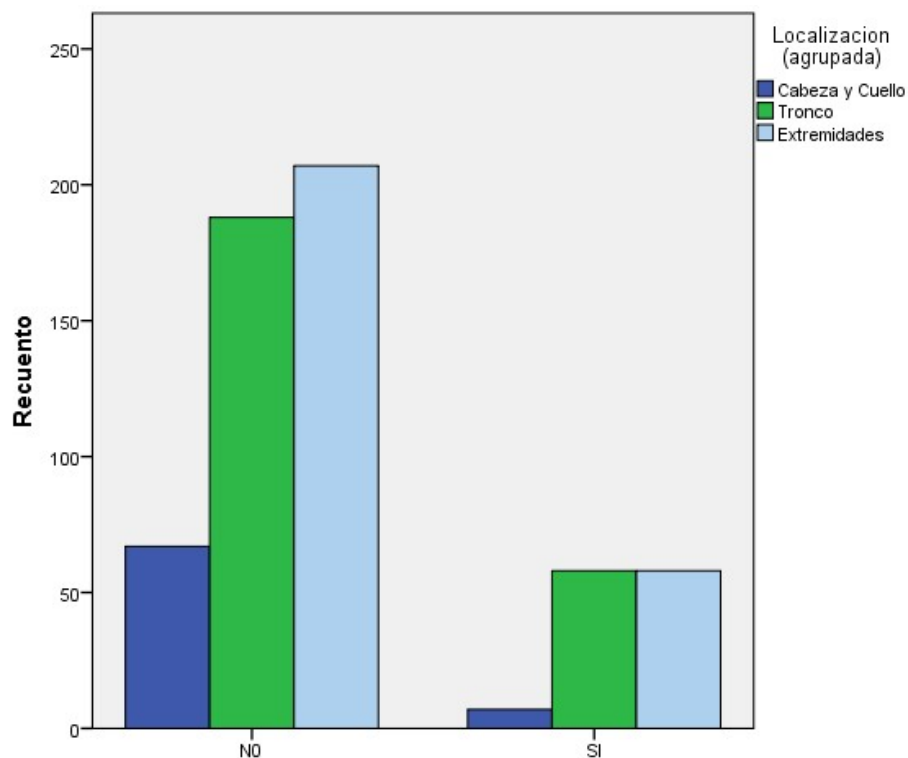
Loc.: localización

Relación del resultado del ganglio centinela con la localización agrupada:

Loc. Agrup.		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
Cabeza y cuello	Número	67	7	74	0,030
	% de Loc. Agrup.	90,5%	9,5%		
	% de GC+	14,5%	5,7%	12,6%	
Tronco	Número	188	58	246	
	% de Loc. Agrup.	76,4%	23,6%		
	% de GC+	40,69%	47,2%	42,1%	
Extremidades	Número	207	58	265	
	% de Loc. Agrup.	78,1%	21,9%		
	% de GC+	44,8%	47,2%	45,3%	
Total	Número	462	123	585	

Loc. Agrup.: localización agrupada

Número de casos de ganglio centinela positivo y negativo en función de la localización agrupada:



En cuanto a la relación entre el número de regiones de drenaje y ganglio afecto:

Reg. Dre.		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
0	Número	11	0	11	0,110
	% de Reg. Dre.	100,0%	0,0%	100,0%	
	% de GC +	2,4%	0,0%	1,9%	
1	Número	335	88	423	
	% de Reg. Dre.	79,2%	20,8%	100,0%	
	% de GC +	72,5%	71,5%	72,3%	
2	Número	91	31	122	
	% de Reg. Dre.	74,6%	25,4%	100,0%	
	% de GC +	19,7%	25,2%	20,9%	
3	Número	22	2	24	
	% de Reg. Dre.	91,7%	8,3%	100,0%	
	% de GC +	4,8%	1,6%	4,1%	
4	Número	2	2	4	
	% de Reg. Dre.	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de GC +	0,4%	1,6%	0,7%	
5	Número	1	0	1	
	% de Reg. Dre.	100,0%	0,0%	100,0%	
	% de GC +	0,2%	0,0%	0,2%	
Total	Número	462	123	585	
	% de Reg. Dre.	79,0%	21,0%	100,0%	

Reg. Dre.: regiones de drenaje

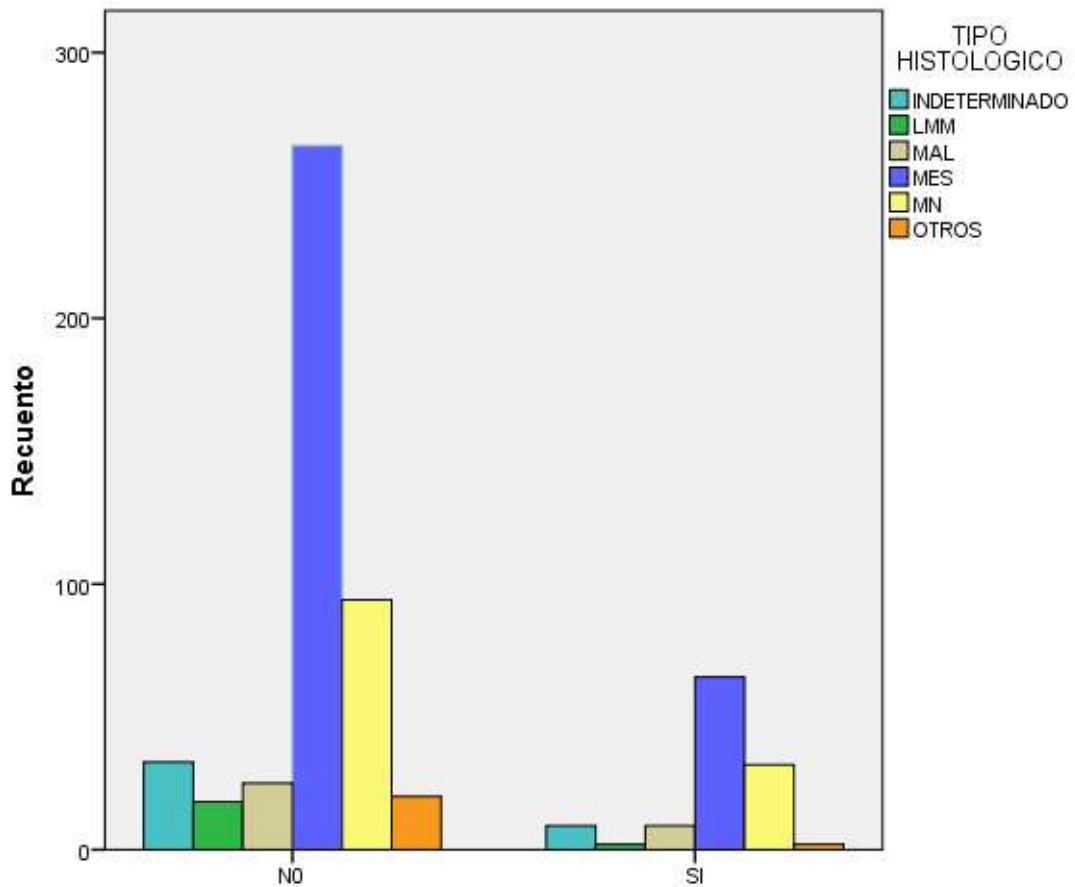


Relación del resultado del ganglio centinela con el tipo histológico:

Tipo His.		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
Indeter	Número	33	9	42	0,327
	% de Tipo His.	78,6%	21,4%		
	% de GC +	7,3%	7,6%	7,3%	
LMM	Número	18	2	20	
	% de Tipo His.	90%	10%		
	% de GC +	4%	1,7%	3,5%	
MAL	Número	25	9	34	
	% de Tipo His.	73,5%	26,5%		
	% de GC +	5,5%	7,6%	5,9%	
MES	Número	265	65	330	
	% de Tipo His.	80,3%	19,7%		
	% de GC +	58,2%	54,6%	57,5%	
MN	Número	94	32	126	
	% de Tipo His.	74,6%	25,4%		
	% de GC +	20,7%	26,9%	22%	
Otros	Número	20	2	22	
	% de Tipo His.	90,9%	9,1%		
	% de GC +	4,4%	1,7%	3,8%	
Total	Número	455	119	574	
	% de Tipo His.	79,3%	20,7%		

Tipo His.: Tipo Histológico

En la gráfica se muestran el número de pacientes con ganglio centinela positivo o negativo en función del tipo histológico:



Si realizamos el análisis haciendo una agrupación de los tipos histológicos en función de su frecuencia de afectación del ganglio centinela y así intentar mejorar el cálculo estadístico, podemos establecer cuatro grupos:

- Melanoma acral lentiginoso y melanoma nodular (con positividad superior el 25%).
- Melanoma de extensión superficial (con afectación del 19%).
- LMM y otros melanomas (en torno al 10%).
- Un grupo aparte los indeterminados (con afectación del 21%).

En la siguiente tabla se muestran los resultados del ganglio centinela según el tipo histológico agrupado:

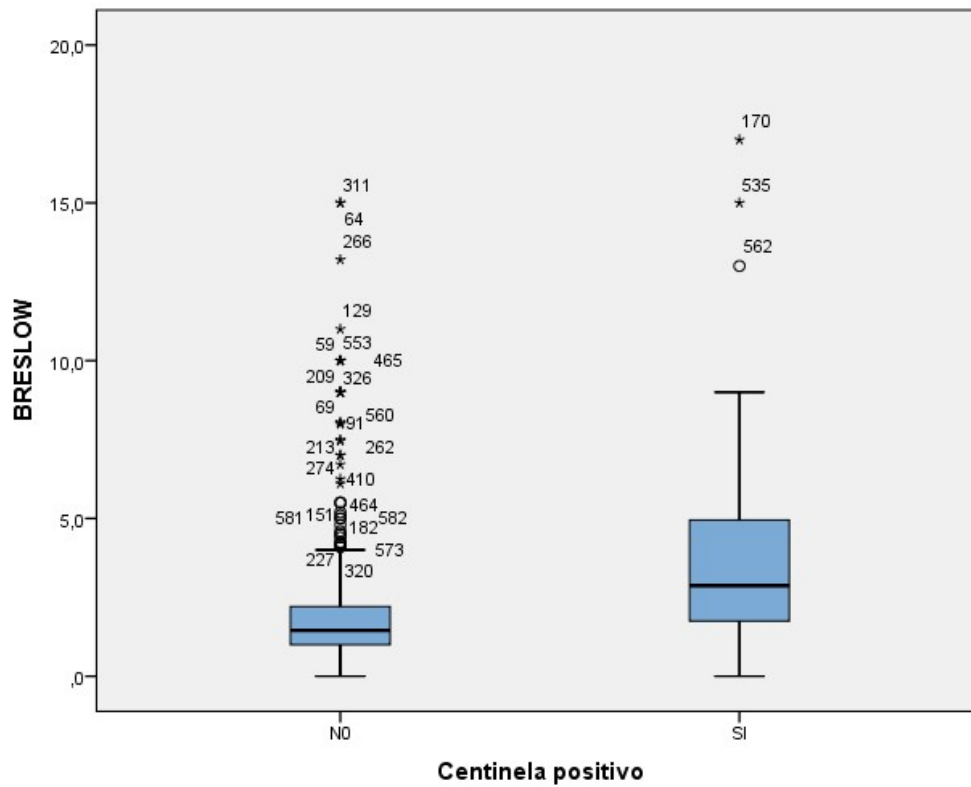
THA		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
LMM/Otros	Número	38	4	42	0,123
	% de THA	90,5%	9,5%		
	% de GC+	8,4%	3,4%	7,3%	
Indeterminado	Número	33	9	42	
	% de THA	78,6%	21,4%		
	% de GC+	7,3%	7,6%	7,3%	
MAL/MN	Número	119	41	160	
	% de THA	74,4%	25,6%		
	% de GC+	26,2%	34,5%	27,9%	
MES	Número	265	65	330	
	% de THA	80,3%	19,7%		
	% de GC+	58,2%	54,6%	57,5%	
Total	Número	455	119	574	
	% de THA	79,3%	20,7%		

THA: tipo histológico agrupado

Relación del resultado del ganglio centinela con el espesor de Breslow:

	GC+	Media	DE	Mediana	Número	Sig. T de Student
Breslow	No	2,06	1,98	1,45	459	<0,001
	Sí	3,58	2,73	2,87	122	
	Total	2,38	2,25	1,6	581	

Representación gráfica de del ganglio centinela respecto del Breslow:



Relación del resultado del ganglio centinela con el nivel de Clark:

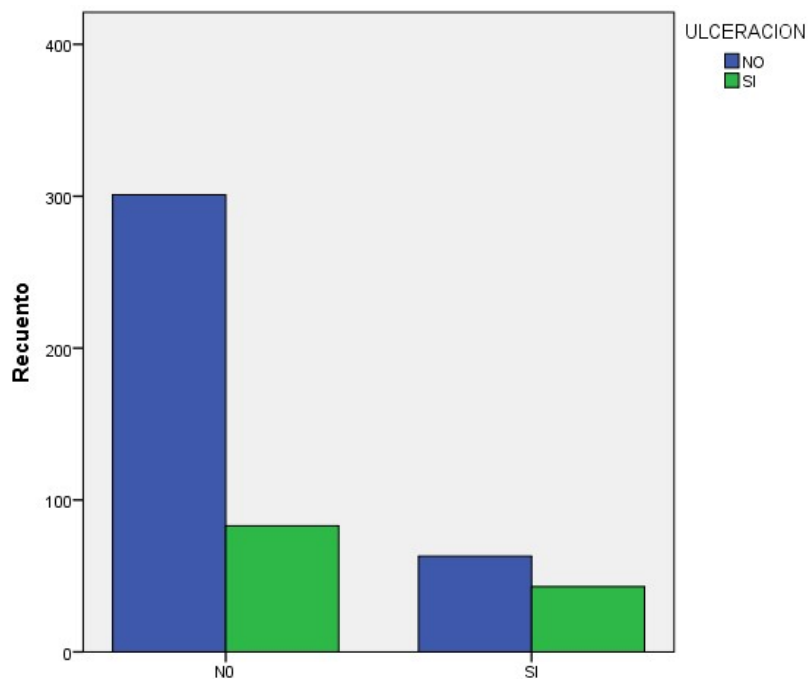
Clark		GC negativo	GC +	Total	Sig.(Chi <sup>2</sup> )
Indeterminado	Número	2	0	2	<0,001
	% de Clark	100%	0%		
	% de GC+	0,4%	0%	0,4%	
I	Número	1	0	1	
	% de Clark	100%	0%		
	% de GC+	0,2%	0%	0,2%	
II	Número	33	2	35	
	% de Clark	94,3%	5,7%		
	% de GC+	7,4%	1,7%	6,2%	
III	Número	257	47	304	
	% de Clark	84,5%	15,5%		
	% de GC+	57,6%	40,2%	54%	
IV	Número	143	60	203	
	% de Clark	70,4%	29,6%		
	% de GC+	32,1%	51,3%	36,1%	
V	Número	10	8	18	
	% de Clark	55,6%	44,4%		
	% de GC+	2,2%	6,8%	3,2%	
Total	Número	446	117	563	
	% de Clark	79,2%	20,8%		

Relación del resultado del ganglio centinela con la presencia de ulceración:

Ulceración		Gc negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
No	Número	301	63	364	<0,001
	% de ulc.	82,7%	17,3%		
	% de GC+	78,4%	59,4%	74,3%	
Si	Número	83	43	126	
	% de ulc.	65,9%	34,1%		
	% de GC+	21,6%	40,6%	25,7%	
Total	Número	384	106	490	
	% de ulc.	78,4%	21,6%		

Ulc.: ulceración

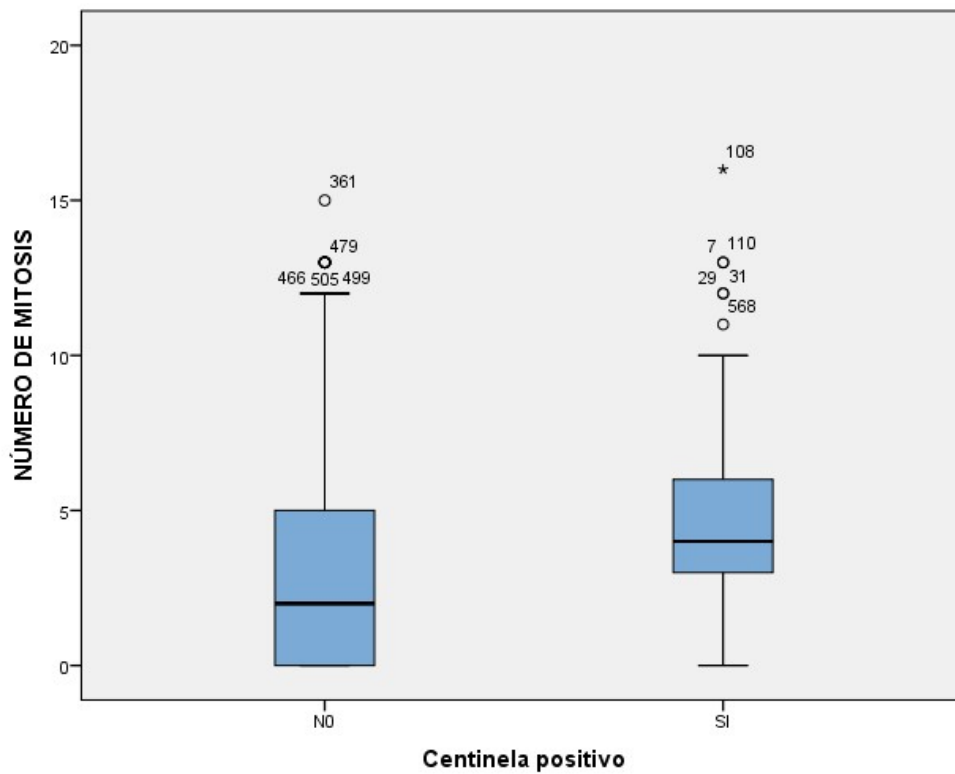
Representación gráfica del resultado del ganglio centinela respecto de la ulceración:



Relación del resultado del ganglio centinela con el número de mitosis:

	GC+	Media	DE	Mediana	Número	Sig. T de Student
Nº Mitosis	No	3,28	3,7	2	263	<0,001
	Sí	4,88	3,31	4	66	
	Total	3,6	3,68	3	329	

Representación gráfica de la afectación del ganglio centinela respecto del número de mitosis:

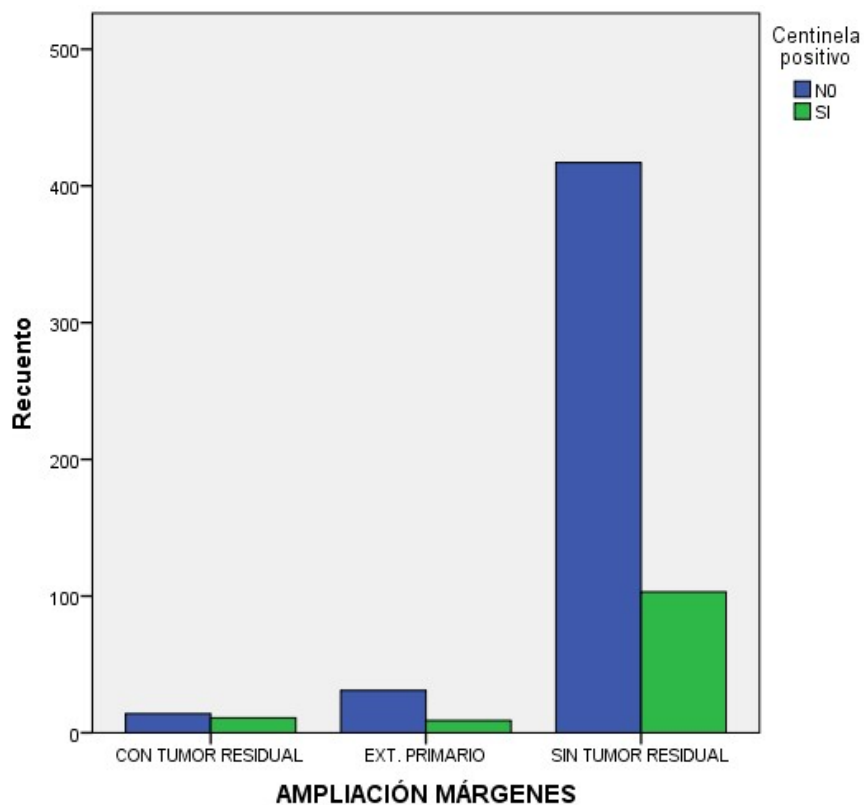


En el análisis de la afectación del ganglio centinela según cirugía de primario:

Cx Primario		GC negativo	GC+	Total	Sig.(Chi <sup>2</sup> )
Tumor residual	Número	14	11	25	0,015
	% de Cx 1º	56%	44%		
Extirpación primario síncrono	Número	31	9	40	
	% de Cx 1º	77,5%	22,5%		
No tumor residual	Número	417	103	520	
	% de Cx 1º	80,2%	19,8%		
Total	Número	462	123	585	

Cx 1º: cirugía del primario

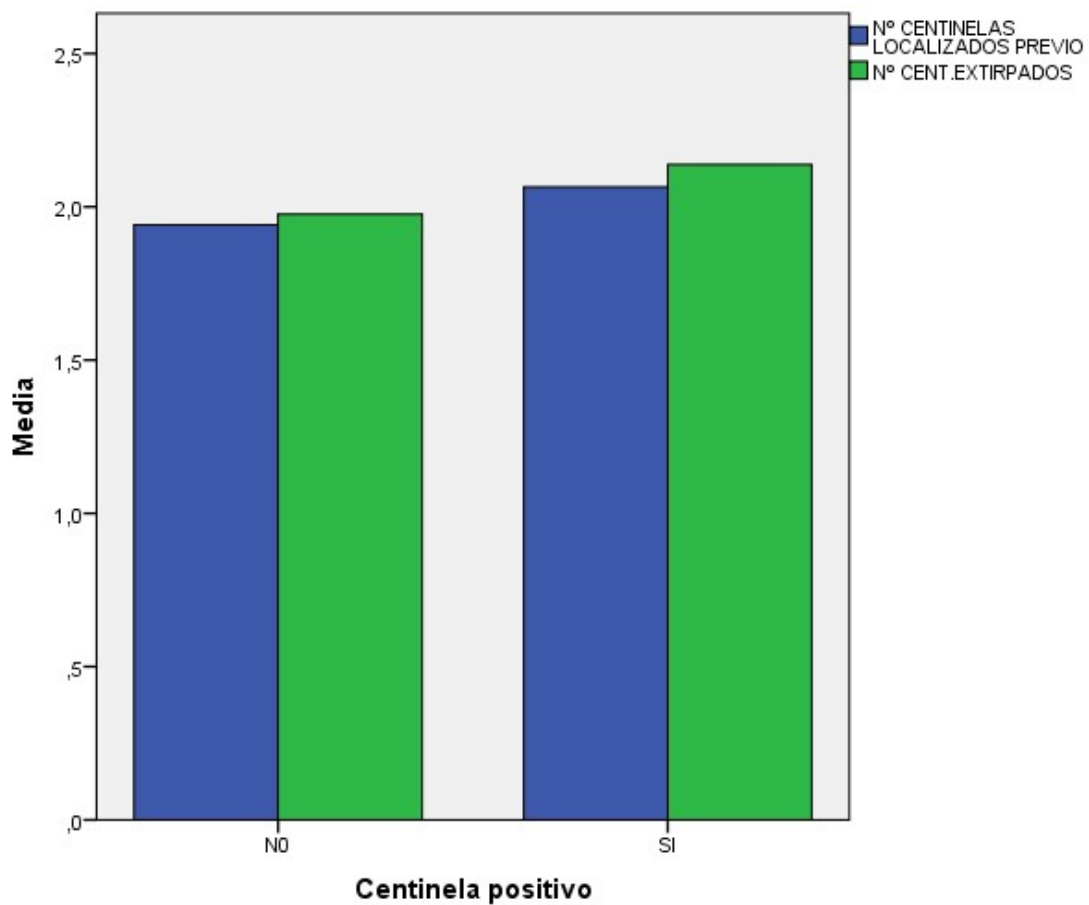
Representación gráfica del resultado del ganglio centinela según la cirugía del primario:



Relación del resultado del ganglio centinela, el número de ganglios centinelas localizados previamente y el número de ganglios centinelas extirpados:

	GC+	Media	DE	Mediana	Número	Sig. T de Student
Nº GC previos	No	1,94	1,119	2	462	0,16
	Sí	2,07	1,054	2	123	
	Total	1,97	1,106	2	585	
Nº GC extirpados	No	1,98	1,138	2	462	0,10
	Sí	2,14	1,089	2	123	
	Total	2,01	1,129	2	585	

Representación gráfica del resultado del ganglio centinela según el número de centinelas localizados previos y los extirpados:

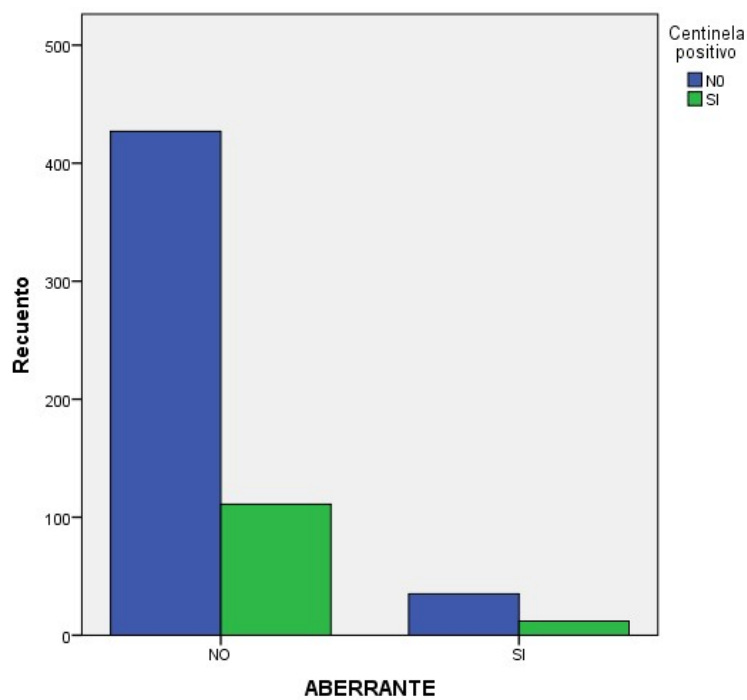




Relación del resultado del ganglio centinela con la presencia de drenaje aberrante:

Aberrante		GC negativo	GC+	Total	Sig. (Chi <sup>2</sup> )
No	Número	427	111	538	0,455
	% de aberrante	79,4%	20,6%		
	% de GC+	92,4%	90,3%	92,0%	
Si	Número	35	12	47	
	% de aberrante	74,5%	25,5%		
	% de GC+	7,6%	9,8%	8%	
Total	Número	462	123	585	
	% de aberrante	79,4%	21%		

Representación gráfica de los resultados del ganglio centinela en relación a la presencia de drenaje a ganglios aberrantes:



## 4.4 Regresión logística de factores relacionados con el ganglio centinela

Además del análisis univariante se ha realizado un estudio de regresión logística, con la intención de predecir el resultado de una variable (en este caso la positividad del ganglio centinela) en función de una serie de variables independientes o predictoras. Han sido escogidas aquellas variables que han tenido un resultado significativo en el análisis univariante o aquellas en las que existen otros estudios que han mostrado correlación con la afectación del ganglio centinela (como en el caso del sexo, o con los agrupamientos de localización y tipo histológico).

En las tablas se representan de la siguiente manera: coeficiente de regresión (B), error estándar (S.E.), estadístico de Wald (Wald), significación (sig.), *odds ratio* (Exp(B)) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

### Edad

B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
-0,003	0,006	0,199	0,656	0,997	0,985-1,010

### Sexo (calculado como riesgo aumentado por ser varón respecto a ser mujer)

B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
0,161	0,203	0,632	0,426	1,175	0,789-1,750

**Localización agrupada** (la localización sin agrupar no demostró relación en el análisis univariante ni tampoco en la regresión logística, no se muestran los datos de este último):

	B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
Cabeza y cuello			6,538	<b>0,038</b>		
Tronco	1,083	0,425	6,501	<b>0,011</b>	2,953	1,285-6,788
Extremidades	0,987	0,424	5,411	<b>0,020</b>	2,682	1,168-6,158

**Tipo histológico agrupado** (el tipo histológico sin agrupar no demostró relación en el análisis univariante ni tampoco en la regresión logística, no se muestran los datos de este último):

	B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
LMM/Otros			5,496	0,139		
Indeterminado	0,952	0,646	2,170	0,141	2,591	0,730-9,196
MAL/MN	1,186	0,556	4,548	<b>0,033</b>	3,273	1,101-9,732
MES	0,846	0,544	2,422	0,120	2,330	0,803-6,762

**Espesor de Breslow**

B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
0,254	0,044	33,054	<b>&lt;0,001</b>	1,289	1,182-1,405

**Nivel de Clark**

B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
0,827	0,166	24,725	<b>&gt;0,001</b>	2,288	1,651-3,170

**Ulceración** (calculado como riesgo aumentado por tener ulceración respecto a no tenerla)

B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
0,906	0,233	15,073	<b>&lt;0,001</b>	2,475	1,566-3,911

**Número de mitosis**

B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
0,108	0,035	9,572	<b>0,002</b>	1,114	1,040-1,192

**Cirugía del tumor primario**

	B	S.E.	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
Sin tumor residual			7,719	0,21		
Con tumor residual	1,157	0,418	7,616	<b>0,06</b>	3,181	1,403-7,212
Extirpación primario	0,162	0,394	0,168	0,682	1,175	0,543-2,546

## 4.5 Análisis multivariante de factores relacionados con el ganglio centinela

En el análisis multivariante inicialmente se incluyen aquellas variables que habían demostrado significación en la regresión logística univariante previa, con idea de depurar las mismas eliminando aquellas que actúan como factores de confusión o que están relacionadas entre si y no tienen un comportamiento independiente. Estas son: espesor de Breslow, nivel de Clark, número de mitosis, localización agrupada (cabeza y cuello, tronco, extremidades), tipo histológico agrupado (indeterminado, LMM/Otros, MES y MAL/MN) y ulceración. Se excluyen de entrada todas aquellas no significativas en el análisis univariante aunque en otras series sí que hayan demostrado relación.

En el análisis inicial incluyendo todas estas variables, los resultados son los que muestra la siguiente tabla:

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)
Breslow	,133	,071	3,468	,063	1,142
Clark	,617	,288	4,601	,032	1,854
Ulceración	,417	,353	1,391	,238	1,517
Nº Mitosis	,076	,040	3,659	,056	1,079
Cabeza y cuello			4,453	,108	
Tronco	1,256	,606	4,293	,038	3,513
Extremidades	,914	,588	2,414	,120	2,493
Indeterminado			2,861	,414	
LMM/otros	,260	,847	,094	,759	1,296
MES	-,211	,753	,078	,779	,810
MAL/MN	,479	,710	,455	,500	1,614
Sin tumor residual			5,538	0,063	
Con tumor residual	0,872	0,493	3,128	0,077	2,390
Primario síncrono	-0,724	0,537	1,817	0,178	0,485

El problema de los casos perdidos por falta de variables, casi el 46% de la muestra, hacía imposible la significación ya que esos registros se excluyen del análisis. Ello implica un sesgo muy importante y las conclusiones del mencionado análisis serían muy poco válidas, pues implica que ninguna variable está relacionada. Por ello se excluyó del análisis multivariante el número de mitosis, la variable con mayor pérdida de casos en casi el 44% de los casos recogidos.

El análisis posterior queda de esta forma:

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)
Breslow	,186	,060	9,506	<b>,002</b>	1,204
Clark	,643	,226	8,091	<b>,004</b>	1,903
Cabeza & Cuello			12,791	<b>,002</b>	
Tronco	1,903	,537	12,544	<b>,000</b>	6,705
Extremidades	1,514	,525	8,311	<b>,004</b>	4,545
Ulceración	,371	,275	1,815	,178	1,449
Sin tumor residual			5,744	,057	
Con tumor residual	1,102	,567	3,784	,052	3,011
Extirpación primario	-,622	,540	1,326	,250	,537

#### 4.6 Supervivencia libre de enfermedad y global

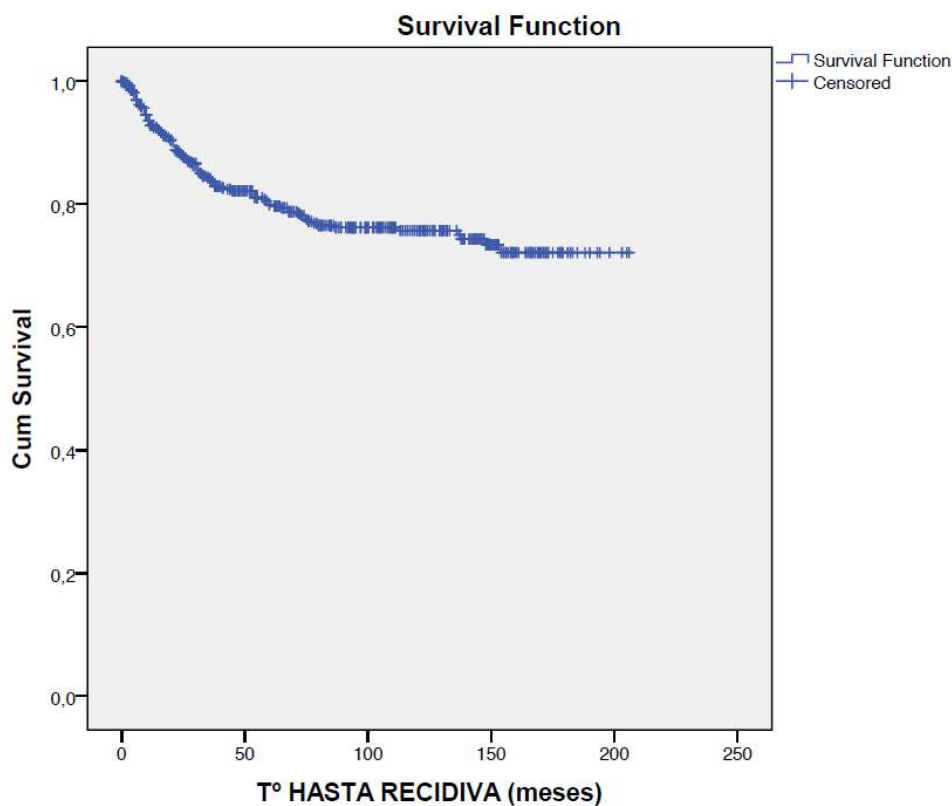
La situación clínica de los pacientes de la cohorte en el momento de realizar este análisis es la que se muestra en la siguiente tabla:

Recidiva	Fallecido por melanoma	Fallecido por otra causa	Libre de enfermedad	Vivo con enfermedad	Total
No	0	23	446	0	469
Sí	78	5	19	11	113
Total	78	28	465	11	582

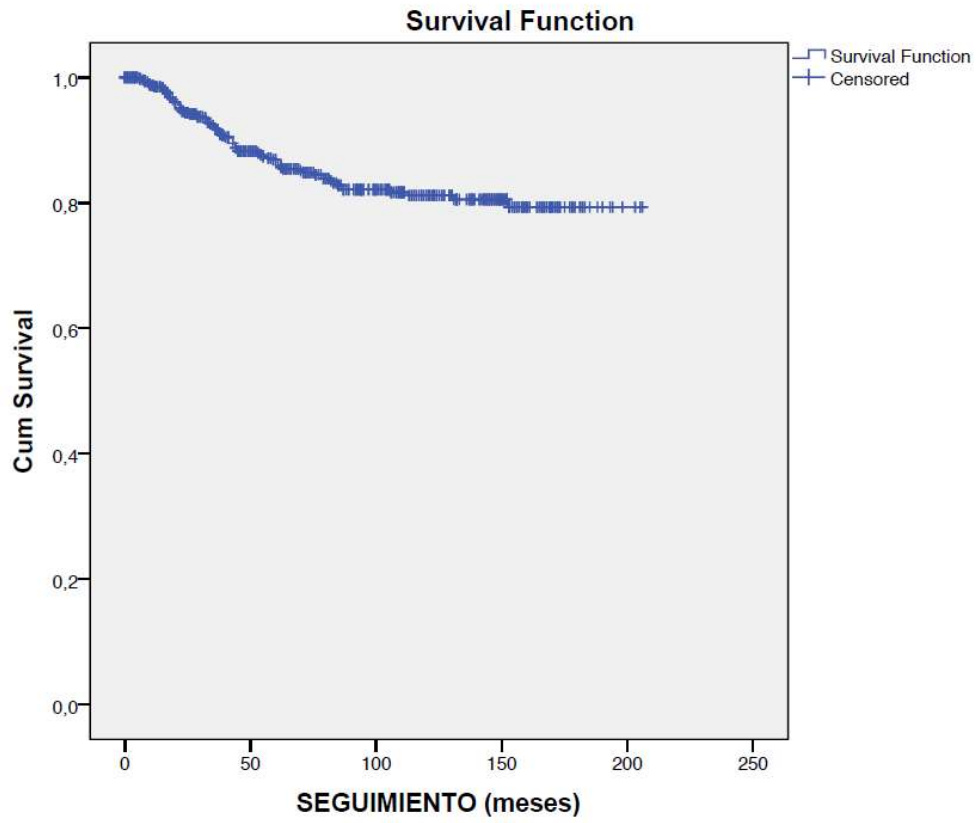
Los resultados de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad de la cohorte al completo, teniendo en cuenta que disponemos de información de 582 pacientes y que en este tiempo han fallecido 78 pacientes y que han presentado recidiva 113 pacientes, son los siguientes (expresado en meses)

	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mediana
			Inferior	Superior	
Supervivencia libre de enfermedad	161,8	3,66	154,6	169	No alcanzada
Supervivencia global	174,7	3,23	163,39	181,05	No alcanzada

La curva de supervivencia libre de enfermedad para la cohorte completa es:



La curva de supervivencia global para la cohorte completa es:





## 4.6.1 Supervivencia en función de las variables del paciente y tumor

## 4.6.1.1 Supervivencia libre de enfermedad

Análisis univariante (resumido)

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	Int conf 95%	
						Inf	Sup
Edad	,027	,007	16,880	<b>,000</b>	1,027	1,014	1,040
Sexo	-,122	,188	,422	,516	,885	,612	1,280
Breslow	,186	,027	48,522	<b>,000</b>	1,204	1,143	1,269
Clark	,815	,152	28,751	<b>,000</b>	2,259	1,677	3,043
Nº mitosis	,102	,028	13,137	<b>,000</b>	1,107	1,048	1,170
Ulceración	1,090	,206	28,089	<b>,000</b>	2,974	1,987	4,450
Cabeza y Cuello			1,816	,403			
Tronco	-,384	,286	1,805	,179	,681	,389	1,193
Extremidad	-,297	,279	1,131	,288	,743	,430	1,285
LMM/Otros			22,623	<b>,000</b>			
Indetermin	,899	,351	6,563	<b>,010</b>	2,457	1,235	4,889
MAL/MN	,947	,326	8,443	<b>,004</b>	2,579	1,361	4,885
MES	,920	,211	18,977	<b>,000</b>	2,509	1,659	3,795
Con tumor residual			34,646	<b>,000</b>			
Primario sincrono	-1,072	,394	7,413	<b>,006</b>	,342	,158	,741
Sin tumor residual	-1,664	,289	33,248	<b>,000</b>	,189	,108	,333
GC +	1,496	,189	62,600	<b>,000</b>	<b>4,462</b>	3,081	6,463
GC -			79,089	<b>,000</b>			
GC+<2 mm	1,008	,269	14,008	<b>,000</b>	2,741	1,616	4,647
GC+ >2 mm	1,881	,213	77,713	<b>,000</b>	<b>6,562</b>	4,319	9,969

## Análisis multivariante

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	Int Conf 95%	
						Inf	Sup
Edad	,019	,007	7,088	<b>,008</b>	1,019	1,005	1,034
<1 mm			6,817	<b>,033</b>			
1-4 mm	1,152	,472	5,952	<b>,015</b>	3,164	1,254	7,982
>4 mm	1,363	,528	6,653	<b>,010</b>	3,906	1,387	11,00 2
Ulceración	,752	,230	10,71 3	<b>,001</b>	2,120	1,352	3,326
Sin tumor residual			15,81 6	<b>,000</b>			
Con tumor residual	1,418	,357	15,81 2	<b>,000</b>	4,131	2,053	8,312
Extirpación primario	,231	,338	,467	,494	1,260	,649	2,444
GC -			44,95 1	<b>,000</b>			
GC + <2 mm	1,226	,283	18,77 6	<b>,000</b>	3,407	1,957	5,931
Gc + >2 mm	1,623	,259	39,28 2	<b>,000</b>	5,068	3,051	8,420

El nivel de Breslow se ha realizado agrupándolo en las categorías que aparecen en la 8ª edición del TNM de la AJCC. Aquí se reproduce el análisis univariante de la agrupación.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	Int Confianza 95%	
						Inf	Sup
<1 mm			52,563	<b>,000</b>			
1-4 mm	1,405	,396	12,594	<b>,000</b>	4,077	1,876	8,858
>4 mm	2,612	,418	39,013	<b>,000</b>	13,623	6,003	30,918

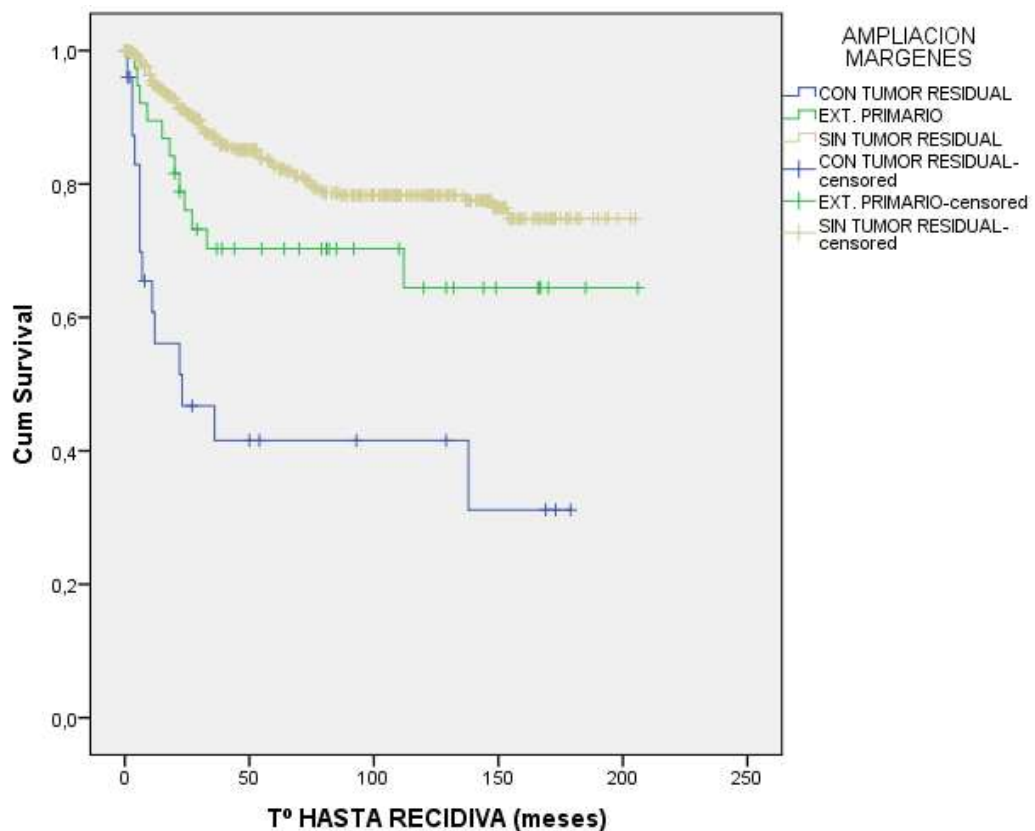
De forma independiente se adjuntan los datos correspondientes al estudio de Mantel-Cox ( $p < 0,001$ ), comparaciones por pares y Kaplan-Meier para la variable cirugía del primario:

Cirugía del primario	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mediana
			Inferior	Superior	
Con tumor residual	76,746	17,107	43,217	110,276	23,000
Extirpación síncrona primario	144,334	14,645	115,629	173,039	.
Sin tumor residual	166,250	3,725	158,949	173,551	.
Total	161,811	3,662	154,634	168,988	.

Comparación por pares en relación a la cirugía del primario:

	Con tumor residual		Ext primario		Sin tumor residual	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
Con tumor residual			6,493	<b>,011</b>	42,162	<b>,000</b>
Extirpación síncrona primario	6,493	<b>,011</b>			3,781	,052
Sin tumor residual	42,162	<b>,000</b>	3,781	,052		

Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad en relación a la cirugía del primario:



## 4.6.1.2 Supervivencia global

## Análisis univariante (agrupado)

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	Int conf 95%	
						Inf	Sup
Edad	,033	,008	16,772	<b>,000</b>	1,034	1,018	1,051
Sexo	-,471	,229	4,227	<b>,040</b>	,624	,398	,978
Breslow	,228	,031	54,108	<b>,000</b>	1,255	1,182	1,334
Clark	1,056	,184	33,044	<b>,000</b>	2,874	2,005	4,119
Nº mitosis	,102	,033	9,394	<b>,002</b>	1,108	1,038	1,182
Cabeza y Cuello			2,107	,349			
Tronco	-,446	,331	1,822	,177	,640	,335	1,223
Extremidades	-,436	,326	1,788	,181	,647	,341	1,225
LMM/Otros			18,357	<b>,000</b>			
Indeterminado	,342	,533	,412	,521	1,407	,496	3,996
MAL/MN	1,027	,380	7,294	<b>,007</b>	2,792	1,325	5,882
MES	1,003	,249	16,231	<b>,000</b>	2,727	1,674	4,444
Ulceración	1,037	,248	17,419	<b>,000</b>	2,820	1,733	4,589
Con tumor residual			26,716	<b>,000</b>			
Primario sincrono	-,682	,437	2,432	,119	,506	,215	1,191
Sin tumor residual	-1,617	,343	22,179	<b>,000</b>	,199	,101	,389
GC +	1,742	,228	58,313	<b>,000</b>	<b>5,711</b>	3,651	8,931
GC -			71,229	<b>,000</b>			
GC+ <2 mm	1,250	,316	15,608	<b>,000</b>	3,490	1,877	6,487
GC+ >2 mm	2,114	,252	70,225	<b>,000</b>	<b>8,285</b>	5,053	13,586

Los resultados del análisis multivariante se muestran en la siguiente tabla:

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	Int Conf 95%	
						Inf	Sup
Edad	,027	,009	8,500	<b>,004</b>	1,027	1,009	1,045
<1 mm			8,369	<b>,015</b>			
1-4 mm	1,518	,733	4,289	<b>,038</b>	4,565	1,085	19,211
>4 mm	2,080	,775	7,198	<b>,007</b>	8,001	1,751	36,549
Ulceración	,603	,271	4,972	<b>,026</b>	1,828	1,076	3,107
Sin tumor residual			6,976	<b>,031</b>			
Con tumor residual	1,045	,437	5,707	<b>,017</b>	2,843	1,206	6,701
Extirpación primario	,544	,353	2,375	,123	1,723	,863	3,443
GC -			38,470	<b>,000</b>			
GC + <2mm	1,407	,335	17,677	<b>,000</b>	4,082	2,119	7,864
Gc + >2mm	1,788	,307	33,965	<b>,000</b>	5,978	3,276	10,907

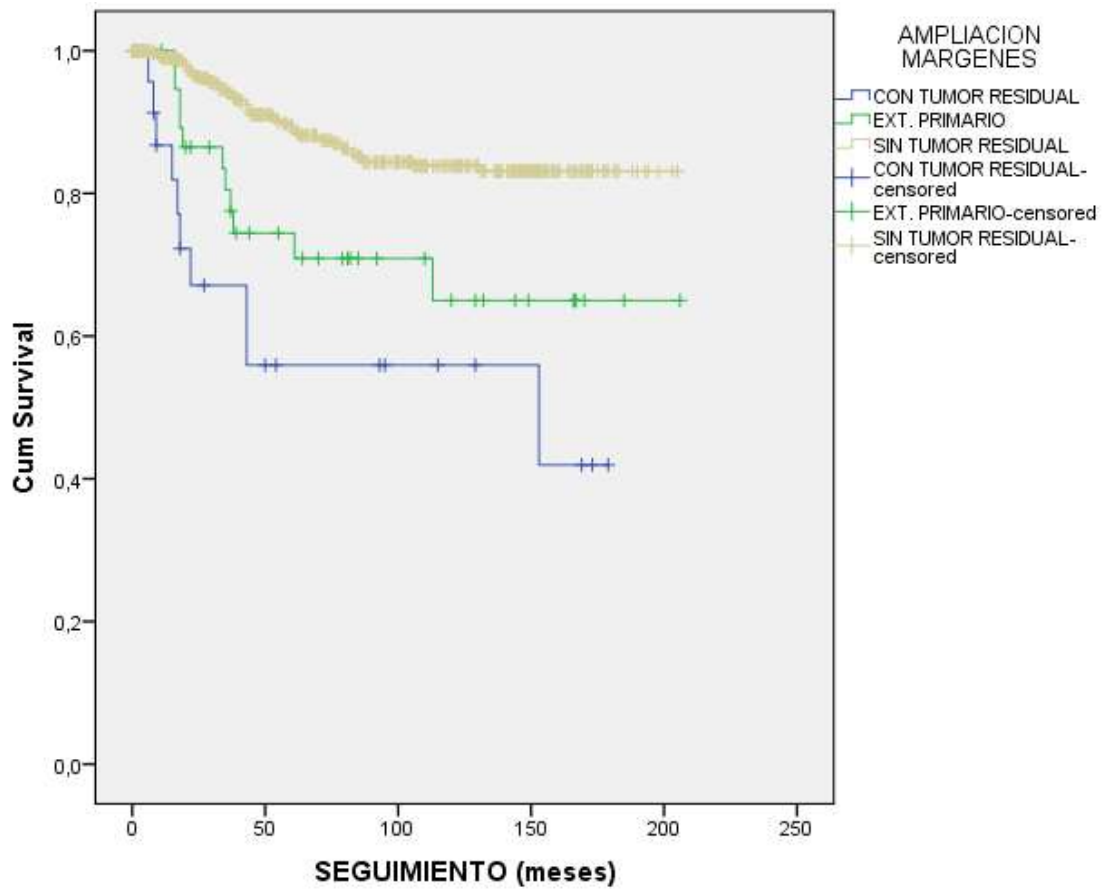
De forma independiente y al igual que previamente en la supervivencia libre de enfermedad, se adjuntan los datos correspondientes al estudio de Mantel-Cox ( $p < 0,001$ ), comparaciones por pares y Kaplan-Meier para la variable cirugía del primario:

Cirugía del primario	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mediana
			Inferior	Superior	
Con tumor residual	105,859	17,162	72,223	139,496	153,000
Extirpación síncrona primario	149,400	14,129	121,708	177,091	.
Sin tumor residual	179,246	3,152	173,067	185,424	.
Total	174,720	3,229	168,391	181,049	.

Comparación por pares para la cirugía del primario:

	Con tumor residual		Ext primario		Sin tumor residual	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
Con tumor residual			2,192	,139	27,597	<b>,000</b>
Extirpación síncrona primario	2,192	,139			8,820	<b>,003</b>
Sin tumor residual	27,597	<b>,000</b>	8,820	<b>,003</b>		

Representación de las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en relación a la cirugía del primario:



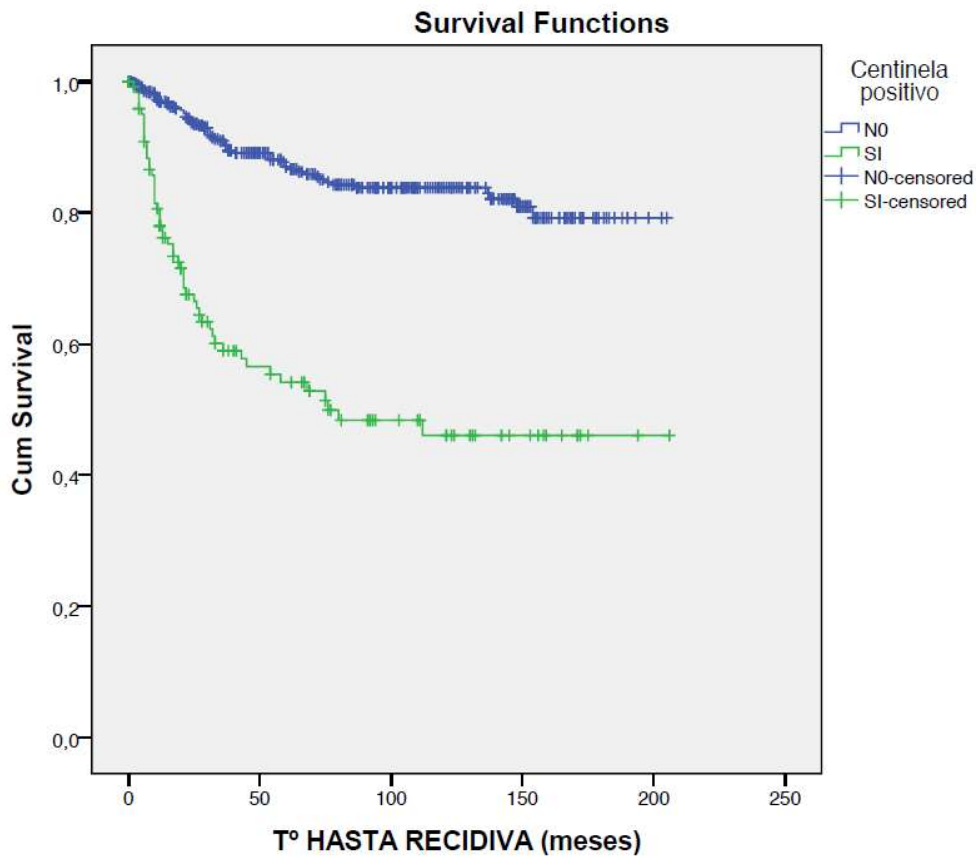
#### 4.6.2 Supervivencia en función de la afectación del ganglio centinela

Si se analizan los datos de supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación del ganglio centinela, teniendo en cuenta los 113 pacientes que han presentado recidiva, los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Ganglio Centinela positivo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mediana
			Inferior	Superior	
No	175,1	3,59	168,07	182,13	No alcanzada
Sí	110,29	9,28	92,09	128,49	76



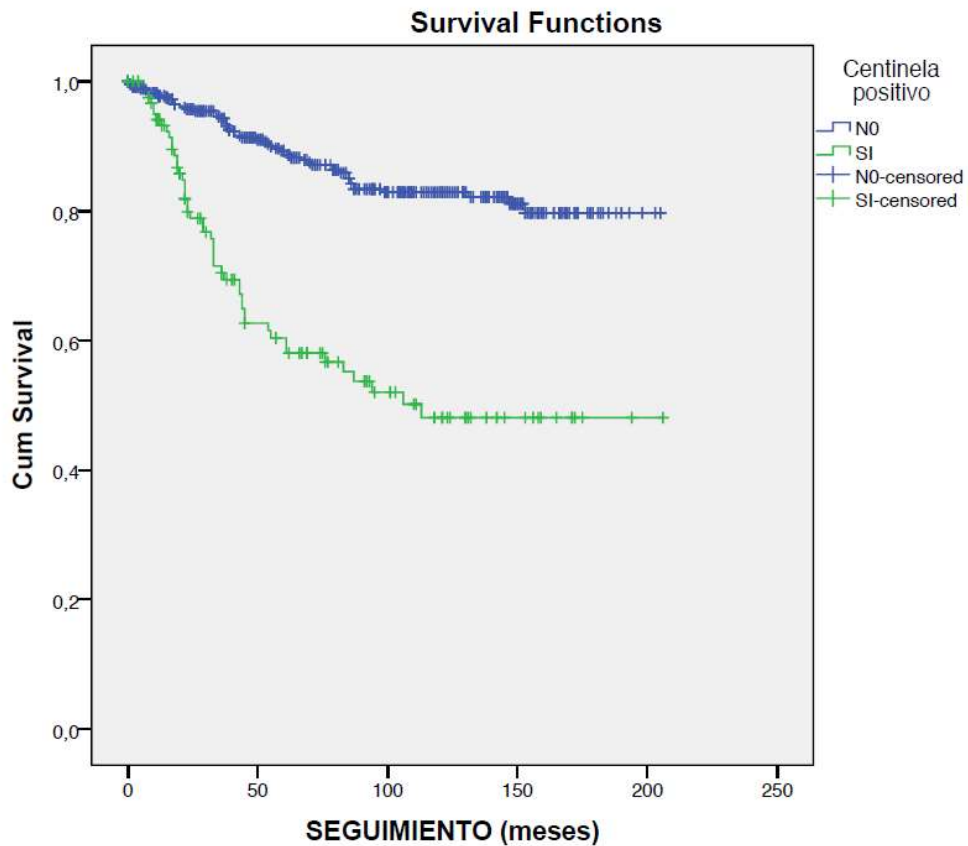
La curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación del ganglio centinela es la siguiente:



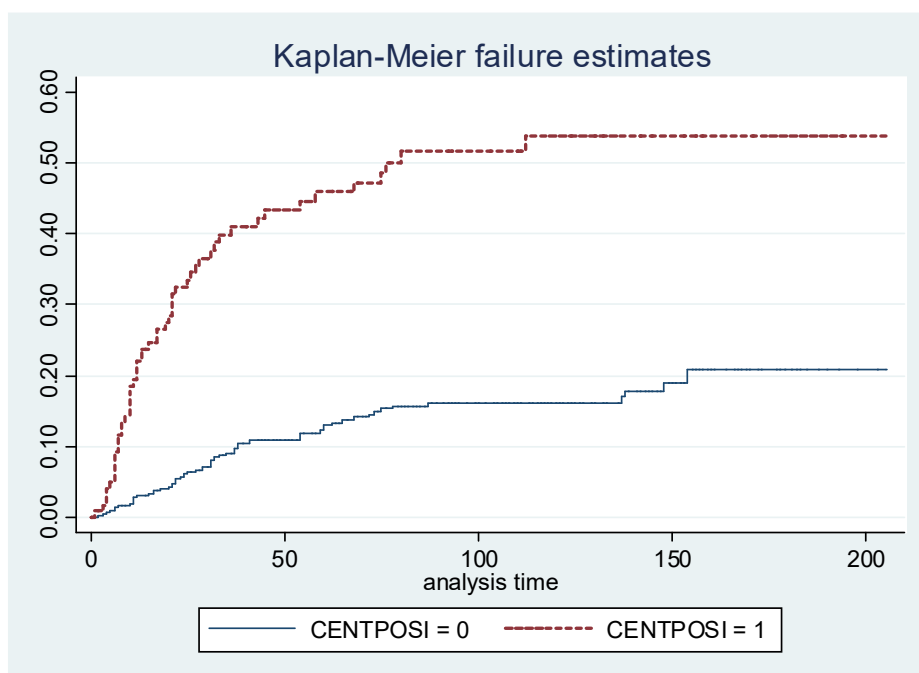
Los datos de supervivencia global en función de la afectación del ganglio centinela, considerando que han fallecido 78 pacientes, se muestran en la siguiente tabla:

Ganglio Centinela positivo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mediana
			Inferior	Superior	
No	176,33	3,45	169,57	183,1	No alcanzada
Sí	120,72	8,93	103,22	138,23	113

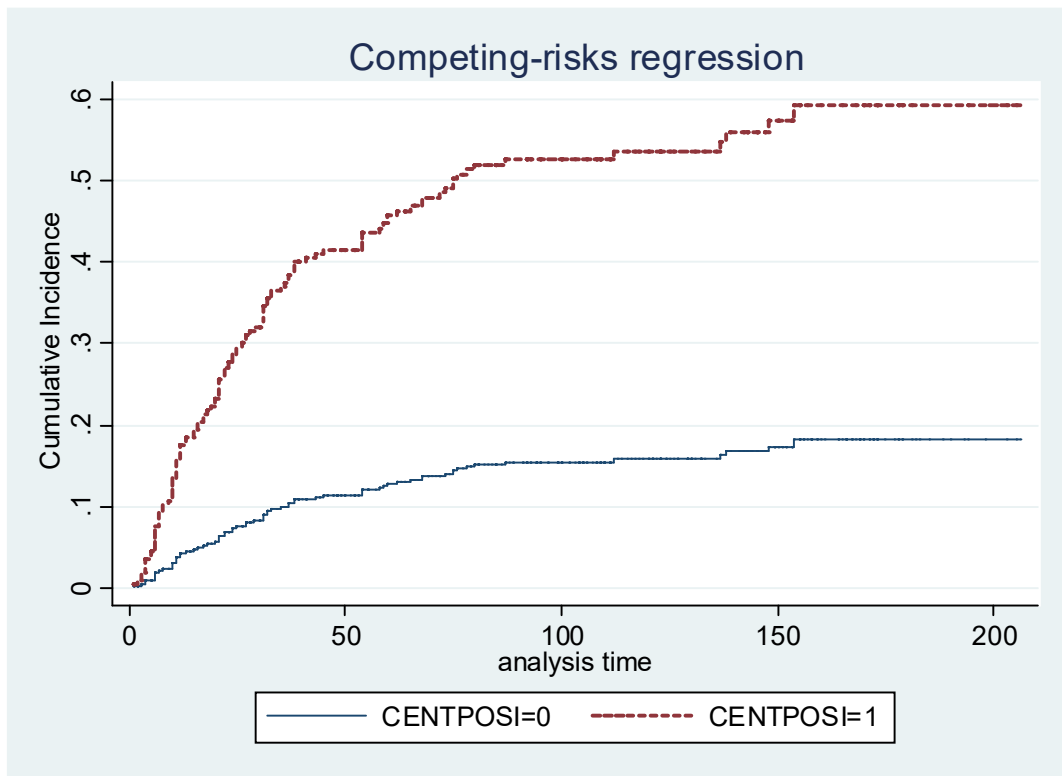
La supervivencia global en función de la afectación del ganglio centinela tiene la siguiente representación:



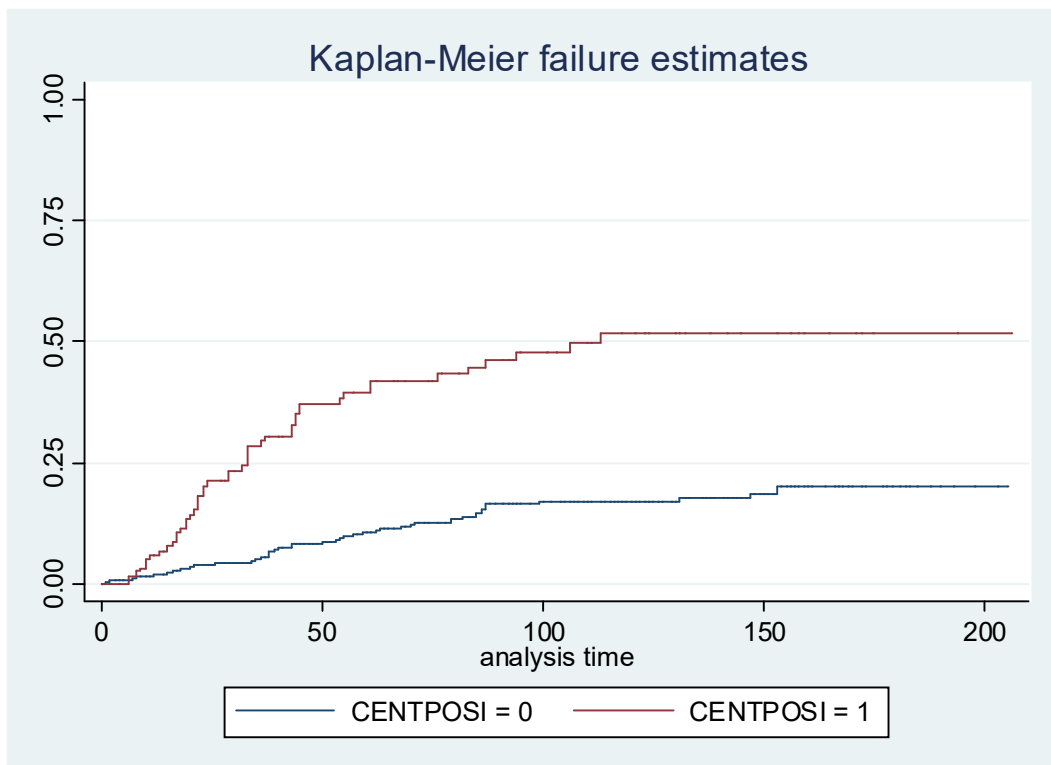
También se incluyen los datos de supervivencia haciendo una regresión de riesgos competitivos. En el caso de recidiva, la estimación de Kaplan-Meier es la siguiente:



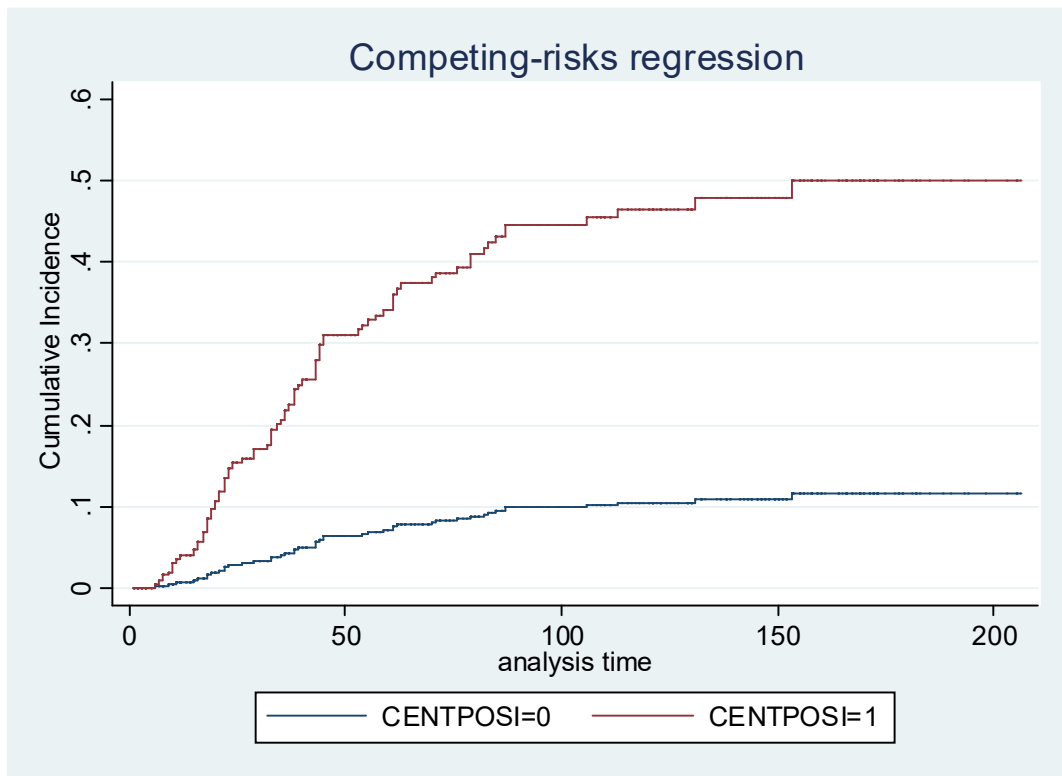
Y aquí la obtenida por regresión considerando riesgos competitivos:



Para el caso de la mortalidad, la estimación de Kaplan-Meier sería:



Y su correspondiente regresión considerando riesgos competitivos:



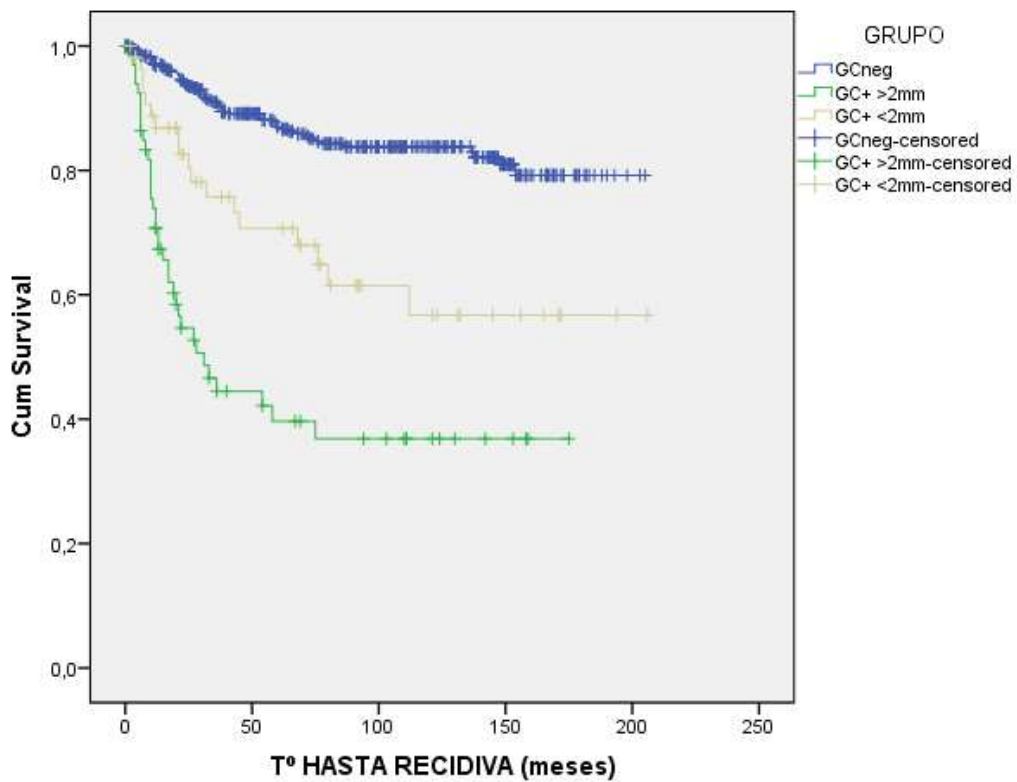
Si se segmentan los pacientes con ganglio centinela positivo en dos grupos, los que tienen afectación de pequeño tamaño (< de 2 mm) y los mayores, los datos de supervivencia libre de enfermedad son:

	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Mediana	Error estándar
			Inferior	Superior		
GC negativo	175,100	3,586	168,071	182,129	.	.
GC+ >2 mm	77,459	10,368	57,138	97,780	31,000	8,222
GC+ <2 mm	135,147	13,144	109,384	160,910	.	.
Total	161,811	3,662	154,634	168,988	.	.

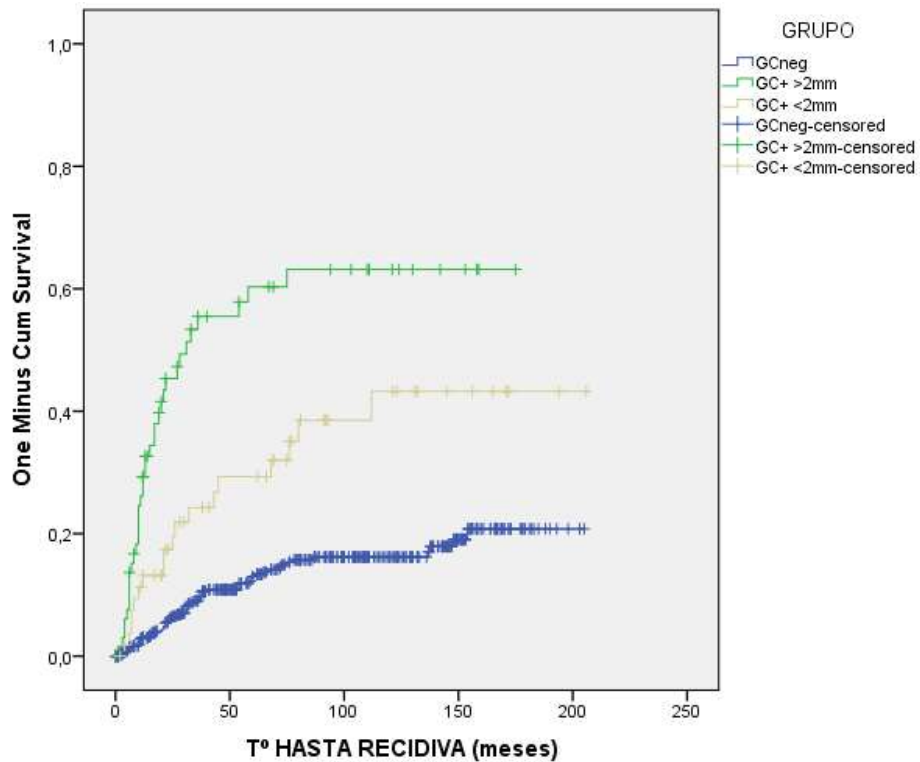
El análisis de Mantel-Cox y comparaciones por parejas es:

	GC negativo		GC+ >2 mm		GC+ <2 mm	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
GC negativo			103,110	<b>,000</b>	15,569	<b>,000</b>
GC+ >2mm	103,110	<b>,000</b>			8,296	<b>,004</b>
GC+ <2mm	15,569	<b>,000</b>	8,296	<b>,004</b>		

Y su representación gráfica es:



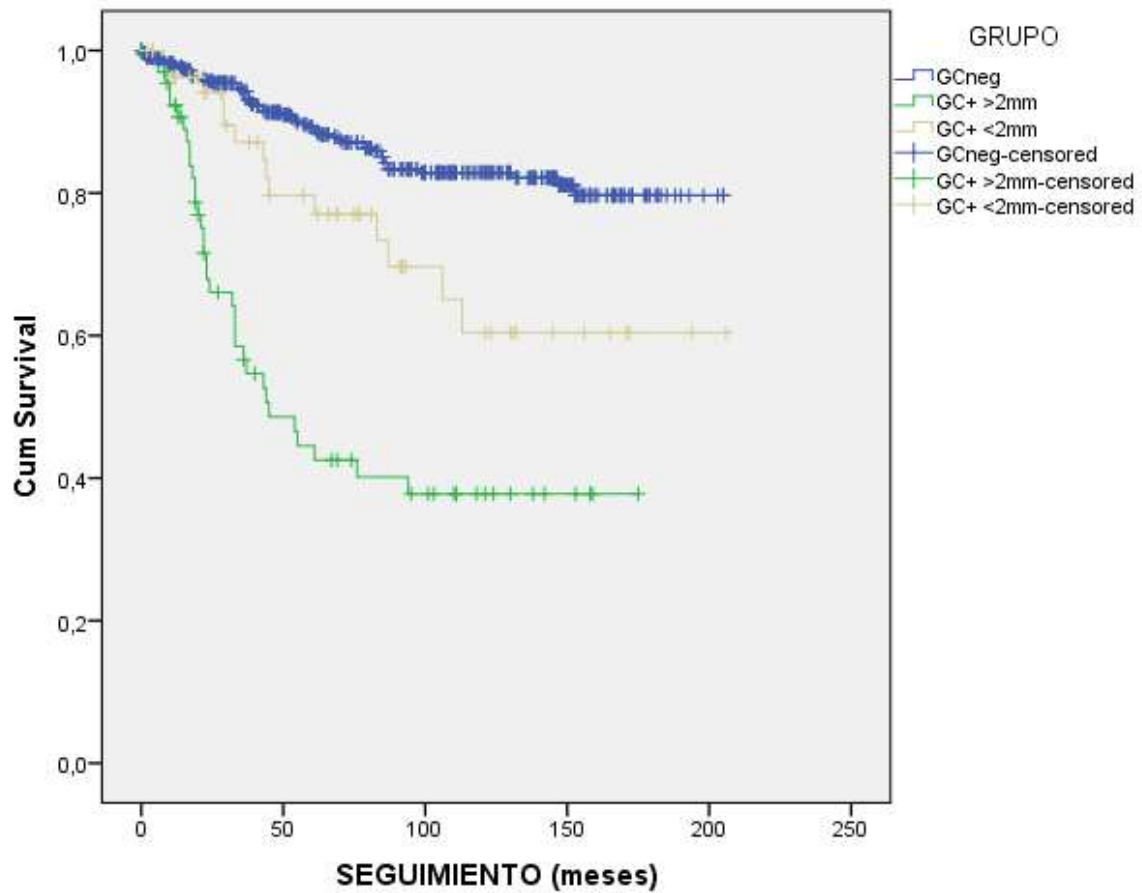
Se puede invertir la gráfica para observar la frecuencia de recidiva y el tiempo hasta la misma:



Si se analiza de igual modo la mortalidad por cualquier causa, dividiendo entre ganglio centinela con metástasis <2 mm y mayor, el resultado es:

	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Mediana	Error estándar
			Inferior	Superior		
GC negativo	176,334	3,451	169,570	183,099	.	.
GC+ >2 mm	85,863	9,770	66,715	105,012	45,000	10,674
GC+ <2 mm	148,659	12,440	124,276	173,043	.	.
Total	165,030	3,502	158,166	171,894	.	.

La representación gráfica de esta tabla es:



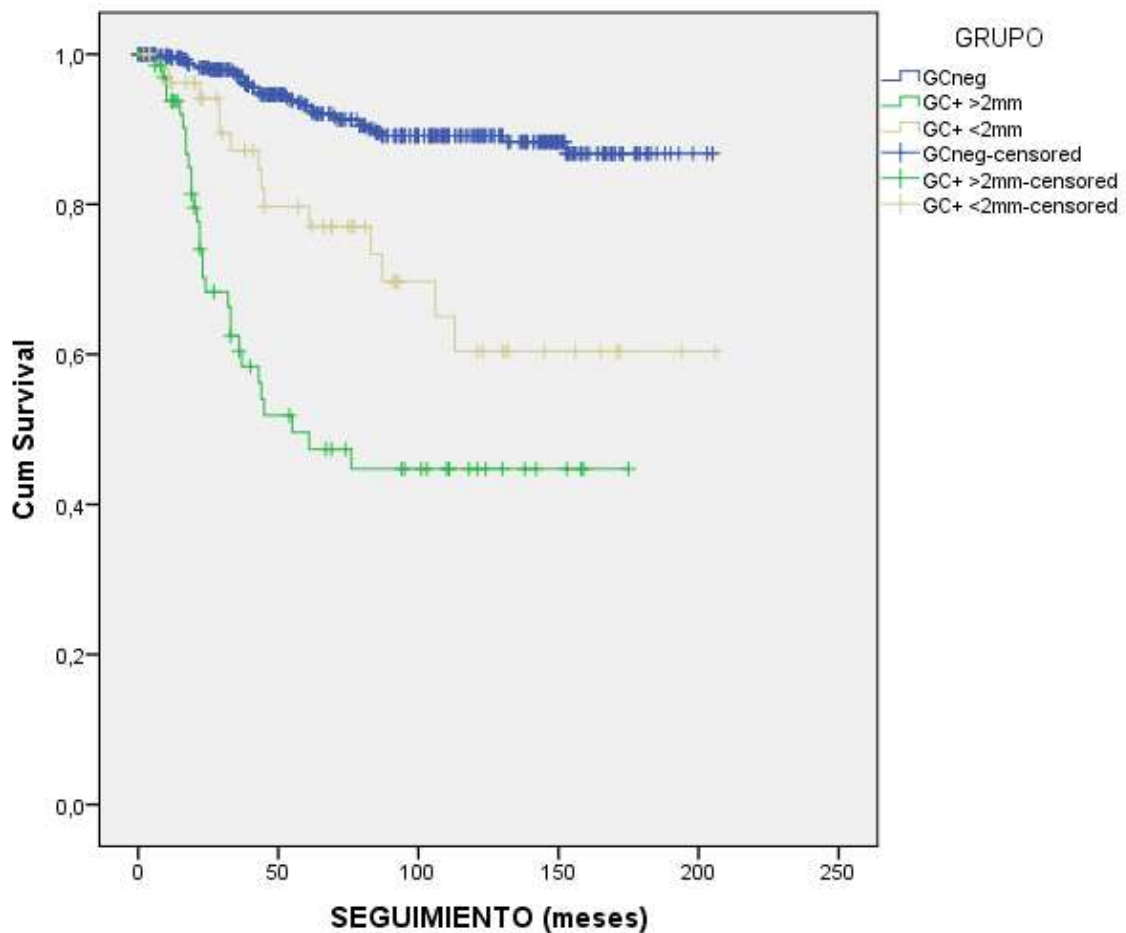
Si se mide la supervivencia específica por melanoma con los mismos subgrupos:

	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Mediana	Error estándar
			Inferior	Superior		
GC negativo	186,794	2,924	181,063	192,526	.	.
GC+ >2 mm	94,740	10,268	74,615	114,865	55,000	20,144
GC+ <2 mm	148,659	12,440	124,276	173,043	.	.
Total	174,720	3,229	168,391	181,049	.	.

El análisis de Mantel-Cox y comparaciones por parejas es:

	GC negativo		GC+ >2 mm		GC+ <2 mm	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
GC negativo			99,17	<b>,000</b>	18,237	<b>,000</b>
GC+ >2 mm	99,174	<b>,000</b>			6,838	<b>,009</b>
GC+ <2 mm	18,237	<b>,000</b>	6,838	<b>,009</b>		

Y su representación por medio de curvas de supervivencia es:





### 4.6.3 Supervivencia en función de la afectación de ganglios no centinela

Si se analiza la supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes a los que se ha realizado linfadenectomía y en función del resultado de la misma (negativa si no había más ganglios afectados y positiva si los había) el resultado es:

	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Mediana	Error estándar
			Inferior	Superior		
GC negativo	175,10	3,586	168,071	182,129	.	
GC+ y Linf. Negativa	125,07	10,379	104,729	145,416	.	
GC+ y Linf. Positiva	25,343	7,383	10,873	39,814	11,000	2,744
Total	162,96	3,660	155,787	170,135	.	

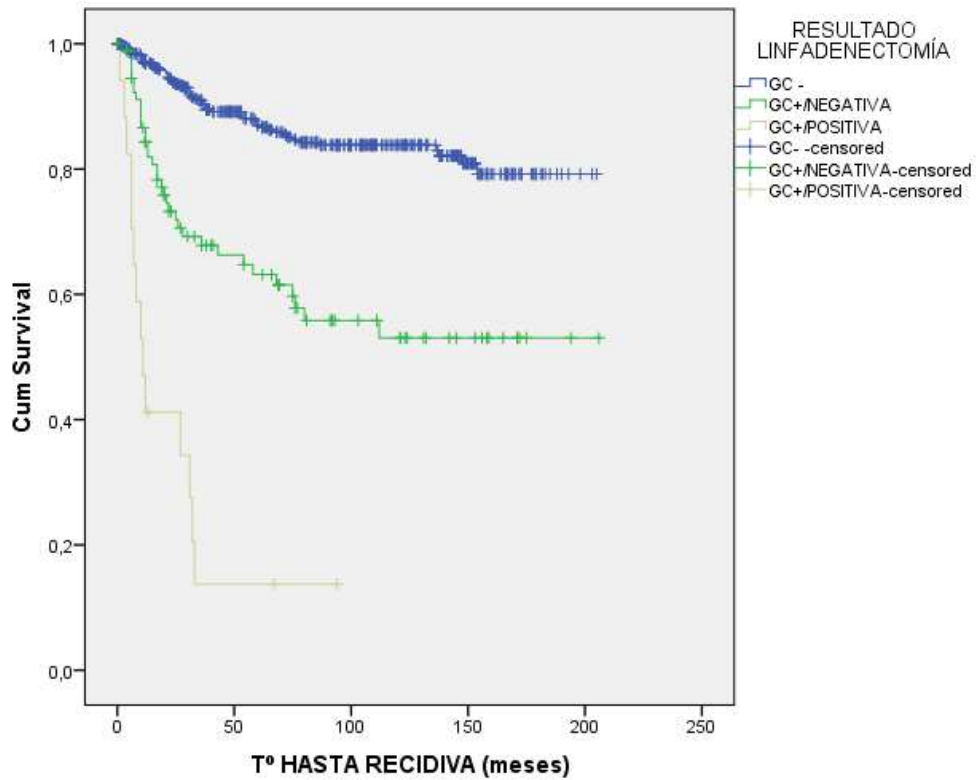
Linf.: linfadenectomía.

El análisis de Mantel-Cox y comparaciones por parejas es:

	GC negativo		GC+ y Linf. Negativa		GC+ y Linf. Positiva	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
GC negativo			38,215	<b>,000</b>	145,808	<b>,000</b>
GC+ y Linf. Negativa	38,215	<b>,000</b>			21,483	<b>,000</b>
GC+ y Linf. Positiva	145,808	<b>,000</b>	21,483	<b>,000</b>		

Linf.: linfadenectomía.

Y su representación gráfica es:



Si se estudia la supervivencia por cualquier causa de muerte con los mismos tres subgrupos:

	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Mediana	Error estándar
			Inferior	Superior		
GC negativo	176,33	3,451	169,570	183,099	.	
GC+ y Linf. Negativa	136,34	9,917	116,906	155,781	.	
GC+ y Linf. Positiva	41,181	10,165	21,258	61,105	23,000	0,975
Total	165,89	3,505	159,029	172,768	.	

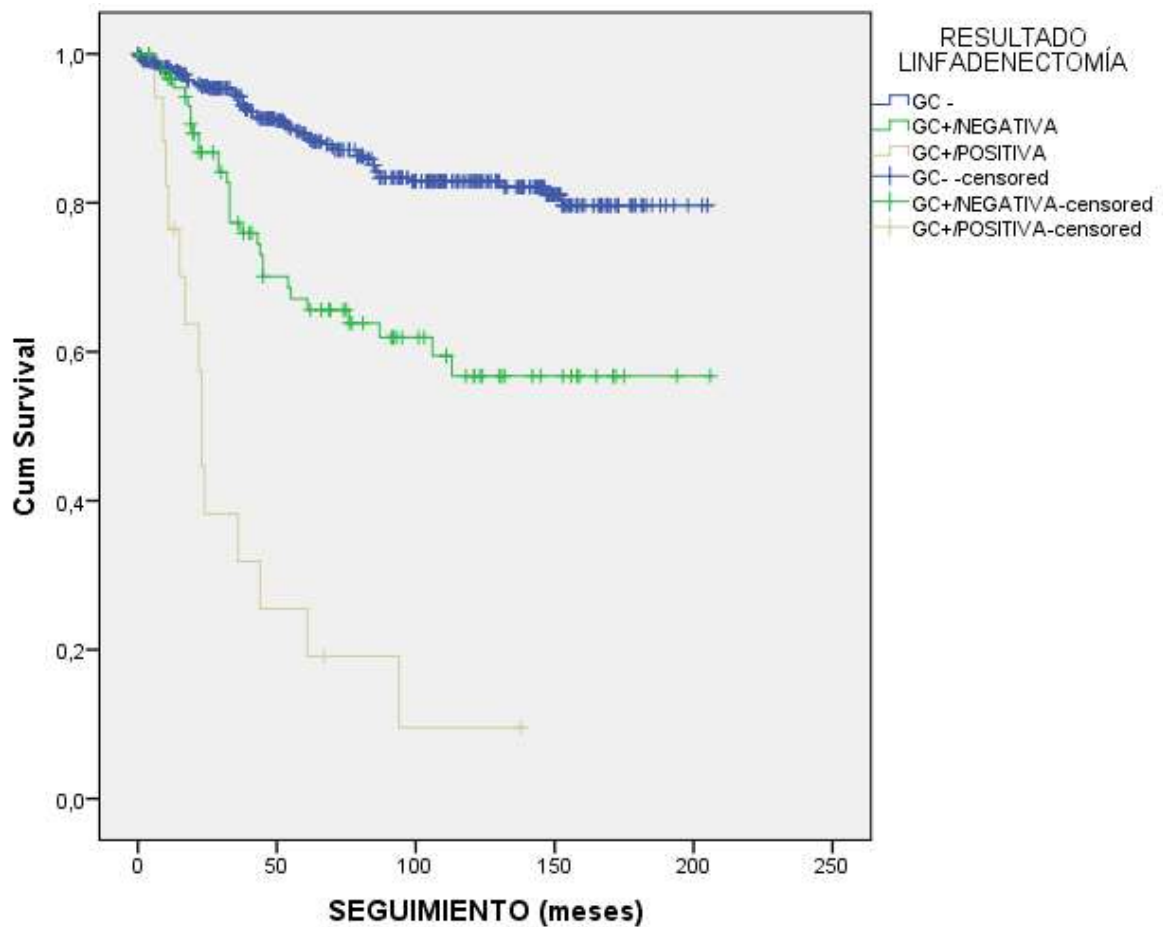
Linf.: linfadenectomía.

El análisis de Mantel-Cox y comparaciones por parejas es:

	GC negativo		GC+ y Linf. Negativa		GC+ y Linf. Positiva	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
GC negativo			24,211	<b>,000</b>	115,329	<b>,000</b>
GC+ y Linf. Negativa	24,211	<b>,000</b>			22,511	<b>,000</b>
GC+ y Linf. Positiva	115,329	<b>,000</b>	22,511	<b>,000</b>		

Linf.: linfadenectomía.

Y sus curvas correspondientes son:



Si el análisis se realiza teniendo en consideración la supervivencia específica por melanoma de estos mismos subgrupos los resultados son los siguientes:

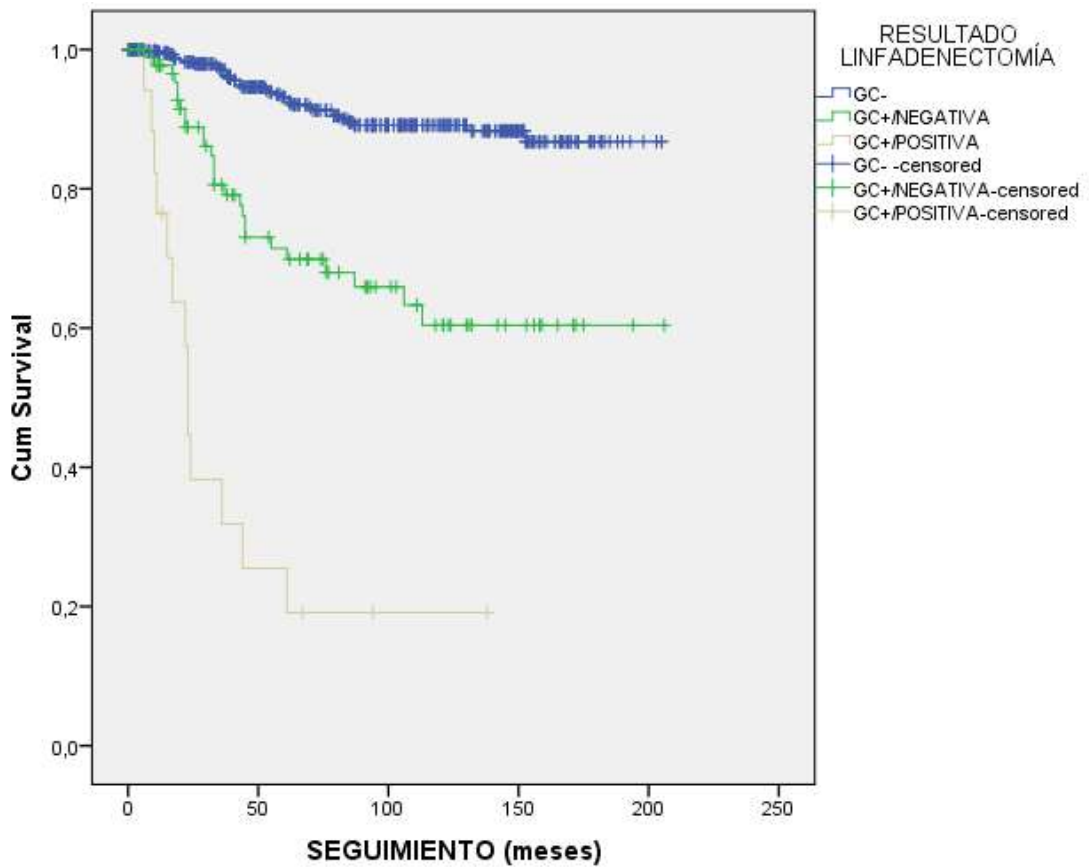
	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Mediana	Error estándar
			Inferior	Superior		
GC negativo	186,79	2,924	181,063	192,526	.	
GC+ y Linf. Negativa	143,33	9,883	123,963	162,703	.	
GC+ y Linf. Positiva	45,387	11,787	22,285	68,489	23,000	0,975
Total	175,80	3,212	169,502	182,094	.	

Linf.: linfadenectomía

Los resultados del análisis de Mantel-Cox y comparaciones por parejas son:

	GC negativo		GC+ y Linf. Negativa		GC+ y Linf. Positiva	
	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.	Chi <sup>2</sup>	Sig.
GC negativo			35,941	<b>,000</b>	165,330	<b>,000</b>
GC+ y Linf. Negativa	35,941	<b>,000</b>			23,005	<b>,000</b>
GC+ y Linf. Positiva	165,330	<b>,000</b>	23,005	<b>,000</b>		

Y sus curvas de representación de supervivencia son:



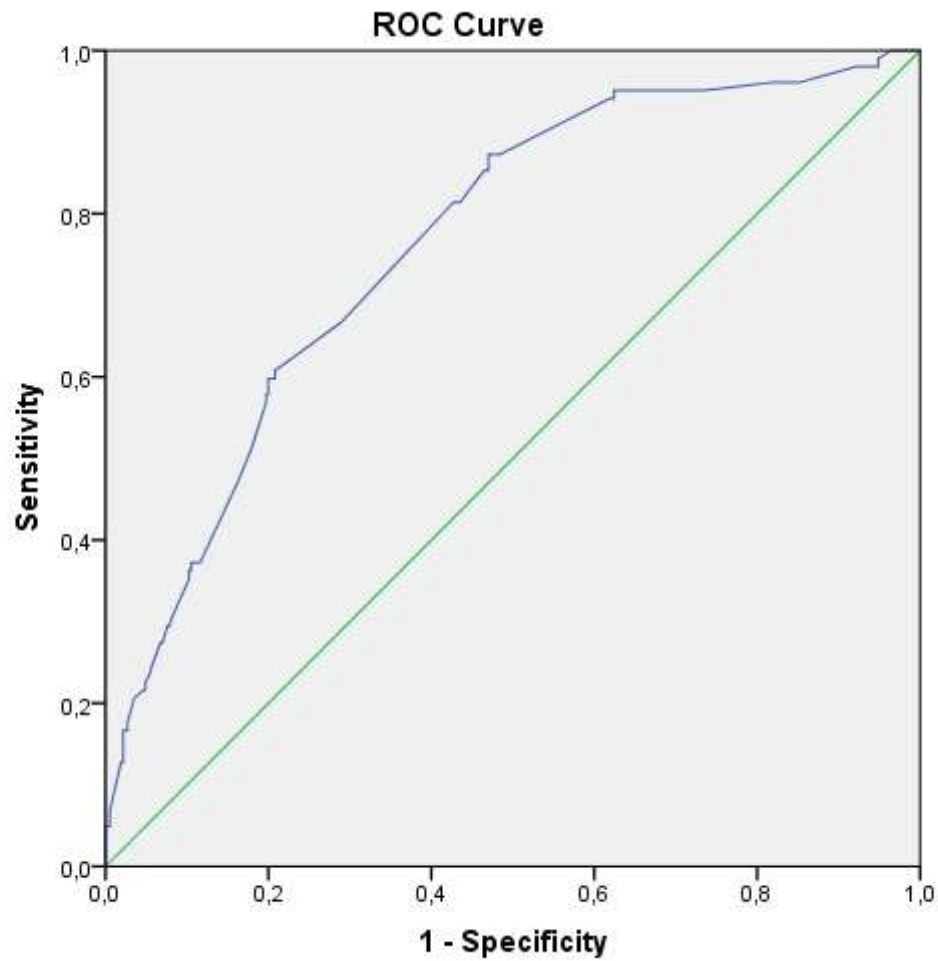
#### 4.7 Validez del modelo estadístico

Como paso final del análisis de la muestra, se ha buscado comprobar la validez del análisis estadístico, para estimar su capacidad predictiva, calculando para ellos las curvas ROC (área bajo la curva) y el índice de Harrel (*concordance index*) incorporando los riesgos competitivos.

Utilizando las variables registradas en el análisis multivariante para el resultado de ganglio centinela positivo, que se muestran en la siguiente tabla:

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	Int Conf 95%	
						Inf	Sup
<1 mm			18,852	,000			
1-4 mm	1,668	,545	9,355	,002	5,302	1,821	15,442
>4 mm	2,696	,637	17,902	,000	14,826	4,252	51,698
Clark	,473	,230	4,235	,040	1,605	1,023	2,518
Cabeza y Cuello			11,942	,003			
Tronco	1,754	,516	11,545	,001	5,777	2,101	15,887
Extremidades	1,324	,505	6,883	,009	3,759	1,398	10,107
Ulceración	,328	,274	1,433	,231	1,388	,811	2,374
Sin tumor residual			4,983	,083			
Con tumor residual	1,088	,556	3,827	,050	2,970	,998	8,837
Extirpación primario	-,405	,499	,657	,418	,667	,251	1,775

La curva ROC resultante es la que se muestra a continuación:



Área	Error estándar	Significación asintótica	Intervalo de confianza	
			Inferior	Superior
,764	,026	<b>,000</b>	,713	,814

Debido a la posibilidad de riesgos competitivos en el caso de la supervivencia y de la supervivencia libre de enfermedad, se ha realizado también el *concordance index* para comprobar la posibilidad de discrepancias. El resultado de este índice se debe interpretar entre 0,5 (no hay discriminación) y 1 (perfecta discriminación).

Este es el cálculo del *concordance index* para la supervivencia libre de enfermedad:

	Hazard Ratio	Error estándar	z	P> z	Intervalo Confianza 95%	
					Inferior	Superior
Edad	1.019.193	.0072779	2.66	0.008	1.005.028	1.033.557
Breslow						
1-4 mm	3.163.964	1.493.727	2.44	0.015	1.254.221	7.981.584
> 4 mm	390.642	2.063.749	2.58	0.010	1.387.049	1.100.186
Ulceración	2.120.498	.4869656	3.27	0.001	1.351.955	3.325.934
GC + < 2 mm	340.669	.9636784	4.33	0.000	1.956.799	5.930.878
GC + > 2 mm	5.068.323	131.247	6.27	0.000	3.050.991	8.419.527
Con tumor residual	4.130.854	1.473.556	3.98	0.000	2.053.051	8.311.511
Cirugía primario	125.979	.4258651	0.68	0.494	.6494626	2.443.668

El *concordance index* de Harrell (E + T/2) / P resultante es de **0.8128**.



Este es el cálculo del *concordance index* para la supervivencia global:

	Hazard Ratio	Error estándar	z	P> z	Intervalo Confianza 95%	
					Inferior	Superior
Edad	1.026893	.0093473	2.92	0.004	1.008735	1.045378
Breslow						
1-4 mm	4.565297	3.347192	2.07	0.038	1.084885	19.21119
> 4 mm	8.000559	6.201134	2.68	0.007	1.751316	36.54905
Ulceración	1.828244	.4946911	2.23	0.026	1.075756	3.107095
GC + < 2 mm	4.081904	1.365598	4.20	0.000	2.11882	7.863786
GC + > 2 mm	5.977774	1.834015	5.83	0.000	3.276318	10.90669
Con tumor residual	2.843212	1.24363	2.39	0.017	1.206399	6.700813
Cirugía primario	1.723159	.6084494	1.54	0.123	.862512	3.442592

El *concordance index* de Harrell (E + T/2) / P resultante es de 0.8321.

## 5. Discusión

## 5.1 Edad al diagnóstico

En nuestra serie, la edad media de los pacientes con melanoma a los que se sometió a biopsia selectiva de ganglio centinela es de 55,90 años con una desviación típica de 15,94. Estos datos implican un descenso medio respecto de la edad a la que es más frecuente el diagnóstico de melanoma, habiéndose descrito que entre los 55 y los 75 años se agrupaban la mitad de los casos nuevos.

Al comparar con otras grandes series se observan, sin embargo, los resultados más similares a nuestros datos:

Publicación	Pacientes	Media	Desviación típica
Morton <sup>191</sup>	770	52	13,7
Faries <sup>201</sup>	1934	52,4	13,1
Leiter <sup>200</sup>	473	56	10,5

Si se compara con series publicadas de melanoma maligno cutáneo con biopsia selectiva de ganglio centinela de nuestro país, la tendencia parece ser similar

Publicación	Pacientes	Media	Desviación típica
Mahiques <sup>206</sup> 191	150	53,34	16,05
Martínez <sup>207</sup>	50	55,7	16,9
Serrano <sup>208</sup>	458	50,94	15,13

Por una parte, serían necesario poseer datos fiables de incidencia de melanoma en nuestro medio correlacionados con la edad. Esto permitiría conocer si es representativa o pueda estar sesgada. Hay disponibles datos sobre incidencia en algunas regiones<sup>209</sup>, con una incidencia en mayores de 65 años del 33,9%, siendo en nuestra serie los pacientes mayores de 65 años son el 33,8% de la muestra, lo que apoyaría una buena representatividad. Si se toman como referencia los datos del

Registro Nacional de Melanoma Cutáneo Español<sup>137</sup>, con una edad media de 57 años, el desplazamiento no es tan llamativo aunque sigue existiendo.

El que la media de edad esté algo desplazada hacia pacientes más jóvenes podría deberse a que los pacientes más ancianos y con potencialmente más comorbilidades son peores candidatos a medidas más agresivas. En ese contexto, es razonable que una cierta cantidad de los mismos hayan sido desestimados para la realización del procedimiento, a pesar de su baja morbilidad y pensando más en el escaso beneficio terapéutico de la linfadenectomía o la adyuvancia en este subgrupo. De ser así, esto llevaría a una menor inclusión de pacientes en el extremo alto de la vida y consecuentemente a una disminución de la media global de edad.

Otra justificación que podría explicar este hecho sería que, aunque el melanoma aparece con más frecuencia en edades avanzadas, lo hiciera de forma más indolente. Es verdad que el lentigo maligno melanoma aparece con más frecuencia en personas mayores y tiene un curso prolongado hasta su malignización. Sin embargo, esta explicación no se ve avalada por datos específicos del melanoma en ancianos, con aumento en la incidencia y en el grosor de los melanomas diagnosticados<sup>210,211</sup>.

De hecho, en el análisis multivariante de 13581 pacientes con melanoma cutáneo localizado, el tercer factor por orden de determinación del pronóstico por detrás del grosor y la ulceración fue la edad al diagnóstico<sup>188</sup>. Por este hecho es recomendable remitir a los pacientes candidatos a la biopsia selectiva del ganglio centinela independientemente de su edad, salvo que realmente sus comorbilidades o su esperanza de vida sea un factor muy limitante.

## 5.2 Sexo

Nuestra serie de pacientes muestra una ligera preponderancia de mujeres respecto de hombres, 52% frente a 48%. Este dato cobra especial relevancia al compararse con los datos de otros países como EEUU o Reino Unido, donde la tasa de aparición de melanoma a lo largo de la vida es mayor en varones que en mujeres.

Sin embargo, datos específicos recogidos por el REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer)<sup>134</sup> parecen hacer de nuestro país una cierta excepción. Dentro

de que somos un país con baja incidencia de melanoma y baja mortalidad, parece que la tasa de melanoma es ligeramente mayor en mujeres que en hombres. En la siguiente tabla se muestra la incidencia por 100000 habitantes:

Hombres				Mujeres			
1993-1997	1998-2002	2003-2007	2015	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2015
4,7	6,3	7,2	8,6	6,4	7,3	7,9	7,3

Los datos del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo Español<sup>137</sup> también arrojan esa diferencia, con una incidencia en mujeres del 56,5%. Dado que los datos del mismo están publicados incluyendo 2012, la tendencia observada en el REDECAN hará más probable que en la actualidad o en los años próximos la incidencia se vaya igualando.

Otros datos publicados sobre incidencia de melanoma en arrojan cifras similares, con un 50,1% de mujeres y un 49,9% de hombres, siendo más frecuente las mujeres en el grupo joven y los hombres en el grupo de edad intermedia o ancianos<sup>209</sup>. La explicación a este hecho podría estar relacionada con los diferentes tipos de exposición solar y su cambio a lo largo de los años.

Este hecho paradójico, tratándose de comparaciones de países cuyos habitantes son de raza predominantemente caucásica (Reino Unido, Australia) o ajustando por raza (Estados Unidos de América) ya ha sido descrito previamente<sup>212</sup>.

Aunque en el último registro parece que la tendencia al alza entre los varones ya habría sobrepasado en incidencia a las mujeres, la mayor parte de los pacientes de nuestra serie pertenecen a un período previo donde la incidencia era similar aunque algo superior en mujeres. Por ello, se puede confirmar que nuestra muestra refleja la población de nuestro medio aunque difiere de la de otros países.

### 5.3 Lateralidad

En nuestra serie hemos dividido en tres grupos respecto de la lateralidad del tumor primario, pensando en el diferente drenaje linfático que tendrían las lesiones de línea media, comparadas con las lesiones localizadas en alguno de los lados. Lógicamente las lesiones situadas en las extremidades no disponen de datos de la línea media.

Los datos de la serie apuntan a un ligero predominio global del lado izquierdo respecto del lado derecho, 274 casos contra 223. Los pacientes con tumores localizados en la línea media son 88, el 15,04% de la muestra.

No existen datos claramente distintivos sobre una mayor o menor preponderancia en la aparición del melanoma de un lado respecto del otro. En un trabajo realizado en Francia<sup>213</sup> donde analizan la localización y la lateralidad del melanoma atendiendo al sexo del paciente, encuentran algunas diferencias. Tomando sus datos (que no incluyen el tronco por no encontrar diferencias), habría 748 pacientes con melanoma en el lado izquierdo y 666 pacientes en el derecho, siendo por tanto favorable al lado izquierdo con un 53% del total. En esta serie es un 54%, por lo que parece bastante similar.

Atendiendo a los datos de lateralidad en función de la región anatómica, se observa que la predominancia del lado izquierdo se acentúa en el cuello (con pocos casos por lo que es poco representativo) y en la cara (59%) además de en las extremidades tanto superiores (57%) como inferiores (59%). Estos datos son similares a los publicados en el mencionado estudio.

Por otra parte, teniendo en cuenta no sólo la localización anatómica sino también el sexo del paciente, los resultados ofrecen una mayor diferencia que la agregada. De nuestros datos se observa que continúa siendo mayor la incidencia en el lado izquierdo tanto en las extremidades superiores (varones 59%, mujeres 56%) como en las inferiores (varones 63%, mujeres 58%) y en la cara (varones 53%, mujeres 65%). Sin embargo, la disparidad aparece en el torso, donde es favorable en el lado izquierdo en la mujeres (71%) y al lado derecho en los varones (63%). En el estudio previamente mencionado, las diferencias en la lateralidad se mantiene al

separar por sexo en las mujeres, mientras que desaparecen en los hombres a diferencia de en nuestra serie.

Teniendo en cuenta los factores que asociamos a la aparición de melanoma, casi el único que se puede asociar a la predilección por un lado u otro sería la exposición solar. Es cierto que existe una posible exposición profesional aumentada en el lado izquierdo; como se documentó en un caso de un camionero con evidente dermatoheliosis unilateral<sup>214</sup>; podría justificarse más exposición solar en el lado izquierdo, al menos en la cabeza y el cuello, y por ello más incidencia. Otra explicación posible, aunque sin evidencia para sostenerla, es que siendo la mayor parte de la población diestra, sea ese lado el que más “se protege” de la exposición solar (manipulamos mejor con esa mano, por lo que retiramos del sol o tendemos a girarnos). Esto resultaría en una mayor exposición del lado izquierdo no solo de cabeza y cuello sino también de las extremidades, lo que podría incrementar, si bien ligeramente, la incidencia de enfermedades relacionadas con la exposición solar en ese lado.

## 5.4 Localización del primario

La localización anatómica del tumor primario en el caso de melanoma maligno cutáneo no es homogénea por toda la superficie corporal. En nuestra serie se objetiva que los melanomas aparecen principalmente en las extremidades (45,3%) seguido del tronco (42,05%) y de la cabeza y del cuello (12,65%). Dentro de las extremidades aparecen más frecuentemente en las inferiores (29,74% del total) que en las superiores (15,55%). Dentro del tronco es más frecuente la espalda (30,94% del total) que el torso o el abdomen. Analizando la cabeza y el cuello, la mayor frecuencia es en la cara (7% del total) respecto del cuello o el cuero cabelludo. Estos datos son similares a los publicados por el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo Español en 2013<sup>137</sup>, donde predominaban los melanomas de tronco (37,1%) seguidos de los de miembros inferiores (27,3%).

Si se estudian los datos en función de la edad, la localización más frecuente para todos los grupos de edad continúa siendo la espalda, aunque predominan en la extremidad inferior cuando se observan sólo a los mayores de 70 años. Los

melanomas de la cara y el cuero cabelludo se asocian a una edad mayor: 29 respecto a 10 en la cara cuando se comparan mayores de 50 años con menores y 18 respecto a 4 en el cuero cabelludo con las mismas franjas de edad.

Cuando se analiza separando por sexo se aprecia una mayor incidencia en los varones en la espalda (40,57%), por delante del miembro inferior (15,3%) y miembro superior (12,1%). En las mujeres sin embargo la incidencia mayor es en el miembro inferior (43,09%), seguido de la espalda (22,03) y del miembro superior (18,75%).

Los datos obtenidos concuerdan con la mayor parte de las series, que muestran resultados similares respecto de la localización del primario respecto a los presentados por nosotros<sup>209,213</sup>. La mayor parte de los autores justifican de nuevo por el distinto patrón de exposición solar, en función del sexo y de la edad, la heterogeneidad observada en cuanto a la aparición de las lesiones.

## 5.5 Tipo histológico

La distribución de los distintos subtipos histológicos en nuestros pacientes marca una clara predominancia del melanoma de extensión superficial (MES) que corresponde al 56% de los casos. El siguiente es el melanoma nodular (MN) con un 21,53%, seguido del tipo indeterminado (MI) con un 7,18%, el melanoma acral lentiginoso (MAL) con un 5,81% y el conjunto de otros subtipos con un 3,76% casi al mismo nivel que el lentigo maligno melanoma (LMM) con un 3,42%.

Dado que la recomendación para la clasificación de un melanoma en un determinado subtipo histológico recomienda hacerlo con criterios histológicos estrictos y no sólo por criterios aislados, no es infrecuente que algunos melanomas no puedan ser encuadrados en ninguno de los subtipos conocidos y deban ser etiquetados como una categoría de nombre "Indeterminado". Pero existe una amplia variabilidad en la aplicación de estos criterios y también de variabilidad interobservador<sup>215</sup>. Por ello puede haber oscilaciones importantes en el porcentaje de pacientes que son incluidos en ese grupo.



Obviando este punto controvertido, la distribución de frecuencia es la que se objetiva en otros estudios similares en cuanto al orden, aunque con mucha variación en los porcentajes de cada subtipo:

	MES	MN	MAL	LMM	MI y otros
Serrano <sup>208</sup>	66.8%	25.1%	6.8%	1.1%	0,1%
Mahiques <sup>206</sup>	65,5%	19,4%	12,9%	2,2%	0%
Satzger <sup>216</sup>	50%	22,7%	8,9%		18,9%
Ríos <sup>137</sup>	62,6%	16,8%	5,8%	14.3%	

Cuando se analiza el subtipo en relación a la edad al diagnóstico, se aprecia que aparecen distintas tendencias según el subtipo. El MES sigue siendo el más frecuente en todos los grupos salvo en los mayores de 80 años (done hay pocos casos registrados así que no es valorable). El MN aumenta su porcentaje relativo con la edad, siendo casi la mitad que los MES a partir de los 50 años. EL LMM claramente se asocia a los grupos de mayor edad al igual que el MAL. Esta tendencia es también la que habitualmente se describe en otras series: claramente se asocia a una mayor incidencia de LMM (10.8%) y de MAL (9.0%) en mayores de 65 años respecto a los menores de 40 años (1.3% y 1.3%); y un aumento progresivo de la frecuencia del MN (27,8% en mayores de 65 frente a 17,9% en menores de 40)<sup>209</sup>.

Si se analiza el tipo histológico por localización del tumor primario, los resultados que se obtienen son que predomina el MES en todas las regiones salvo en la cara, donde tiene casi la misma presencia (24,4%) que el LMM (29,3%) o el MN (26,8%). El MN aparece en múltiples regiones aunque con mayor frecuencia relativa al MES en la cara y cuero cabelludo y menor en el torso. El MAL tiene predilección por el miembro inferior (en esa localización está el 88% de los casos) y el LMM por la cara (donde se encuentran el 60% de los casos de LMM) seguido del miembro superior en un 25% de los casos.

Revisando la literatura se encuentran resultados muy similares. En general el MES es el subtipo más frecuente en todas las regiones, el MAL aparece con mucha

mayor frecuencia en el miembro inferior (78,3%)<sup>217</sup> y el LMM es una lesión que aparece también fuera de la cara (57%), principalmente en el miembro superior (28,6%)<sup>218</sup>

## 5.6 Índice de Breslow

El resultado del análisis del índice de Breslow en nuestra serie arroja una media de 2,38, pero con una desviación típica de 2,25, lo cual da una idea de la potencial dispersión de esta medida. El inconveniente es que los valores extremos artefactan mucho la muestra. Es fácil advertirlo ya que el tercer cuartil, que incluye el 75% de los pacientes del estudio, es de 2,87. De hecho, si se excluyen del análisis los 11 pacientes con valores mayores (por encima de 10 mm) la media disminuye a 2,1mm con una desviación típica de 1,75, lo que implica una homogeneidad mayor.

Dividiéndolo por categorías, existe un claro predominio de los melanomas de espesor intermedio, que se corresponden con el 66% de la muestra, respecto a los de espesor grueso (>4 mm) que son el 14% o a los de espesor fino (> de 1 mm) que son el 19% del total. Subdividiendo los de espesor fino, se encuentra que el 14% están entre 0,75 y 1 mm y hasta un 5% son menores de 0,75 mm.

Respecto de los melanomas de espesor inferior a 0,75 mm, 12 de los 29 fueron realizados al principio de la serie, donde el criterio de inclusión era más laxo. En los últimos 10 años sólo se han intervenido 9 de estos 29, todos ellos por tener mitosis detectadas en el estudio histológico. En los últimos 4 años no se ha intervenido ninguno, ya que los criterios actuales son más restrictivos con los melanomas de espesor muy fino.

Estudiando otras series de pacientes con melanoma maligno cutáneo sometidos a biopsia selectiva de ganglio centinela, se observan resultados medios similares a los obtenidos por nosotros con medidas de dispersión en general mejores que las nuestras. Probablemente eso es debido a una menor inclusión de melanomas muy finos y muy gruesos en la población de estudio.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de algunas de las publicaciones con mayor número de pacientes:

Publicación	Pacientes	Breslow	Desviación típica
Morton <sup>191</sup>	770	1,98	0,63
Faries <sup>201</sup>	1934	2,75	2,37
Leiter <sup>200</sup>	473	2,4	1,6-4,0 (intercuartilico)
Martínez <sup>207</sup>	50	2,2	1,6

## 5.7 Nivel de Clark

Aunque desde la séptima edición del TNM de la AJCC<sup>150</sup> ya no se incluye el nivel de Clark, en algunos estudios previos se ha asociado como factor pronóstico, aunque rara vez de forma independiente al Breslow. Dado que es un parámetro que habitualmente se registra, se optó por incluir los datos y analizarlo de forma conjunta. Además tiene un problema mayor que es su inexactitud y por lo tanto la falta de concordancia interobservador, que es mucho más llamativo en este parámetro que en la valoración del índice de Breslow o de la ulceración<sup>219</sup>.

Los resultados muestran una clara predominancia de los niveles III, con un 52%, y IV, con un 34,7%. Sólo un 3,1% de los tumores fue clasificado como nivel V. Es razonable que no exista ningún caso de nivel I y muy pocos de nivel II (en nuestro caso 1 y 35 pacientes, respectivamente) dado que la mayor parte de los tumores con esta invasión en profundidad tienden a ser considerados como melanomas in situ, no infiltrantes o micro-infiltrantes y por tanto no candidatos a la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela. La comparación con otras series muestra una distribución similar, siendo mayoritaria la presencia de tumores clasificados como nivel III, por delante del nivel IV y V o II según la serie.

## 5.8 Ulceración

La presencia de ulceración como factor pronóstico en el melanoma fue descrita en 1953<sup>220</sup> y posteriormente confirmada como factor pronóstico independiente en un estudio de análisis multivariante publicado por Balch en 1978<sup>221</sup>. A pesar de que múltiples estudios avalaban esta propuesta, no fue hasta el año 2002 que la AJCC lo incluyó en su TNM y recomendó que fuera consignado en los informes de anatomía patológica<sup>222</sup>.

En nuestra serie 74 de los 95 pacientes sin datos para la ulceración son anteriores al año 2002, anteriores a la inclusión de la ulceración en el TNM y por tanto descrita con menor frecuencia o interés. De los pacientes que sí tenemos datos, un poco más del 25% presentan además ulceración. Comparados con otras series vemos que nuestra situación es intermedia, oscilando entre el 18 y el 39%:

Publicación	Pacientes	Ulceración
Morton <sup>191</sup>	770	26,8%
Faries <sup>201</sup>	1934	37%
Leiter <sup>200</sup>	473	39%
Martínez <sup>207</sup>	50	18%
Serrano <sup>208</sup>	458	32,8%

La concordancia en la determinación de la ulceración en general es alta, pero existen dudas acerca de si la magnitud de la ulceración es un dato que debiera ser tenido en cuenta. Al igual que la mayor parte de los grupos, no se ha cuantificado en esta serie de paciente de forma exacta la ulceración, lo que dificulta poder analizar de manera más precisa su contribución al pronóstico.

## 5.9 Número de mitosis

Respecto al número de mitosis presentes en el estudio del tumor primario de nuestros pacientes, el problema ya comentado con el índice de Breslow se ve empeorado, ya que en este caso los valores extremos lo son aún más, desvirtuando los resultados y dificultando la obtención de conclusiones. Además, hasta que en el año 2010 se incluye en la séptima edición de la AJCC, en múltiples centros no se registraba de forma sistemática este dato. Por lo tanto, hay mucha variabilidad en su recogida, probablemente infraestimando los casos sin mitosis respecto a los que las tenían y eran más evidentes (y que por tanto se consignaban en el informe patológico).

En el 43,76% de los casos no está disponible el dato del número de mitosis, bien porque no se identificó o bien porque no se registró en el correspondiente informe. 232 de los 256 casos de los que no existe información respecto a esta variable son anteriores al año 2011. En nuestra serie la media de mitosis observada es de 3,56, con una desviación estándar de 3,27 lo que refleja la magnitud del problema de la dispersión. Desestimando los 30 valores superiores (aquellos con más de 8 mitosis por campo, menos de un 10% de la serie) la media resultante es de 2,80 y la desviación de 2,18, que aun siendo alta nos permite una idea más aproximada. De forma clara el grupo predominante es aquel en donde no se objetivan mitosis, con el 20,23% de los pacientes. Le siguen los tumores con 3 mitosis (15,1%), los de 4 mitosis (13,11%), los de 1 mitosis (12,25%) y los de 2 mitosis (8,6%).

La explicación a esta aparente disparidad probablemente se deba a la mayor dificultad que representa el diagnóstico de un número muy bajo de mitosis. Dado que con frecuencia la tasa mitótica es baja, ocurre que ser capaz de encontrar la mitosis puede estar más relacionado con el azar, incluso para patólogos experimentados. De hecho, algunos autores han criticado el método empleado, por considerarlo poco útil en la práctica<sup>223,224</sup>. Weyers incluso acusa a los resultados obtenidos de ser más pseudocientíficos<sup>225</sup> que científicos y que su incorporación a la clasificación de la AJCC, dado que las estadísticas están basadas en ese parámetro, carece de validez.

Las series más grandes como los estudios MSLT-I y MSLT-II o el DeCOG-ST no incluyen este dato ni siquiera en los apéndices al estudio. Este problema es suficientemente importante como para que se hayan buscado diferentes tipos de

soluciones incluyendo la posibilidad de utilizar un software de detección automatizada para favorecer la fiabilidad<sup>226</sup>. Sin embargo, un trabajo reciente donde Tejera<sup>227</sup> utiliza el número de mitosis en sentido inverso: con sus datos, en los melanomas estadio Ib, la tasa de mitosis igual o menor a uno se asocia claramente a una menor afectación del ganglio centinela, siendo esta cero en los pacientes que además tienen regresión. Por ello concluyen la baja utilidad del ganglio centinela en pacientes con baja tasa mitótica y melanoma de espesor fino, aunque poniendo el límite en 2 o más mitosis y no en 1, que es como se recomienda actualmente en la estadificación del TNM de la AJCC<sup>148</sup>.

Por todo ello es un parámetro difícil de comparar con otros estudios y cuya validez es dudosa, siendo necesario tomar con cautela cualquier resultado derivado del mismo.

## 5.10 Cirugía del tumor primario

Normalmente se deja esperar un plazo de entre 4 y 8 semanas tras la realización de la extirpación del tumor primario y la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

La hipótesis inicial para justificar este tiempo de demora partía del concepto de difusión de células a través de los conductos linfáticos. La espera permitiría que las células en tránsito al ganglio hubieran llegado después de la extirpación del primario y así se podrían evitar tanto falsos negativos de la técnica como posibles metástasis en tránsito (por el bloqueo linfático postbiopsia).

Pero en ocasiones el melanoma es diagnosticado por medio de biopsia (tipo punch o incisional) en aquellas localizaciones en donde su extirpación es compleja y puede requerir colgajos amplios o injertos para su reconstrucción, como en algunas zonas de la cara, planta del pie,...En estos casos se suele plantear la cirugía del primario de forma simultánea a la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Este planteamiento tiene la ventaja de evitarle una intervención al paciente y disminuir el riesgo de no drenaje o drenaje alterado que pueden producir en ocasiones las grandes cirugías de reconstrucción.

En nuestra serie hay 40 pacientes a los que se ha realizado la cirugía del tumor primario de forma síncrona con la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. En ellos, la tasa de afectación del ganglio centinela es del 22,5% mientras que en aquellos pacientes sometidos al procedimiento en dos tiempos es de 20,9%, sin que exista diferencia significativa entre ellos.

No existe hasta la fecha ningún trabajo que haya realizado una comparación de este abordaje, de intervenciones simultáneas sobre el primario y el ganglio centinela, respecto del abordaje secuencial, por lo que no hay evidencia directa respecto a esta cuestión.

Lo más similar para apoyarnos sería ver si existen diferencias en el resultado en función del tiempo transcurrido entre la extirpación de la lesión y la realización de la biopsia del ganglio centinela. Existen tres trabajos recientes que analizan a los pacientes sometidos a biopsia selectiva del ganglio centinela y los dividen por subgrupos en función del tiempo entre la extirpación del primario y la realización de la biopsia del ganglio centinela. En el trabajo de Tejera<sup>228</sup> no se advierte que haya un empeoramiento en la evolución de los pacientes sometidos a la biopsia selectiva de ganglio centinela de forma tardía. De hecho, en sus resultados se observa un empeoramiento del pronóstico en aquellos pacientes con ganglios centinela negativos en los que se ha realizado de forma temprana, algo que los autores justifican por la interrupción de la reacción inmunológica del ganglio centinela desencadenada por la extirpación del primario. Los trabajos de Parret<sup>229</sup> (que analiza la realización en menos de 40 días respecto de más de 40 días), Nelson<sup>230</sup> (que divide en más o menos de 30 días) y de Oude Ouphis<sup>231</sup> (que separa entre menos de 43 y más de 43 días) no encuentran diferencias significativas en cuanto a la tasa o el tiempo de recidivas ni en la supervivencia entre ambos grupos.

Indirectamente por tanto podríamos concluir que parece que la cirugía de extirpación del primario simultánea a la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela es un procedimiento válido.

## 5.11 Localización y número de ganglios identificados

En nuestra serie los pacientes con una única región de drenaje representan el 73,7%, mientras que en el 21,25% existieron dos regiones distintas y en el 5,05% restante tres o más regiones. Al estudiarlo por localización del primario se advierten claras diferencias: mientras que en las extremidades el 90,56% sólo tienen una región de drenaje, en la cabeza y el cuello desciende al 73,8% y en tronco al 55,3%. Las subdivisiones de estas regiones muestran porcentajes similares.

Esta diferencia en el número de regiones por localización está recogida en otros estudios que utilizan radiotrazador para localizar el ganglio centinela, con porcentajes de regiones múltiples del 31% en el tronco comparado con el 7% en las extremidades<sup>232</sup>. El uso aislado de colorante no se recomienda por la dificultad para ser capaz de distinguir en estos pacientes con múltiples regiones de drenaje a cuál dirigirse.

No existe, por otra parte, ningún método para “priorizar” en la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela entre las múltiples regiones de drenaje. Dado que todos los ganglios son considerados centinelas por igual, la indicación actual es la extirpación de todos ellos aunque sea realizando un abordaje para cada región.

En nuestra serie, el número de ganglios centinelas identificados por medio de gammagrafía preoperatoriamente es de 2,45 de media, con una desviación estándar de 1,32.

## 5.12 Numero de ganglios extirpados

El análisis de nuestros resultados objetiva que de media se extirparon 2,06 ganglios por paciente, con una desviación típica de 1,1 ganglios. No existe en la literatura un consenso sobre si existe un mínimo número de ganglios a extirpar con la intención de disminuir al máximo la tasa de falsos negativos, si bien es cierto que a mayor número de ganglios extirpados, menor sería la tasa de falsos negativos. El hecho de que la mayor extirpación de ganglios linfáticos también haga aumentar la morbilidad y que la tasa de falsos negativos no se haya podido ligar a la supervivencia, hace más difícil aceptar un abordaje de mayor agresividad<sup>233</sup>.



### 5.13 Ganglios centinela positivos

En la serie global, hay 123 pacientes con ganglio centinela positivo, lo que implica una tasa de positividad del 21,03%. Este porcentaje global se puede ver lógicamente influido por el tipo de pacientes incluidos, ya que a mayor cantidad de melanomas de espesor fino, menor será la tasa global de ganglios afectados.

Este resultado en otras series se muestra en la siguiente tabla, confirmando la variabilidad en los resultados:

	Nº Pacientes	Tasa GC +
Martínez <sup>207</sup>	50	28%
Serrano <sup>208</sup>	458	18,77%
Tejera <sup>234</sup>	787	20,83

La relación entre la positividad del ganglio centinela y los diferentes factores de riesgo se explora más adelante en forma de análisis univariante y multivariante.

### 5.14 Metástasis de menos de 2 mm

La denominación para referirse a metástasis ganglionares de pequeño tamaño no está aceptada globalmente. Dado que micrometástasis es toda aquella metástasis no detectada clínicamente sino al realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela, según la AJCC, no hay un término para poder aplicarlo a las metástasis de pequeño tamaño. Se las ha llamado micro-micrometástasis o simplemente micrometástasis de pequeño tamaño.

Tampoco hay una aceptación clara del concepto. Actualmente, se recomienda denominar de igual forma a cualquier cantidad de enfermedad que se detecte en el ganglio centinela, pues cualquier cantidad se asocia a mal pronóstico respecto a no tenerla. Pero también es cierto que la carga tumoral del ganglio influye en el pronóstico, pudiendo plantearse clasificaciones que nos permitan establecer diferentes criterios pronósticos o justificaciones de tratamiento. Actualmente este dato

sobre la carga tumoral del ganglio no se incluye en la clasificación de la AJCC aunque hay evidencia suficiente como para que se deba registrar<sup>235</sup>.

Respecto al tamaño a considerar, se han incluido a las menores de 2 mm de diámetro, por similitud con el cáncer de mama. Otros autores, sin embargo, han propuesto el uso de 1 mm de diámetro como límite<sup>236</sup> o de <1 mm y 3 mm<sup>237</sup>, sin que exista ninguna explicación biológica para escoger uno u otro ya que se trata de una variable continua.

En nuestra serie, el 45,54% de los pacientes estarían incluidos en esta clasificación. De nuevo la comparación con otras series está comprometido por los diferentes criterios a la hora de denominarlas, existiendo en la literatura una amplia variabilidad:

	Número de pacientes	% Micrometástasis <0,2 mm
Francischetto <sup>238</sup>	103	53%
Van der Ploeg <sup>239</sup>	1539	71%
Baehner <sup>240</sup>	63	49,2%
Leiter <sup>200</sup>	473	84,9%

## 5.15 Ganglios secundarios

En nuestra serie se localizaron ganglios secundarios en algo más del 56% de los pacientes (333) y se extirparon en 138 casos (41,4% de los que tenían ganglios identificados). Los resultados de positividad para metástasis de estos ganglios son muy bajos, 6 casos que corresponden sólo a un 4,35% del total de extirpados y apenas al 1% de la serie. En ninguno de los casos en los que el ganglio secundario fue positivo el ganglio centinela fue negativo, de manera que no cambió la indicación de linfadenectomía aunque sí la estadificación (al pasar de un ganglio afecto a dos ganglios afectados en los seis casos) en cinco pacientes, el 0,85% de la serie.

En general la mayoría de los ganglios secundarios extirpados lo fueron en los primeros años de la serie. A medida que la técnica se refinaba y con la experiencia acumulada, se disminuyó el número de ganglios secundarios extirpados. Si bien es cierto que una mayor representación ganglionar ajusta de mejor manera la estadificación, nuestros resultados confirman su escasa rentabilidad. Se han estudiado un total de 187 ganglios, obteniéndose sólo 6 positivos (2 de ellos por inmunohistoquímica), implicando una gran cantidad de trabajo por parte del Servicio de Anatomía Patológica, y una mayor morbilidad para los pacientes para un rendimiento global muy bajo, ligeramente por encima del 3%.

Cierto es que, en ocasiones, la extirpación de ganglios secundarios es no intencional: por proximidad con un ganglio centinela, por mala técnica en la identificación intraoperatoria,... Una vez extirpado, aun siendo identificado como no centinela es razonable remitirlo para su procesamiento por parte del Servicio de Anatomía Patológica. Pero la intención debe de ser disminuir al máximo su número dado su escaso valor aportado.

## 5.16 Ganglios aberrantes

En el 8,2% de los pacientes de nuestra muestra, 47 enfermos, se encontraron drenajes a ganglios localizados fuera de las zonas anatómicas clásicas. Es cierto que en nuestro caso no se han considerado como tales regiones que otros autores<sup>241</sup> sí que consideran “no comunes” como puede ser el hueco poplíteo, la región epitroclear, la parótida y el cuello posterior y considerando como regiones válidas la axila, la ingle, la fosa supraclavicular y el cuello anterior. En caso de añadir estas regiones a las aberrantes, el número de pacientes con ganglios aberrantes aumenta importantemente, siendo 78 pacientes, lo que equivale a un 13,33% del total de la serie.

En ninguno de los 47 casos de pacientes con ganglios aberrantes este fue el único ganglio centinela localizado; en seis de los casos fue positivo para metástasis y en todos ellos el otro ganglio centinela también fue positivo, de manera que el ganglio aberrante no cambiaría el estado del paciente (afectación regional), aunque sí su estadificación (pasarían de N1A a N2A en el TNM de la AJCC el 1% de la

muestra total). Si se incluyen a los 78 pacientes con la definición más amplia de localización aberrante, en 18 pacientes (23,07%) el ganglio centinela fue positivo para metástasis. De ellos, solo en dos casos fue positivo el ganglio aberrante y ningún otro. El primero fue un melanoma de talón del pie izquierdo con un ganglio centinela positivo en el hueso poplíteo y otro en la ingle que fue negativo. Se le sometió a linfadenectomía del hueso poplíteo, sin encontrar otros ganglios afectados pero sí infiltración de la grasa por melanoma. El segundo caso fue un melanoma localizado en la cara con drenaje exclusivo a la parótida, con extirpación de un ganglio positivo. Se realizó linfadenectomía de la parótida y del cuello, con afectación de 5 de los 45 ganglios extirpados.

Bajo este criterio de aberrante, la modificación en la estadificación afectaría a un total de 18 pacientes, el 3% del total de la serie: 2 pacientes que pasarían de N0 a N1A (y ambos de hecho a N2A después de la linfadenectomía) y 16 pacientes que pasarían de N1A a N2A (y a su vez cuatro de ellos a N3 tras realizarse la linfadenectomía).

## 5.17 Linfadenectomías por ganglio centinela positivo

En nuestra serie, se han realizado un total de 110 linfadenectomías en los 123 pacientes con ganglios centinela positivos para metástasis, algo más del 89% de los casos. No en todos los casos de ganglio centinela positivo se han intervenido los pacientes, por diferentes motivos como edad avanzada o comorbilidad, negativa del paciente o muy baja carga tumoral del ganglio afecto. De las 110 linfadenectomías realizadas, sólo 17 tenían algún otro ganglio afecto además de los identificados en la biopsia selectiva del ganglio centinela, lo que implica un cambio en la estadificación del 15,45% de los pacientes.

La tasa de positividad de ganglios no centinela en otras series es heterogénea, de forma similar a otras variables ya revisadas. En la siguiente tabla se pueden ver algunas de ellas:

	Pacientes con GC+ sometidos a linfadenectomía	Tasa de linfadenectomías positivas
Serrano <sup>208</sup>	75	20%
Van der Ploeg <sup>187</sup>	1009	21%
Namikawa <sup>242</sup>	149	38,26%
Sabel <sup>243</sup>	221	15%
Ghaferi <sup>244</sup>	429	16,55%

Sin embargo, si se valoran por separado las linfadenectomías realizadas por ganglio centinela positivo pero con micrometástasis < 2 mm, los datos cambian bastante. En los 49 pacientes a los que se hizo linfadenectomía de 56 casos posibles (micrometástasis de < 2 mm), solo 2 tuvieron otros ganglios afectados, lo que implica un porcentaje del 4.08%. Si se realiza el estudio inverso, de los 67 casos con metástasis en ganglio centinela mayores de 2 mm, se completaron 61 linfadenectomías (91%). De estas 67, 15 tuvieron otros ganglios no centinelas positivos, lo que implica un porcentaje del 22,39%. Este dato claramente apunta a una mayor utilidad de la linfadenectomía en caso de metástasis de mayor tamaño, al menos teniendo en cuenta la posibilidad de encontrar otros ganglios afectados.

Esta diferencia se ha comprobado por otros autores, si bien no hay un consenso sobre cuál es la mejor manera de caracterizar la afectación metastásica del ganglio centinela. Además del criterio de foco de mayor tamaño, como está planteado en esta tesis, revisando la bibliografía se objetiva que se han utilizado otros criterios que buscan identificar parámetros del ganglio centinela (o de éste y el tumor primario) que permitan pronosticar la afectación de otros ganglios no centinela. De esta manera se podría plantear la exclusión de la linfadenectomía en algunos de los pacientes por

su esperable baja rentabilidad. Los más destacados de entre los publicados son los siguientes:

- Criterios de Rotterdam<sup>245</sup>: subclasifican la afectación en función del tamaño máximo de <0,1mm (que concluyen son “falsos positivos biológicos”), 0,1-1 mm y > 1 mm.
- Clasificación de Starz<sup>246</sup>: basada en la profundidad de penetración del tumor dentro del ganglio, con tres divisiones (s1 para <0.3 mm, s2 para 0,3-1 mm y s3 para > 1 mm de profundidad)
- Clasificación de Dewar<sup>247</sup>: según la localización del depósito tumoral dentro del ganglio en solo subcapsular, solo parénquima, subcapsular y parénquima, afectación multifocal o afectación extensa de una amplia porción del ganglio centinela.
- Sistema de puntuación de Hannover<sup>248</sup>: combina tres criterios que son la dimensión mayor del mayor depósito tumoral, la profundidad de penetración del tumor en el ganglio y la afectación de la capsula.
- N-SNORE (*Non-Sentinel Node Risk Score*)<sup>249</sup>: escala que incluye el sexo, la regresión, la proporción de ganglios extirpados afectados por melanoma, el tamaño mayor del depósito y la invasión periganglionar.
- Criterios combinados de Rotterdam-Dewar<sup>187</sup>
- Puntuación Tamaño-Ulceración<sup>250</sup> del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center donde se otorga un punto a la presencia de ulceración en el tumor primario y otro punto si el depósito tumoral en el ganglio es mayor de 2 mm.
- Escala de Riesgo del Hospital de la Universidad de Alberta<sup>251</sup>: otorga un punto por edad mayor de 55 años y un punto por metástasis en ganglio centinela total > 5 mm (si hubiera más de un foco se suma el tamaño de cada uno de ellos).

En el año 2013 Nagaraja<sup>236</sup> realiza un metaanálisis de 54 estudios con diferentes métodos y propone la realización de un nuevo modelo, incluyendo las 9 variables que serían predictivas de afectación de otros ganglios no centinelas (ulceración, satelitosis, neurotropismo, > 1 ganglio centinela positivo, Starz 3, invasión

linfovascular, localización extensa en el ganglio, metástasis > 2 mm, extensión extracapsular y afectación capsular) y las 3 variables que se asociarían a no afectación ganglionar (criterio de Rotterdam <0,1 mm, Starz 1 y localización subcapsular). Debido a la falta de estandarización por parte de los patólogos, muchos de estos datos no se recogen o se hace de forma distinta, lo que dificulta enormemente el estudio de los mismos.

Utilizando la puntuación Tamaño-Ulceración aplicada a nuestros pacientes, se obtendrían los siguientes resultados:

Puntuación Tamaño-Ulceración	Casos	Linfadenectomía positiva
0	29	1 / 3,45%
1	39	7 / 17,95%
2	26	8 / 30,77%
Sin datos	16	1 / 6,25%

Con nuestros datos, el uso de la puntuación Tamaño-Ulceración para la toma de decisiones parece ser similar en porcentaje al que tendríamos en el caso de utilizar solo el criterio de tamaño (en cuyo caso el resultado era de un 4,08% de linfadenectomías positivas).

La dificultad principal estriba en que todos los métodos presentan fallos, si bien es verdad que en pequeñas cuantías. El uso de estas escalas puede ser útil para ayudar en la toma de decisiones respecto de a qué pacientes ofrecerle la linfadenectomía.

## 5.18 Análisis univariante y regresión logística de variables relacionadas con ganglio centinela positivo

Dentro del estudio de las variables del paciente o del tumor primario que pudieran estar relacionadas con el ganglio centinela, se ha escogido hacer un estudio univariante y además una regresión logística para aumentar la robustez de la significación estadística.

La edad en nuestro estudio ha tenido significación estadística en el análisis univariante (con una ligera disminución en la edad media a favor del ganglio centinela positivo) pero no en la regresión logística. Si bien es cierto que en algunos trabajos se han objetivado diferencias a favor de una mayor frecuencia de afectación ganglionar en edades más jóvenes<sup>252,253</sup>, en otros trabajos no se ha encontrado esa relación<sup>254,206,208</sup>. De manera aparentemente contradictoria, si bien la edad más joven podría predisponer a la afectación del ganglio centinela, los pacientes de más edad tienen peor pronóstico ligado al melanoma. No hay una clara explicación a este fenómeno, salvo que exista una verdadera disfunción linfática asociada a la edad, como postula Conway<sup>255</sup> o que el comportamiento biológico de los melanomas en los pacientes de mayor edad facilite la diseminación hematológica (o por la mayor edad de los pacientes, dificulte la defensa contra ella).

El sexo de los pacientes no ha resultado una variable significativamente asociada a la existencia de metástasis en el ganglio centinela ni en el análisis univariante ni en la regresión logística. De forma similar a la edad, en algunos trabajos se define una mayor frecuencia de positividad del ganglio centinela en varones respecto de mujeres<sup>252,256,257,258</sup>, en otros no se ha podido establecer claramente esa relación<sup>259,254,253</sup>. Como ya se había comentado previamente, las diferentes tasas de incidencia de la enfermedad en función de la raza, exposición solar, fototipo y país pueden también favorecer la heterogeneidad de estos resultados.

La lateralidad del tumor primario no tiene significación estadística en nuestro análisis univariante. Tampoco existe ninguna explicación racional para pensar que debiera de existir una diferencia en la tasa de afectación metastásica del ganglio centinela en función de la lateralidad, ni se ha comprobado en otros estudios que existiera la misma. Si bien la incidencia del melanoma puede ser distinta, algo que



estaría quizás más relacionado con los patrones de exposición solar, no parece que esto influya de forma decisiva en otras características del melanoma incluyendo a afectación ganglionar.

La localización del melanoma primario en la piel, como ya se ha comentado previamente, presenta una incidencia de melanomas desigual en las distintas regiones del cuerpo, existiendo además una distinción en función del sexo y de la edad al diagnóstico. Al analizar la localización, al igual que con la lateralidad, tampoco se obtuvo significación estadística en el análisis univariante.

Debido a que las fronteras anatómicas no son absolutas y a la escasez de casos en algunas regiones, se optó por realizar un agrupamiento de los casos en tres grupos de mayor entidad: la cabeza y el cuello, el tronco y las extremidades. La afectación del ganglio centinela en estas agrupaciones sí mostro diferencias, con una tasas de afectación a nivel de la cabeza y el cuello de 9,5%, en el tronco del 23,6% y en las extremidades del 21,9% siendo significativas estas diferencias en el análisis univariante ( $p < 0,001$ ). En la regresión logística se mantuvo esta significación, con una *odds ratio* para afectación metastásica del ganglio centinela de 2,953 para melanomas del tronco y de 2,682 para melanomas de extremidades respecto a los de la cabeza y el cuello.

Estos resultados son algo contradictorios. La localización en el tronco se asocia a peor pronóstico<sup>258</sup> y al menos otras dos series españolas han tenido unos resultados similares (con un *odds ratio* de 1,8 para el tronco y 1,3 para las extremidades)<sup>208,206</sup>. Pero, en general, los melanomas de la cabeza y el cuello tienden a tener peor pronóstico, en especial los del cuero cabelludo y el cuello<sup>194,260</sup>, aunque en nuestra serie no existe una diferencia significativa entre las distintas regiones y la supervivencia global o libre de enfermedad. La menor afectación ganglionar también se ha visto refrendada en otros estudios (en la revisión publicada por Roy la tasa de afectación media es del 15,9%<sup>261</sup>) junto con unas tasas de no detección y de falsos negativos algo mayores, probablemente explicadas por la mayor cantidad de regiones de drenaje y su mayor complejidad técnica. La explicación podría ser similar a la esgrimida respecto de los pacientes de mayor edad (que tienden además a tener una mayor incidencia de melanomas en la cabeza y el cuello): alguna característica de los mismos los hace más propensos a la diseminación hematológica o a que esta sea más

temprana. Esto justificaría que tuvieran peor pronóstico aun teniendo menor tasa de afectación ganglionar.

No existe relación estadísticamente significativa entre el número de regiones de drenaje y la positividad de la biopsia del ganglio centinela en el análisis univariante, por lo que no se ha incluido en la regresión logística. El tener más o menos regiones de drenaje en la gammagrafía está relacionado con la localización anatómica del tumor pero no parece estar relacionado con una mayor o menor afectación del ganglio centinela. Pero dado que el ganglio centinela afecto en los casos de más de una región puede estar en cualquiera de ellas, sí implica una mayor morbilidad para el paciente el conseguir el mismo resultado que en pacientes con una única región de drenaje. Por ello no hay criterio para no hacer la biopsia en ninguna de ellas aunque sean múltiples.

En el análisis de la relación entre el tipo histológico de melanoma y la afectación del ganglio centinela, nuestros datos no demuestran que exista una significación estadística en el análisis multivariante. Debido a la mayor dispersión de los datos (sobre todo por el grupo indeterminado) y observando que los porcentajes de afectación del ganglio centinela eran bastante dispares en los diferentes tipos, probamos a hacer una agrupación. Esta se hizo realizando cuatro grupos en función de su tasa de afectación del ganglio centinela: MAL y MN (alrededor del 25%), MES (algo menos del 20%), LMM y otros (con afectación en torno al 10%) y un grupo de indeterminados (con un 21%; al tratarse de un grupo apenas descrito en la literatura pero con un porcentaje importante en nuestra serie, se prefirió no aumentar la confusión añadiéndolo) Al hacer el análisis univariante, tampoco alcanzó significación.

Ante el comportamiento de estos grupos de tipo histológicos, se decidió incluirlos en la regresión logística y en ella se encontró que el comportamiento de uno de los grupos, el de MAL/MN sí que tenía una probabilidad mayor de presentar ganglio centinela afecto, con una *odds ratio* de 3,27 con una  $p > 0,033$ .

Este comportamiento puede, sin embargo, no ser debido a las características intrínsecas del subtipo histológico, sino a otros detalles asociados. En general, el melanoma nodular y el melanoma acral lentiginoso tienden a ser identificados cuando ya tienen un mayor espesor de Breslow y de nivel de Clark por su mayor o más veloz

crecimiento en fase vertical<sup>262</sup>. También en algún estudio se ha identificado mayor tasa de ulceración en los melanomas nodulares<sup>263</sup>, lo que se sumaría a los potenciales factores de confusión. Por ello, aunque en alguna otra serie también hay un número mayor de casos de ganglio centinela afecto en el melanoma nodular<sup>208</sup>, los datos derivados de la valoración aislada del subtipo histológico tienen probablemente escaso valor; deben siempre correlacionarse con los demás parámetros asociados como espesor de Breslow, nivel de Clark, ulceración,...

El espesor de Breslow, sin embargo, sí que obtiene significación estadística tanto en el análisis univariante como en la regresión logística. A mayor índice de Breslow, mayor tasa de afectación de ganglio centinela por metástasis de melanoma. Esta observación es la habitual y de hecho se suele considerar este índice el principal factor predictor de afectación del ganglio centinela y el parámetro por el que habitualmente se indica la cirugía<sup>264, 107,148,150</sup>.

El análisis de este parámetro arroja algunas dudas puesto que, de cara a la realización del mismo, no todos los grupos utilizan los mismos puntos de corte. Si bien es cierto que hay consenso en su utilidad, el uso de diferentes evaluaciones dificulta la comparación de resultados entre series o su recopilación para metaanálisis. En nuestro estudio lo hemos estudiado como una variable continua y el *odds ratio* resultante es de 1,289 con una significación menor de 0,001.

La variable de nivel de Clark en el análisis de nuestra muestra ha demostrado significación estadística tanto en el análisis univariante como en la regresión logística, donde encontramos un *odds ratio* de 2,288 con una significación <0,001. En la tabla de resultados se puede observar que existe una clara diferencia en la afectación del ganglio centinela, que aumenta conformen vamos aumentando el nivel de Clark, progresando desde un 5,5% en el nivel II a un 15,5% en el nivel III, un 29,6% en el nivel IV y un 44,4% en el nivel V.

Si bien con esta variable no hay problema en cuanto a su categorización, el inconveniente habitual suele ser la menor fiabilidad de la misma dada la elevada variabilidad interobservador. Quizás este hecho junto con que en la mayor parte de las series su correlación con el resultado de la afectación del ganglio centinela es controvertida<sup>252,253,254,257,265</sup> y habitualmente menor que el índice de Breslow ha llevado a su desaparición en la estadificación de la AJCC<sup>150</sup>.

En nuestro análisis, sin embargo, la asociación entre el nivel de Clark y la afectación del ganglio centinela es lo suficientemente buena como para seguir considerándolo un factor importante e incorporarlo al análisis multivariante para comprobar su independencia.

Habitualmente la ulceración se considera, junto con el espesor de Breslow, una variable crítica en relación al melanoma maligno cutáneo. En nuestra serie, tanto en el análisis univariante como en la regresión logística el resultado ha demostrado la existencia de un riesgo mayor de afectación del ganglio centinela en los pacientes con tumores con ulceración. La *odds ratio* resultante es de 2,475 con una  $p < 0,001$ . Dado que cerca de una sexta parte de los pacientes recogidos para este estudio no tienen datos al respecto de la ulceración del tumor primario este dato debe ser interpretado con cautela.

Aunque es cierto que en la mayor parte de las series la ulceración es un factor que se asocia a la mayor afectación del ganglio centinela<sup>206,208, 259</sup>, no permite, sin embargo, sustituir al índice de Breslow en cuanto a la mejor indicación para la realización de la técnica. Quizás se deba al hecho de que el primero es una variable continua, que permite establecer distintos puntos de corte, mientras que la ulceración está recogida en casi todos los trabajos de forma categórica (existencia o ausencia de ulceración).

Recientes trabajos que han indagado algo más en la ulceración apoyan el clasificarla basándose en dos parámetros diferenciados: la extensión de la misma y el tipo de ulceración. En nuestro centro no se realizan dichas distinciones, pero puede que en el futuro deban ser implementadas como parte del estudio histológico estándar de las piezas de melanoma maligno cutáneo.

Respecto a la extensión de la misma, Hout<sup>143</sup> plantea dos tipos de ulceración que definen diferentes situaciones pronósticas: la ulceración excesiva (>5 mm o >70% de la superficie del tumor) y la moderada o mínima (<5 mm o <70% de la superficie), teniendo la primera un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes. Al menos otro estudio ha demostrado igualmente el peor pronóstico de los pacientes con ulceración excesiva<sup>266</sup>. En relación al tipo de ulceración, la relación con el pronóstico no está tan clara. Se han descrito dos tipos: la infiltrativa, en donde es el crecimiento infiltrativo del tumor el que erosiona la epidermis, y la atenuada.

El número de mitosis también ha obtenido significación estadística tanto en el análisis univariante como en la regresión logística. La *odds ratio* resultante es de 1,114 con una significación de 0,002. Esta variable también parece asociarse en la mayor parte de las series con una mayor tasa de afectación del ganglio centinela<sup>145,252,253</sup>. Sin embargo, aparecen dos dudas respecto a su utilidad. La primera, como ya se ha comentado previamente, es la dificultad de estandarización de su detección y por ello la menor fiabilidad de la información obtenida de dicha variable<sup>223,224,225</sup>. La segunda duda, que se describe más adelante en el análisis multivariante, es la posibilidad de que esté muy relacionada con otras variables (principalmente el espesor de Breslow) y esto dificulte su utilidad en los modelos predictivos como variable independiente.

En nuestro análisis sobre la relación de variables de tumor con el ganglio centinela y dado que se disponía del dato de la cirugía sobre el tumor primario, se decidió incorporarlo al análisis. Como categorías se dividieron los pacientes en tres grupos: pacientes a los que se realizaba una ampliación de márgenes de la resección previa, pudiendo ser clasificados como con tumor residual o sin tumores residual y aquellos en los que la biopsia selectiva de ganglio centinela se realizaba simultáneamente a la extirpación del tumor primario. Estos últimos habitualmente son tumores que, por su extensión o por su localización (que obligaría a una reconstrucción compleja o a una extirpación amplia que dificultaría el marcaje y detección del ganglio centinela), son diagnosticados mediante punch o biopsia incisional. Para evitar una intervención extra se suele plantear hacer la extirpación del tumor y la biopsia del ganglio centinela en la misma cirugía. Si bien esta es una actitud extendida, ningún estudio la ha valorado en detalle.

Tanto en el análisis univariante como en la regresión logística parece existir una relación a favor de ganglio centinela afecto con la existencia de tumor residual en la ampliación de márgenes. Si bien la cirugía del primario síncrona parecería que aporta algún riesgo mayor, la diferencia es muy poca y no es significativa desde el punto de vista estadístico. Esta variable, aunque se suele registrar en las bases de datos y comentarse en los estudios, no se compara con el resultado del ganglio centinela. No se ha encontrado ningún otro estudio en donde se haya realizado este análisis y así poder comparar los resultados. Siendo la muestra pequeña, la

representatividad de este hallazgo es dudosa pero es un detalle a tener en consideración.

Una posible explicación sería la interrupción del tumor primario en la cirugía inicial. Es complicado saber cuántas de las ampliaciones de márgenes con tumor residual lo son por resecciones técnicamente inadecuadas y cuántas por enfermedad con satelitosis o con diseminación no cohesionada (y por tanto más difícilmente evitables). Insistir en una extirpación previa adecuada, con un margen de 1-2 mm, incluyendo el espesor total hasta el plano graso (o más en profundidad en caso de sospecha elevada de melanoma) probablemente disminuiría este número.

Por otra parte, la relación desde el punto de vista inmunológico entre el ganglio centinela y el melanoma está actualmente en estudio. Tal y como sostiene Grotz<sup>267</sup>, el melanoma debe de producir un cierto bloqueo inmunológico en los ganglios linfáticos regionales que impiden una respuesta inmune contra el tumor. Extirpar el primario por completo y darle un tiempo al ganglio centinela para desarrollar la respuesta inmune adecuada antes de extirparlo parecería, por tanto, un paso lógico. Su utilidad sería mayor que el simple control locorregional e información sobre pronóstico. En cambio, extirpar sólo parcialmente el tumor puede que no limitara la actividad inmunosupresora y a cambio sí estimulara el crecimiento (por fenómenos de estimulación asociados a la cicatrización), favoreciendo un menor pronóstico. Siendo esto una línea de investigación sobre una hipótesis no contrastada, favorecería igualmente el potenciar una primera cirugía radical sobre el tumor y una segunda cirugía sobre el ganglio centinela. Nuestros resultados, sin embargo, tampoco la apoyan por completo, dado el pequeño aumento no significativo de la afectación del GC en los casos de cirugía del tumor primario síncrono, que puede estar justificado por otros factores relacionados (Breslow, ulceración,...).

El análisis del número de ganglios localizados previamente y extirpados quirúrgicamente durante la biopsia se ha centrado en los ganglios centinela en si y no en los ganglios secundarios. Observando nuestros resultados, la tasa de detección y extirpación de ganglios secundarios y los resultados de anatomía patológica no parecen justificar ningún papel de los mismos en cuanto a pronóstico o tratamiento. Cuando se estudia en el análisis univariante la relación entre ganglio centinela afecto

y número de ganglios, ya sean localizados en la gammagrafía previa o extirpados en la cirugía, se observa que no existe significación estadística.

Se puede intentar forzar un aumento en la detección de ganglios y en su extirpación, realizando SPECT-TC a todos los pacientes y añadiendo marcaje con colorante. Pero dado que no hay una relación estadísticamente significativa no parece que esa estrategia aporte ningún beneficio en cuanto a la estadificación de los pacientes.

La relación entre la positividad del ganglio centinela y la presencia o no de drenaje aberrante es ligeramente superior (25,5% frente a 20,6%) pero no presenta significación estadística en el análisis univariante por lo que tampoco se le ha realizado el estudio de regresión logística. En los trabajos donde se ha analizado de forma específica el drenaje aberrante se observa una incidencia variable de los mismos (como ya se comentó previamente, también relacionado con la definición de aberrante) de entre un 3 y un 10%<sup>268</sup>. Pero la justificación de su biopsia se realiza desde el punto de vista de su tasa de afectación, que resulta ser similar a la de los ganglios centinelas de localizaciones anatómicas convencionales, entre un 14 y un 21%<sup>269,270,114</sup>. En la serie del *Sunbelt Melanoma Trial* se observó que en aquellos casos en los que existen ganglios centinelas afectados, en un 85% de ellos es el único lugar de metástasis ganglionar<sup>114</sup> (pero usando la definición más amplia de aberrantes tal y como se comentó previamente). En nuestro caso, usando esa misma definición tendríamos un 11% de afectación exclusiva (2 de 18 casos), lo cual no alcanza para generar una clara significación estadística aunque sí para recomendar su estudio.

## 5.19 Análisis multivariante de variables relacionadas con ganglio centinela positivo

El análisis multivariante trata de establecer las posibles interferencias entre las variables estudiadas que presentan una relación estadísticamente significativa con el resultado, en este caso la afectación metastásica del ganglio centinela.

Inicialmente se incluyeron en el análisis todas las variables que habían demostrado significación en el estudio univariante: localización agrupada, tipo histológico agrupado, índice de Breslow, nivel de Clark, ulceración, número de mitosis

y cirugía del tumor primario. Quedaron por tanto excluidas algunas variables (como sexo o edad) que han resultado estar relacionadas en otras series pero no en la nuestra. Pero los resultados obtenidos fueron muy pobres.

En el segundo intento se decidió no incluir dentro del análisis el número de mitosis. Si bien es cierto que presentaba significación en el análisis univariante, la gran cantidad de casos sin información lastraban enormemente las posibilidades del modelo y hacían que todas las variables perdieran significación. En la primera tabla se puede observar este fenómeno, que motivó que no se incluyera esta variable en el análisis multivariante. Si bien es cierto que la variable ulceración también tenía pérdidas, el hecho de que su asociación con el pronóstico sea más constante en otras series y que la cantidad de pacientes perdidos era menor hizo que se la mantuviera en el mismo. Al realizarlo, los resultados que se muestran encuentran que, en relación con tener un ganglio centinela positivo, permanecen como variables significativas en el análisis multivariante un total de tres: el espesor de Breslow, el nivel de Clark y la localización agrupada. Casi significativo es la extirpación del primario (con más riesgo en los casos con enfermedad residual y extirpación sincrona del primario) y no significativa la presencia de ulceración.

Estas variables son recogidas en la mayor parte de los análisis multivariantes que intentan buscar variables, ya sean del paciente o del melanoma maligno, que sean predictoras del ganglio centinela positivo. En el modelo predictivo usado y publicado por el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York, como ya se expuso en la introducción, se utilizan como variables la edad, el espesor del melanoma, el nivel de Clark, la localización del tumor primario y la presencia de ulceración. El artículo donde se publican los resultados<sup>192</sup> fue validado posteriormente por otras tres publicaciones<sup>271,272</sup>, la primera de ellas española<sup>273</sup>. Siendo publicaciones de autores independientes y con poblaciones diversas (la inicial estadounidense, las otras series italiana, irlandesa y española) parece que su consistencia es elevada. Sin embargo, en otras series publicadas en diferentes momentos, algunos o casi todos los factores potencialmente predictores que se incluyen en este análisis no alcanzan significación estadística en el análisis multivariante.



En la siguiente tabla se muestran las series internacionales más importantes:

	Breslow	Clark	Ulceración	Otros
Gershenwald 1999 <sup>105</sup>	+		+	
Wagner 2000 <sup>274</sup>	+		+	
McMasters 2001 <sup>259</sup>	+	+	+	Edad joven
Rousseau 2003 <sup>275</sup>	+		+	Edad joven. Localización axial
Sondak 2004 <sup>252</sup>	+			Índice mitótico. Edad joven
Van Akkooi 2005 <sup>276</sup>	+		+	
Satzger 2008 <sup>216</sup>	+		+	
Testori 2009 <sup>277</sup>	+			Regresión (factor protector)
Ellis 2010 <sup>278</sup>	+		+	Miembros superiores

Se comprueba que el espesor de Breslow es el más constante de los parámetros. Esa es la justificación que lleva a la mayor parte de autores y guías a considerar la profundidad de Breslow como principal factor de cara a la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. La ulceración también es un factor frecuentemente relacionado y de hecho se utiliza para justificar la biopsia selectiva en casos de melanomas de espesor fino. En nuestro caso, dado que no se recogía de forma sistemática la ulceración hasta la mitad de la serie, puede que haya un sesgo en los resultados de la anatomía patológica (comunicándose la existencia de la misma pero no su ausencia, anotando el detalle en aquellos tumores con peor aspecto histológico pero no en los mejores,...) que impidan que tenga significación en el análisis multivariante.

El nivel de Clark, relacionado en nuestra serie con una mayor frecuencia de afectación por metástasis del ganglio centinela a medida que aumenta el nivel, no aparece en muchos de los trabajos listados. Puede explicarse porque realmente no deja de ser otra medición de profundidad de la lesión, como el espesor de Breslow,

pero de forma cualitativa en lugar de cuantitativa. Es por tanto razonable que exista entre ellas cierta similitud y que pueda hacer que estadísticamente no se comporten de forma independiente, sino que sean variables ligadas (donde el aumento de una se correlaciona tan linealmente con el aumento de otra que no se consideran interdependientes).

En la mayor parte de las series más antiguas ocurre como en la nuestra y no se registraba el número de mitosis. Es cierto que trabajos más recientes que analizan este dato de forma específica encuentran correlación con la afectación ganglionar por metástasis y por ello su inclusión en el TNM en la 7ª edición<sup>150</sup>. Pero nosotros, al tener tanta ausencia de datos, no podíamos incluir en nuestro análisis multivariante sin desvirtuarlo demasiado. El hecho de que en la 8ª edición del TNM de la AJCC<sup>148</sup> se haya retirado el número de mitosis (aunque se recomienda su recuento para el desarrollo de herramientas clínicas) en cierto modo favorece nuestro planteamiento. Por otra parte, no queda claro hasta qué punto el número de mitosis es un dato por completo independiente y no ligado a otros (como el índice de Breslow) y por tanto su papel definitivo aún no está establecido.

Haciendo referencia a otras series de nuestro país, en el trabajo de Mahiques<sup>206</sup> sólo permanece de forma significativa la ulceración y en el de Serrano<sup>208</sup> son el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración y número de ganglios.

## 5.20 Supervivencia libre de enfermedad y global

El seguimiento de la cohorte de 585 pacientes es de 75,6 meses de media. Hay tres pacientes sin seguimiento desde la cirugía, que pertenecían a centros de otra Comunidad Autónoma de donde se les remitió y que luego no volvieron a nuestro centro ni se pudo evaluarlos al ser de principios de la serie y no tener medio de contacto válido.

Se han encontrado 113 recidivas en los 582 pacientes seguidos, un 19,4%. Esta cifra está lógicamente muy influida por la composición de la cohorte de cara a compararla con otras existentes en la literatura: una mayor o menor cantidad de melanomas de espesor fino o grueso pueden variar sensiblemente estos datos. El otro punto que puede alterar el comportamiento de esta cifra es el tiempo de seguimiento, también muy variable en los distintos estudios.

En el MSLT-II<sup>201</sup> la tasa de recidiva fue de un 14% en 43 meses de seguimiento y, sin embargo, en el estudio DECOG<sup>200</sup> fue del 29% en 35 meses, ambos períodos mucho más cortos que el que presentamos en nuestro estudio. En una serie de nuestro país<sup>206</sup> con un menor número de casos, la tasa de recidiva fue del 25% tras 112 meses de seguimiento.

Probablemente nuestra población tenga unas características algo mejores desde el punto de vista del riesgo de recidiva, aunque es difícil de poder ajustar. La mayor parte de los factores de riesgo en el melanoma se relacionan con la supervivencia, no con la tasa de recidiva, por lo que es un dato que falta en muchos estudios y del cual no hay una evidencia contundente. En general, se acepta que el espesor de Breslow, la ulceración, la satelitosis y el número de mitosis son los factores más relacionados con la recidiva tanto local como a distancia, aunque puede haber otros que también tengan un cierto papel.

Comparando estos factores en nuestra serie respecto de las mencionadas, sin incluir la satelitosis puesto que es un dato que no está recogido en nuestra serie de casos:

	Ramón y Cajal	MSLT-II	DeCOG	Mahiques
Seguimiento		43	35	112
Recidiva	19,4%	14%	29%	25%
Breslow	2,38	2,75	2,4	No disponible
Ulceración	25%	37%	39%	29%
Nº mitosis	3,56	No disponible	No disponible	No disponible

Parece que nuestros datos hablan de unas variables relacionadas algo mejores lo que pudiera justificar asimismo una recidiva algo menor, teniendo en cuenta que en dos de ellos el seguimiento no llega a los cuatro años y sabiendo que existen recidivas más tardías.

Se podría argumentar que en una época con escasa terapia de rescate útil para el melanoma, una recidiva indefectiblemente llevaría asociado al fallecimiento

en breve plazo. Pero no es así, dado que existen bastantes pacientes con recidivas controlables (locorreccionales principalmente) con sobrevividas muy prolongadas.

En el tiempo de seguimiento de la cohorte han fallecido 78 pacientes, lo que supone un 13,4% del total. De manera similar al tiempo libre de recidiva, es complejo comparar con otras series. En el MSLT-II<sup>201</sup> la tasa de fallecimiento fue del 14% en tres años, en el DeCOG<sup>200</sup> fue del 16,7% en algo menos de tres años y en la serie de Mahiques<sup>206</sup> del 25% con un seguimiento de 10 años.

### 5.20.1 Supervivencia en función de las variables del paciente y del tumor primario

Una de las premisas de las que parte la realización de esta tesis doctoral es la capacidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela para estadificar adecuadamente a los pacientes con melanoma maligno. En los grandes estudios al respecto se ha confirmado como el principal factor pronóstico en el melanoma, por delante de las demás variables<sup>200,201</sup>.

El análisis univariante de los datos de nuestra serie refleja que las variables que significativamente se asocian al tiempo libre de enfermedad son: la edad, el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, el número de mitosis, el subtipo histológico agrupado, la cirugía del primario y la afectación del ganglio centinela. Dentro de estos datos, el que presenta una *odds ratio* mayor es la afectación del ganglio centinela con un 4,462 que aún aumenta más si observamos de forma independiente en los ganglios con metástasis de mayor tamaño (OR 6,562).

Si analizamos respecto a la supervivencia global, cambia un poco. Se mantienen las mismas variables pero se añade el sexo, con una mejor supervivencia en mujeres respecto de los varones. También se modifican la *odds ratio* de las variables, dejando de ser significativos el subgrupo de melanomas indeterminados y el subgrupo de resección sincrona del primario. El principal factor sigue siendo la afectación del ganglio centinela, con una *odds ratio* de 5,711, que aumenta aún más si se analiza aparte el ganglio centinela con metástasis > 2mm, donde la *odds ratio* aumenta hasta el 8,285.

Si observamos los resultados del estudio multivariante, la situación cambia más ya que algunas variables dejan de tener significación estadística. En la supervivencia libre de enfermedad se mantienen la edad, el espesor de Breslow (que se ha agrupado en categorías coincidentes con el TNM actual), la ulceración, la existencia de enfermedad persistente en la ampliación de márgenes y la positividad del ganglio centinela, siendo peor cuando comparamos la presencia de metástasis de mayor tamaño. En la supervivencia global se mantienen las mismas variables, aunque con una diferente *odds ratio*. Estos resultados son coincidentes con la mayor parte de las series, donde los principales factores de riesgo son la afectación del ganglio centinela y el espesor de Breslow como demuestra su uso de forma prioritario para la clasificación TNM<sup>148</sup>.

La edad habitualmente también aparece como un factor de riesgo independiente respecto del pronóstico, aunque con un comportamiento sorprendente. Ya se ha descrito en apartados previos cómo la edad se asocia a una menor tasa de afectación del ganglio centinela en la literatura (aunque no en nuestra serie) y sin embargo se asocia a peor supervivencia libre de enfermedad y global en los pacientes con melanoma cutáneo<sup>187</sup>. En nuestra serie la *odds ratio* es de 1,019 para la supervivencia libre de enfermedad y de 1,027 para la supervivencia global. Esto puede parecer poco, pero dado que está referenciada a un aumento de una unidad (en este caso un año), el cálculo de supervivencia entre dos casos con iguales parámetros pero con 30 años de diferencia implicaría un 57% más de riesgo de recidiva y un 60% más de riesgo de muerte en el paciente más anciano.

La ulceración se considera en general el segundo factor de peor pronóstico (tras el espesor de Breslow) cuando no se considera el resultado del ganglio centinela<sup>187</sup>. Al incluir éste, su valor de forma independiente es algo menos importante de forma coincidente con los datos obtenidos del análisis de nuestra serie. En ésta, la *odds ratio* tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la global queda por detrás de la afectación ganglionar y del espesor de Breslow.

Con estos resultados parece razonable que nuestro estudio apoya la premisa de que la biopsia del ganglio centinela tiene un importante valor desde el punto de vista pronóstico. Al no existir un grupo de no realización de ganglio centinela, no se puede dar información sobre el valor terapéutico en si mismo del ganglio. Y dado que

en la mayor parte de los casos de ganglio centinela afecto se ha realizado linfadenectomía, tampoco aporta evidencia sobre la utilidad terapéutica de la técnica en la toma de decisiones posteriores.

De forma independiente se incluyen los resultados del análisis de supervivencia libre de enfermedad y global en función de la cirugía realizada sobre el tumor primario (categorizada en ampliación de los márgenes con tumor residual, ampliación de los márgenes sin tumor residual y extirpación sincrona del tumor primario). No era un objetivo de este estudio pero durante el análisis de las variables para ver su relación con la supervivencia, esta variable no sólo mostró significación estadística sino un comportamiento bastante llamativo. En el análisis multivariante mantiene significación para la supervivencia libre de enfermedad la presencia de enfermedad en la ampliación de los márgenes mientras que en la supervivencia global se mantiene la significación de ese grupo (con peor pronóstico) y de la ausencia de tumor en la ampliación (con mejor pronóstico).

En el análisis de Cox-Mantel se verifican diferencias de supervivencia libre de enfermedad y global significativas. Como se puede observar, corroborado además por el análisis de pares, la existencia de tumor residual en la pieza de ampliación de los márgenes asocia una supervivencia libre de enfermedad mucho más baja respecto de las otras dos categorías. La media es de 76,7 meses para los pacientes con tumor residual frente a 144 meses para los pacientes con resección sincrona del primario y 166 meses para los pacientes sin tumor residual. De manera similar, cuando se analizan los datos de supervivencia global, se mantienen las diferencias: 106 meses para el grupo con tumor residual, 149 meses para el grupo de resección sincrona y 179 meses para el grupo sin tumor residual. El análisis por pares confirma que estas diferencias entre grupos son significativas. Las curvas de Kaplan-Meier evidencian claramente el comportamiento de cada subgrupo.

Este hecho no se encuentra descrito en la literatura. Como ya se ha comentado en apartados previos, lo habitual es que transcurra un cierto tiempo entre la realización de la cirugía del primario y la extirpación del ganglio centinela, y Tejera<sup>234</sup> postula en su trabajo que de hecho la reducción de la misma conlleva un peor pronóstico. Si bien otros trabajos no han encontrado esta relación, la posible alteración de la relación inmunitaria del primario con su microambiente pudieran ser

la justificadora de esta clara alteración en la supervivencia. El hecho de que en el análisis univariante de estos subgrupos también exista una mayor proporción de afectación del ganglio centinela, como quedó reflejado y explicado en el apartado anterior, hace más creíbles los resultados.

Teniendo en cuenta el relativamente bajo número de casos, solo 25 en el grupo con tumor primario residual y 40 en el grupo de extirpación sincrónica, la interpretación de estos resultados debe de ser cuidadosa. La escasez de otros trabajos sobre el tema no aporta por tanto elementos clarificadores a la discusión. Serían necesarios otros estudios para evaluar si realmente existe tanta diferencia entre ellos. Insistir en la correcta extirpación del primario, para evitar algunos de los casos con tumor residual que claramente son los que tienen peor pronóstico, es una estrategia sólida. En los pacientes que presenten enfermedad residual habría que considerar realizar vigilancia como en los pacientes de alto riesgo por otros motivos (Breslow >4 mm, ulceración, número elevado de mitosis) e incluso plantearlos en ensayos clínicos de adyuvancia para pacientes de alto riesgo.

Queda la duda de si sería razonable intentar evitar hacer la extirpación del melanoma primario de forma sincrónica con la biopsia selectiva de ganglio centinela. Si bien obliga al paciente a someterse a dos intervenciones, en la mayor parte de los casos sería igualmente factible de realizar a pesar de la realización de extirpaciones amplias<sup>279</sup> o colgajos<sup>280</sup>, aunque algunos autores creen que la alteración del drenaje sí que es suficientemente significativa<sup>281</sup>. En el trabajo de Giudice<sup>282</sup> analizan una serie con 61 casos de resección sincrónica, realizando incluso colgajos, y biopsia de ganglio centinela simultáneo. Encuentran mayor tasa de ganglios centinelas afectados en el grupo de cirugía sincrónica pero no significativo. No encuentran diferencias significativas en cuanto al tiempo hasta la recidiva o a la supervivencia con el grupo tratado en dos tiempos tras un seguimiento medio de 77 meses.

Teniendo en cuenta estos datos no está claramente justificado el indicar la realización de cirugía en dos tiempos pero quizás sería de utilidad intentar realizar una primera extirpación en todos aquellos casos en los que fuera factible. Por una parte, proporciona la información más completa sobre la lesión; mientras que por otra parte, estaríamos evitando el potencial problema encontrado en nuestro análisis.

### 5.20.2 Supervivencia en función de la afectación del ganglio centinela

Para un análisis más pormenorizado de la relación entre la biopsia selectiva del ganglio centinela y los resultados de supervivencia, se realizaron unas pruebas de Mantel-Cox y estimadores de Kaplan-Meier. Claramente se comprueba que existe un empeoramiento en la supervivencia libre de enfermedad, que pasa de 110,29 meses de media cuando el ganglio está afectado a 175,1 meses de media cuando no lo está. La misma diferencia se aprecia en la supervivencia global, donde tras considerar los 78 pacientes fallecidos se objetiva una diferencia de casi 56 meses a favor de los pacientes sin afectación del ganglio centinela (de 120,72 a 176,33). En ninguno de los dos análisis se ha alcanzado la mediana de supervivencia en la cohorte de ganglio negativo, por lo que un seguimiento más prolongado podría encontrar aún mayor diferencia entre estos grupos. La diferencia es significativa en ambos casos usando el análisis de Mantel-Cox y la comparación por parejas como se muestra en el apartado de resultados.

Estos datos son similares a los que se han publicado en otros trabajos, si bien existen diferencias apreciables en función del tiempo de seguimiento (a veces no registrado claramente en los artículos) y el punto de corte que se escoja. Esto sumado a las diferencias en las características de los pacientes en las diferentes series lleva a que se pueda errar al realizar la comparación:

Supervivencia	GC negativo	GC positivo	Seguimiento (meses)
Ramón y Cajal (10 años)	84%	48%	75
Mahiques (5 años) <sup>206</sup>	82%	67%	122
Morton (10 años) <sup>191</sup>	85%	62%	
Ellis (5 años) <sup>278</sup>	92%	73%	
Mandala (5 años) <sup>283</sup>	76%	35%	
Testori (5 años) <sup>277</sup>	71%	50%	54



Lo que queda bien demostrado en todas las series es que existe una importante diferencia, significativa en todas ellas, en la supervivencia a favor de los pacientes con ganglio centinela sin enfermedad.

Existe un potencial problema en análisis de supervivencia global porque las muertes acaecidas en los pacientes que no estén relacionadas con el melanoma (28 de 78 en total, un 35,9%) podrían comportarse como riesgos competitivos. Esto es, los pacientes que han fallecido por otra causa podrían haber fallecido por melanoma de no haber mediado esa causa (18 de los pacientes no habían cumplido cinco años desde la cirugía). De los 28 pacientes, 23 pertenecen al grupo de ganglios centinela negativos, 4 al grupo de linfadenectomía sin otros ganglios afectados y uno al grupo de linfadenectomía con otros ganglios afectados.

La estimación de Kaplan-Meier *per se* no es capaz de incluir los riesgos competitivos y por tanto su uso sin ajustar podría dar unos resultados que sobreestimarán el efecto que pretendemos analizar. Para observar si se podría dar en nuestra muestra, se adjuntan los resultados del uso del programa STATA haciendo una regresión de riesgos competitivos.

Si se valora la gráfica presente en el apartado de resultados de supervivencia en función de la afectación del ganglio centinela, comparando con la escala de riesgo acumulado presente en el eje de la izquierda, se comprueba que no existe apenas diferencia entre las gráficas con o sin incluir las muertes por otra causa como riesgos competitivos. Usamos por tanto las estimaciones de Kaplan-Meier para todas las valoraciones relacionadas con la supervivencia o la supervivencia libre de enfermedad-recidiva ya que no existe diferencia objetivable (no hay riesgos competitivos).

Al revisar nuestros resultados y los publicados en la literatura parece que existen diferencias en el comportamiento de los pacientes en función de la carga tumoral del ganglio centinela. En nuestro análisis de subgrupos se objetiva una clara diferencia cuando se comparan los pacientes con escasa carga tumoral (< de 2 mm) con los de mayor carga tumoral, como se comprueba en las gráficas. La diferencia de supervivencia libre de enfermedad es de 175 meses para los pacientes con ganglio centinela negativo, que se reduce a 135 meses si el ganglio tiene escasa afectación y que empeora aún más, hasta los 77,5 meses, en caso de mayor carga tumoral. De

manera similar ocurre con la supervivencia global: pasa de 176 meses en los casos sin afectación a los 148 meses en los ganglios con escasa enfermedad y a 85 meses en los casos de mayor carga tumoral. Si medimos la supervivencia específica por melanoma, con los mismos subgrupos, encontramos unas cifras similares: 186 meses para el ganglio negativo, 148 para la baja carga tumoral y 94 para los de mayor tamaño de metástasis. Igual que en la comparación previa, el análisis de Mantel-Cox y su comparación por parejas muestra significación estadística para todas las comparaciones.

Este hecho también es conocido y se ha estudiado por otros autores. Si bien es cierto que en muchas series no se describe el tamaño de la afectación, solo si existe la misma o no, en otros trabajos han intentado segmentar a los pacientes y estudiar su comportamiento respecto de la supervivencia. Franscichetto<sup>238</sup> en su publicación encuentra a los tres años una supervivencia del 92% para ganglio centinela negativo, del 100% para las submicrometástasis (<0,2 mm), 64% para micrometástasis (0,2 a 2 mm) y del 53% para macrometástasis (> 2 mm).

Leiter en su estudio DeCOG<sup>200</sup> también valora de forma separada las metástasis en el ganglio centinela dividiendo por tamaño de afectación de >1 mm y las de <1 mm. Observa una *hazard ratio* en la supervivencia libre de enfermedad de 1,85 (pero a mayor tamaño) y en la supervivencia global de 3,46, ambas de forma estadísticamente significativa.

Van der Ploeg<sup>239</sup> realiza un trabajo multicéntrico en donde encuentra diferencias estadísticamente significativas en todas las clasificaciones utilizadas (Rotterdam, Dewar, Clasificación S y Rotterdam-Dewar combinada) para comprobar la relación entre la cantidad de afectación ganglionar y la supervivencia. De sus datos se comprueba que tanto la localización en el ganglio como el tamaño de la misma confieren diferentes características de supervivencia y, por tanto, permiten realizar un ajuste pronóstico más adecuado.

Debido a la heterogeneidad de las poblaciones y a la falta de estandarización del método para medir la afectación ganglionar, la comparación de resultados es compleja. Pero en una situación como la actual, con dudas en la toma de decisiones terapéuticas como la linfadenectomía inmediata o el uso de las diferentes adyuvancias, intentar subsegmentar los grupos de pacientes en función de diferente

pronóstico o riesgo de recidiva es algo ineludible. El estudio más pormenorizado del ganglio centinela positivo y la realización de series prolongadas de seguimiento son la mejor herramienta de la que disponemos por el momento.

### 5.20.3 Supervivencia en función de la afectación de ganglios no centinela

En la clasificación TNM de la AJCC<sup>148</sup>, el tener más de un ganglio linfático afecto por melanoma implica un cambio de estadio (paso de N1 a N2 o incluso N3), lo que claramente se asocia con un peor pronóstico.

Cuando se analiza nuestra muestra, subclasificando a los pacientes en función de la afectación del ganglio centinela y de la existencia de otros ganglios afectados encontramos que la supervivencia libre de enfermedad presenta una enorme diferencia entre ellos. En los pacientes con ganglio centinela negativo, ésta es de 175 meses, frente a 125 en los casos con ganglio centinela positivo pero sin otros ganglios positivos en la linfadenectomía y desciende a 25 meses en los casos con otros ganglios afectados. El análisis arroja una significación estadística  $<0,001$ .

El comportamiento de la supervivencia global es similar, tanto en la que incluye todos los fallecimientos como en el específico por melanoma. En el grupo con ganglio centinela negativo es de 176 meses (186 meses la específica por melanoma), en el grupo de ganglio centinela positivo sin otros ganglios afectados es de 136 meses (143 meses la específica por melanoma) y en el grupo de ganglio centinela positivo con otros ganglios afectados es de 41 meses (45 meses la específica por melanoma).

Estos datos son concordantes con la literatura y la propia clasificación de TNM, donde a mayor afectación ganglionar, mayor índice de recidiva, más temprana es ésta y menor la supervivencia<sup>235</sup>. Nuestra serie tiene un seguimiento más prolongado y por tanto los resultados son más llamativos, existiendo una gran diferencia en la supervivencia dentro de los pacientes con afectación ganglionar exclusiva del ganglio centinela o de más ganglios en la zona.

Como ya se ha discutido previamente, no era el objetivo de este estudio analizar la conveniencia o no de realizar linfadenectomía tras el resultado del ganglio centinela positivo, por carecer de un grupo control fiable con el que comparar. Si bien otros trabajos recientes no han conseguido demostrar un beneficio terapéutico directo

de esta intervención<sup>200,201</sup> es ciertamente innegable su valor desde el punto de vista pronóstico. Justificar una intervención quirúrgica, con morbilidad reconocida y de no poca importancia, para mejorar la estadificación de un 15-20% de los pacientes parece excesivo. Pero como selector de a qué pacientes se van a ofrecer los nuevos tratamientos de adyuvancia sí podría tener utilidad.

Las clasificaciones de la afectación del ganglio centinela, como ya se comentó previamente, no sólo tienen influencia en el pronóstico, sino que aportan información sobre el riesgo de afectación de otros ganglios linfáticos regionales. Su uso puede favorecer el planteamiento de linfadenectomía en aquellos pacientes donde se presente un riesgo mayor de encontrar otros ganglios afectados.

Por otra parte, no hay consenso respecto de si los resultados de mejoría en la supervivencia encontrados en los ensayos de adyuvancia más recientes pueden estar parcialmente influidos por la realización de la linfadenectomía de forma inmediata (condición imprescindible en los mismos) o si la cirugía no aporta nada desde el punto de vista terapéutico. De igual forma, la ausencia de cambio de estadio que se conseguiría en el 15-20% de los pacientes al realizar la linfadenectomía puede empañar la comparación de resultados, que claramente son mejores con el tratamiento en los estadios IIIB y IIIC respecto del IIIA.

## 6. Resumen

## Introducción

La biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma maligno cutáneo fue introducida en el año 1991 y en poco tiempo se extendió su uso como punto intermedio entre la linfadenectomía profiláctica, que no aportaba supervivencia a los pacientes, y la observación clínica, permitiendo detectar metástasis ganglionares en situación preclínica. El objetivo es disminuir los efectos secundarios asociados a la linfadenectomía en todos aquellos casos donde no parecía probable que se estuviera obteniendo un beneficio significativo en la supervivencia o en el control local de la enfermedad.

Aunque su uso actualmente está estandarizado en todo el mundo, siguen existiendo dudas alrededor de la técnica respecto de su utilidad pronóstica (en comparación con otros datos obtenidos del paciente y del estudio del tumor primario), su utilidad terapéutica en si misma y su utilidad para decidir respecto de la realización de linfadenectomía regional en caso de detectarse enfermedad en el ganglio centinela.

El objetivo primario de esta tesis doctoral es estudiar la relación existente en los pacientes con melanoma maligno de origen cutáneo entre los resultados de la biopsia selectiva del ganglio centinela y su pronóstico, medido como supervivencia tras el procedimiento y supervivencia libre de enfermedad.

Dentro de los objetivos secundarios de esta tesis doctoral se incluyen:

- Analizar los pacientes con drenajes múltiples y drenajes aberrantes, con la intención de conocer si éstos tienen valor como marcador de riesgo. Analizar aquellos enfermos que han tenido más de una región de drenaje y aquellos que han tenido algún ganglio aberrante para ver si ese hecho, por sí mismo, influye de alguna manera en su evolución. También estudiar en cuántos de ellos la actitud hubiera cambiado de no haber hecho linfoescintigrafía previa y ver en cuántos la enfermedad ganglionar ha aparecido específicamente en los ganglios aberrantes o en territorios no esperados.

- Analizar el significado de las metástasis de pequeño tamaño de melanoma en el ganglio centinela y si su correlación con el pronóstico es igual a la de la metástasis de mayor tamaño.

- Analizar los resultados de la linfadenectomía tras ganglio centinela positivo y su posible valor desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

- Analizar si la utilidad pronóstica del ganglio centinela es la misma en los distintos subgrupos de riesgo (edad, localización, tipo histológico, Breslow, Clark, ulceración del tumor primario, número de mitosis,...).

## Material y métodos

En este trabajo se han utilizado los datos recogidos en una base de datos de forma prospectiva, aunque el análisis sea retrospectivo, donde se incluyen todos los pacientes con melanoma maligno cutáneo a los que se ha realizado biopsia selectiva del ganglio centinela entre los años 1999 y 2017 por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media y su desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

En términos generales, la comparación entre grupos de datos cualitativos se ha realizado usando el test de la Chi Cuadrado o el test exacto de Fisher. Los datos cuantitativos se han comparado usando el test de la t-Student o el test de la U de Mann-Whitney para datos ordinales.

Se han ajustado modelos de regresión logística binaria (Univariados y Multivariados) para detectar factores asociados al resultado del ganglio centinela positivo y el grado de asociación de los mismos mediante la estimación de sus correspondientes OR y sus intervalos de valorar la capacidad predictiva del mismo.

Se ha usado el método de Kaplan-Meier para estimar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. La comparación de curvas de supervivencia según diferentes factores se ha realizado mediante el test *Log-Rank*. Se han ajustado modelos de Cox para estimar el riesgo asociado para diferentes variables y factores con el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, mediante la estimación de los *Hazard Ratios* y su intervalo de confianza del 95%. Se han estimado los valores crudos, mediante modelos univariados (no ajustados) como los valores ajustados por otros factores de riesgo

(modelo multivariante). Se ha usado el índice de Harrel (*c-index*) para analizar la capacidad predictiva de los diferentes modelos multivariantes resultantes.

Todas las pruebas estadísticas se considerarán bilaterales y como valores significativos, aquellos con resultados de p inferiores 0,05.

## Resultados

En los 585 pacientes incluidos en el estudio, la edad media fue de 55,90 años ( $\pm 15,94$ ), siendo el sexo del paciente mujer en el 52% de los casos. El 38,2% de los tumores primarios estaban localizados en el lado derecho del cuerpo, el 46,84% en el izquierdo y el 15,04% en la línea media. La localización en la cabeza y cuello fue del 12,65% (siendo más frecuentes en la cara), en el tronco del 42,05% (siendo mayoritarios los de la espalda) y en las extremidades del 45,30% (siendo cerca del doble en la extremidad inferior respecto de la superior).

Según el tipo histológico del tumor primario, el 56,41% fueron melanomas de extensión superficial, el 21,53% melanomas nodulares, el 7,18% indeterminado, el 5,81% melanomas acrales lentiginosos y el 3,42% lentigos maligno melanomas. El índice de Breslow fue de 2,38 ( $\pm 2,25$ ), la ulceración estaba presente en el 25,71% de los casos y el número de mitosis fue de 3,56 ( $\pm 3,27$ ) aunque en cerca de la mitad de los casos este dato estaba ausente. Por niveles de Clark, el 6% eran nivel II, el 52% eran nivel III, el 34,7% nivel IV y el 3,1% nivel V. En 545 de los casos se realizó ampliación de márgenes de forma simultánea (presentando sólo un 4,6% tumor residual) y en los demás casos se realizó la biopsia del ganglio centinela de forma sincrona a la extirpación del primario.

El número de ganglios centinela localizados preoperatoriamente fue de 2,45 ( $\pm 1,32$ ) y el número de ganglios extirpados fue de 2,06 ( $\pm 1,1$ ). En 8 pacientes no se detectó preoperatoriamente ni en el quirófano ningún ganglio centinela. Un total de 123 pacientes (21,31%) tuvieron al menos un ganglio positivo, siendo el 45,52% de los depósitos tumorales inferiores a 2 mm de tamaño. En el 56,9% de los pacientes se identificaron ganglios centinelas secundarios, extirpándose alguno en el 26,6% del total. Solo en 6 de los 138 pacientes, alguno de estos ganglios secundarios fue positivo. En 47 casos se detectó y extirpó un ganglio centinela aberrante y en 6 de ellos fue positivo para malignidad.



De los 123 pacientes con ganglios centinela positivos se realizaron 110 linfadenectomías (49 en casos con metástasis menor de 2 mm), encontrándose otros ganglios afectados en 17 casos, el 15,45% (2 en aquellos con metástasis menor de 2 mm, el 4,08%).

En el análisis univariante entre los factores del paciente o del tumor primario y el resultado de ganglio centinela afecto, resultaron estadísticamente significativos la edad, la localización agrupada del primario, el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, el número de mitosis y la cirugía del primario (ampliación con o sin tumor o extirpación sincrona del primario). En la regresión logística resultaron significativos la edad, la localización agrupada, el subtipo histológico (melanoma acral lentiginoso/melanoma nodular), el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, el número de mitosis y la existencia de tumor residual en la ampliación de márgenes. En el análisis multivariante, excluyendo el número de mitosis por la alta cantidad de pacientes perdidos, obtuvieron significación el espesor de Breslow, el nivel de Clark y la localización agrupada.

El seguimiento medio fue de 75,6 meses. De los 582 pacientes con seguimiento, 113 han tenido recidiva de su enfermedad y 78 pacientes han fallecido. La supervivencia global es de 174,7 meses (163-181) y la supervivencia libre de enfermedad de 161, 8 meses (155-169). En el análisis univariante respecto de la supervivencia libre de enfermedad, se asocian de forma significativa con la misma la edad, el espesor de Breslow, el nivel de Clark, el número de mitosis, la ulceración, el subtipo histológico, la cirugía del primario y el estado del ganglio centinela (independientemente del tamaño de la metástasis). En el análisis multivariante persisten la edad, el espesor de Breslow, la ulceración, la cirugía del primario y el estado del ganglio centinela. Respecto de la supervivencia global, los resultados significativos son los mismos, salvo que en el análisis univariante también fue significativo el sexo del paciente.

La supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglio centinela negativo fue de 175,1 meses (168-182) frente a los 110,28 meses (92-128) en los pacientes con ganglio centinela positivo. La supervivencia global en pacientes con ganglio centinela negativo fue de 176,33 meses (170-183) frente a 120,72 meses (103-138) en los pacientes con ganglio afecto. Al segmentar en dos grupos los

pacientes con ganglio centinela positivo según si la afectación es mayor o menor de 2 mm, se obtienen una supervivencia libre de enfermedad de 135,15 meses (109-161) y una supervivencia global de 148,66 meses (124-173) en el grupo de menor tamaño comparado con los 77,46 meses (57-98) de supervivencia libre de enfermedad y los 85,86 meses (67-105) de supervivencia global del grupo con metástasis de mayor tamaño.

Comparando la cirugía del primario, la supervivencia libre de enfermedad y la global fueron respectivamente de 76,7 meses y 106 meses para los pacientes con tumor residual en la ampliación, de 144 meses y 149 meses para los pacientes con resección sincrona del primario y de 166 meses y 179 meses para los pacientes con ampliación de márgenes sin tumor residual.

La supervivencia libre de enfermedad de pacientes con ganglio centinela positivo y linfadenectomía sin otros ganglios afectos es de 125,07 meses (105-145) y la global es de 136,34 meses (117-156) y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con linfadenectomía con otros ganglios afectos fue de 25,34 meses (11-40), siendo la global de 41,18 meses (21-61). La tasa de fallecimiento global fue del 13,4%.

## Discusión

Los resultados de nuestra serie son esencialmente similares a los publicados previamente, con la dificultad de comparar series de distinta composición en cuanto a los factores a analizar, debidos principalmente a la diferente incidencia y patrones de afectación por melanoma en el mundo.

Respecto a la edad, nuestra serie tiene una cifra algo inferior y en la proporción por sexos es ligeramente superior el femenino, en línea con otras series de nuestro país y diferente a las del mundo anglosajón. Sobre la lateralidad hay pocos estudios con los que comparar y respecto a la localización anatómica, la distribución de nuestra serie (con preponderancia de los casos ubicados en la espalda y miembros inferiores) es similar a lo publicado en nuestro país, igual que la mayor frecuencia de aparición en la espalda en los varones y en los miembros inferiores en las mujeres. El análisis en función del tipo histológico revela la conocida mayor frecuencia del melanoma de extensión superficial seguido del melanoma nodular; sin embargo, en nuestra serie

hay un alto porcentaje de melanomas de tipo indeterminado y una menor proporción de melanomas acrales lentiginosos. Si se estudia el tipo histológico comparado con la localización, los resultados también son similares a los publicados en otras series. El espesor de Breslow presenta una media similar a otras publicados aunque con una dispersión mayor, lo que probablemente está condicionado por la inclusión de más melanomas de espesor fino o grueso (aunque la mayor parte son de espesor intermedio). El nivel de Clark presenta resultados similares.

Sobre la ulceración, la serie cuenta con el problema de la ausencia de información en 95 de los 585 pacientes, siendo la mayor parte de ellos realizados antes del año 2002, que fue cuando se incluyó en el TNM. Está presente en el 25% de los pacientes, siendo muy variable en la literatura donde oscila entre el 18 y el 39%, sin que exista una clara explicación para esta divergencia. En el número de mitosis la falta de información es aún mayor, no habiendo datos de casi el 44% de los pacientes. La mayor parte de las grandes series no reflejan este dato y actualmente su valor está en discusión, principalmente por la dificultad de identificación en tasas muy bajas.

No se han encontrado diferencias en la tasa de ganglio centinela afecto en función de la cirugía del primario, por lo que parecería que este procedimiento es válido tanto combinado con la ampliación de márgenes como cuando se realiza síncrono a la extirpación del primario.

No hay una cifra clara sobre el número de localizaciones o el número de ganglios centinela identificados o extirpados, por lo que no es factible la comparación. Sin embargo, la tasa de afectación del ganglio centinela en nuestros pacientes es del 21%, en línea con lo publicado en otras series de nuestro país. Siendo similares los demás datos de factores de riesgo implicados en tener un ganglio centinela positivo, este es el resultado esperable, aunque lógicamente puede haber gran variación con otras series que incluyeran pacientes con distinta frecuencia de estos factores de riesgo.

Se dividen los pacientes en función de la afectación del ganglio centinela utilizando como punto de corte el tamaño de 2 mm. Este es un punto controvertido puesto que no hay evidencia que justifique de forma contundente el uso de este y no de otro. El resultado en nuestros pacientes de 45% está en el límite inferior del amplio

intervalo de las series que publican resultados con este mismo punto de corte (49 a 85%). La variabilidad en la composición de esta serie es la que probablemente justifica estas diferencias pero revela por tanto un hecho importante a la hora de poder establecer comparaciones de supervivencia, que está claramente influida por este dato.

La afectación por metástasis de ganglios secundarios sólo modificó la estadificación en el 0,85% de los pacientes por lo que parece recomendable evitar su biopsia. Los resultados son ligeramente mejores en el caso de ganglios aberrantes, modificando la estadificación en el 3% de los pacientes y por tanto justificando su estudio siempre que no condicione un riesgo excesivo para el paciente.

La utilidad de la linfadenectomía para detectar y extirpar otros ganglios afectos distinto del centinela fue del 15,45% en nuestra serie, siendo entre el 15 y el 21% en la mayor parte de las series. Sin embargo, al utilizar el criterio de afectación ganglionar de 2 mm, el porcentaje cambia al 22% en los mayores de 2 mm y el 4% en los menores. Esta diferencia, publicada por otros autores, hace más difícilmente justificable la realización de linfadenectomías inmediatas en este segundo grupo, máxime a la luz de recientes trabajos que niegan el aumento de supervivencia de la linfadenectomía inmediata en los casos de ganglio centinela positivo.

Respecto a las variables relacionadas con el ganglio centinela positivo, se realizó un análisis multivariante de aquellas significativas en el análisis univariante (tras excluir el número de mitosis por la falta de información), reflejando que respecto de nuestros datos solo son significativas el espesor de Breslow, el nivel de Clark y la localización del tumor primario agrupada (para salvar el problema del bajo número de casos en algunas localizaciones). Estos resultados concuerdan con la mayor parte de las series, salvo la ausencia de significación en la ulceración. La falta de datos en un porcentaje amplio de nuestros pacientes es la que probablemente justifica este resultado, junto con un posible sesgo de comunicación (se incluiría más frecuentemente la existencia de esta, al ser más llamativa que su ausencia).

La recidiva de la enfermedad en nuestra serie es ligeramente inferior al 20%, aunque este dato es complejo de comparar con otras series, dado que el estudio se suele centrar en la supervivencia global y que las diferencias en cuanto a factores de riesgo y tiempo de seguimiento pueden artefactar mucho el resultado. Respecto a la

supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, los resultados del análisis univariante son similares (salvo que el sexo parece influir en la global nada más) y es en el análisis multivariante donde se encuentran las asociaciones más habitualmente señaladas en la literatura: la edad, el espesor de Breslow (que se ha agrupado en categorías coincidentes con el TNM actual), la ulceración, la existencia de enfermedad persistente en la ampliación de márgenes y la positividad del ganglio centinela, siendo peor cuando comparamos la presencia de metástasis de mayor tamaño. Por orden de importancia coincide que la afectación del ganglio centinela es la que más claramente se asocia con el pronóstico, seguido del espesor de Breslow y la existencia de ulceración. Esta misma premisa es la que guía actualmente la clasificación TNM de la AJCC en melanoma, lo que justifica que se realice la biopsia selectiva de ganglio centinela por ser su información pronóstica la de mayor valor. Dado que en la serie no hay un grupo control al que no se le haya realizado biopsia selectiva de ganglio centinela ni hay suficiente cantidad de pacientes con ganglio centinela positivo a los que no se haya realizado linfadenectomía, no se pueden extraer conclusiones respecto de la utilidad terapéutica de la técnica.

Los datos respecto a la muy diferente supervivencia de los pacientes con tumor residual en la ampliación deben ser interpretados con cautela, dado su bajo número y los posibles factores de confusión no analizados. Pero obligan al menos a tenerlo en cuenta de cara al potencial peor pronóstico de estos pacientes, máxime teniendo en cuenta que esta información no se suele proporcionar y no existe evidencia publicada en la literatura a este respecto.

El análisis de la serie revela la gran diferencia en supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar, algo que se repite en todos los estudios consultados, aunque con diferencias en los valores que pueden justificarse por las diferentes composiciones de las muestras de pacientes y el tiempo de seguimiento. Esta diferencia se acentúa cuando subdividimos a los pacientes en función del tamaño de la afectación ganglionar, sin que exista lamentablemente un estándar con el que hacer la comparación dados los múltiples puntos de corte y su arbitrariedad. Igualmente, la afectación de otros ganglios no centinela implica un sustancial empeoramiento del pronóstico, aunque los trabajos más recientes no avalen la realización de linfadenectomía inmediata de cara a mejorar la supervivencia. Existen muchas dudas actualmente respecto del mejor tratamiento de estos pacientes con

ganglio positivo, aunque probablemente sea razonable no realizar linfadenectomías en aquellos con baja carga tumoral ganglionar y se deba plantear en aquellos con mayor carga y probabilidad de recibir tratamiento adyuvante.

## Introduction

Selective sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma was introduced in 1991 and soon became widely used as an intermediate point between prophylactic lymphadenectomy, which did not provide survival to patients, and clinical observation, allowing for the detection of lymph node metastases in a preclinical situation. The objective is to reduce the side effects associated with lymphadenectomy in all those cases where it did not seem probable that a significant benefit was being obtained in overall survival or local control of the disease.

Although its use is currently standardized throughout the world, there are still doubts about the technique with respect to its prognostic usefulness (in comparison with other data obtained from the patient and the study of the primary tumor), its therapeutic usefulness in itself and its usefulness in deciding whether to perform regional lymphadenectomy if disease is detected in the sentinel lymph node.

The primary objective of this doctoral thesis is to study the relationship existing in patients with cutaneous malignant melanoma between the results of the selective sentinel node biopsy and its prognosis, measured as survival after the procedure and disease-free survival.

Within the secondary objectives of this doctoral thesis are included:

- To analyze patients with multiple drains and aberrant drains, with the intention of knowing if these have value as a risk marker. To analyze those patients who have had more than one drainage region and those who have had an aberrant ganglion in order to see if this fact, by itself, influences their evolution in some way. Also to study in how many of them the attitude would have changed if they had not done previous lymphoscintigraphy and to see in how many the nodal disease has appeared specifically in the aberrant nodes or in unexpected territories.

- Analyze the significance of melanoma low-size metastases in the sentinel node and whether their correlation with prognosis is equal to that of the largest metastasis.

- Analyze the results of lymphadenectomy after positive sentinel node and its possible prognostic and therapeutic value.

- Analyze whether the prognostic utility of the sentinel lymph node is the same in the different risk subgroups (age, location, histological type, Breslow, Clark, ulceration of the primary tumor, number of mitoses,...).

## Material and Methods

In this work we have used the data collected prospectively in a database, although the analysis is retrospective, which includes all patients with cutaneous malignant melanoma who have undergone selective sentinel lymph node biopsy between 1999 and 2017 by the Department of General Surgery and Digestive System of the Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Qualitative data are described in the form of absolute frequencies and percentages and quantitative data by means of means and their standard deviation, median, minimum and maximum.

In general terms, the comparison between groups of qualitative data has been carried out using the Chi Square test or Fisher's exact test. Quantitative data were compared using the t-Student test or the Mann-Whitney U test for ordinal data.

Binary logistic regression models (Univariate and Multivariate) have been adjusted to detect factors associated with the positive sentinel node result and their degree of association by estimating their corresponding OR and 95% confidence intervals. The area under the curve of the final model has been estimated to assess its predictive capacity.

The Kaplan-Meier method has been used to estimate disease-free survival time and overall survival. Comparison of survival curves according to different factors was performed using the Log-Rank test. Cox models have been adjusted to estimate the associated risk for different variables and factors with disease-free survival time and overall survival, by estimating the Hazard Ratios and their 95% confidence interval. Crude values were estimated using univariate (unadjusted) models as well as values adjusted for other risk factors (multivariate model). The Harrel index (c-index) has been used to analyze the predictive capacity of the different resulting multivariate models.

All statistical tests will be considered bilateral and those with results of p lower than 0.05 will be considered as significant values.



## Results

In the 585 patients included in the study, the mean age was 55.90 years ( $\pm 15.94$ ), the sex of the patient being female in 52% of cases. 38.2% of primary tumors were located on the right side of the body, 46.84% on the left and 15.04% on the midline. The location in the head and neck was 12.65% (being more frequent in the face), in the trunk 42.05% (being the majority in the back) and in the extremities 45.30% (being nearly double in the lower limb with respect to the upper).

According to the histological type of the primary tumor, 56.41% were superficial extension melanomas, 21.53% were nodular melanomas, 7.18% were indeterminate, 5.81% were acral lentiginous melanomas and 3.42% were malignant lentigo melanomas. The Breslow index was 2.38 ( $\pm 2.25$ ), ulceration was present in 25.71% of cases and the number of mitoses was 3.56 ( $\pm 3.27$ ) although in about half of the cases this figure was absent. By Clark's levels, 6% were level II, 52% were level III, 34.7% level IV and 3.1% level V. In 545 of the cases the margins were widened simultaneously (presenting only 4.6% residual tumour) and in the other cases the biopsy of the sentinel lymph node was performed synchronously with the removal of the primary lymph node.

The number of preoperatively located sentinel nodes was 2.45 ( $\pm 1.32$ ) and the number of nodes removed was 2.06 ( $\pm 1.1$ ). In 8 patients, no sentinel lymph nodes were detected preoperatively or in the operating room. A total of 123 patients (21.31%) had at least one positive node, with 45.52% of tumour deposits less than 2 mm in size. Secondary sentinel nodes were identified in 56.9% of patients, and 26.6% of the total were removed. In only 6 of the 138 patients were any of these secondary lymph nodes positive. In 47 cases, an aberrant sentinel node was detected and removed, and in 6 of them it was positive for malignancy.

Of the 123 patients with positive sentinel nodes, 110 lymphadenectomies were performed (49 in cases with metastases less than 2 mm), and other affected nodes were found in 17 cases, 15.45% (2 in those with metastases less than 2 mm, 4.08%).

In the univariate analysis between the factors of the patient or the primary tumor and the result of the affected sentinel node, the age, the grouped location of

the primary, the Breslow thickness, the Clark level, the ulceration, the number of mitosis and the primary surgery (wide excision with or without residual tumor or synchronous removal of the primary) were statistically significant. Significant logistic regression was age, grouped location, histological subtype (lentiginous acral melanoma/nodular melanoma), Breslow thickness, Clark's level, ulceration, number of mitoses and the existence of residual tumor in margin widening. In multivariate analysis, excluding the number of mitoses due to the high number of patients lost, Breslow's thickness, Clark's level and clustered location were significant.

The mean follow-up was 75.6 months. Of the 582 patients with follow-up, 113 have had recurrence of their disease and 78 patients have died. Overall survival is 174.7 months (163-181) and disease-free survival is 161.8 months (155-169). In the univariate analysis regarding disease-free survival, age, Breslow thickness, Clark's level, number of mitoses, ulceration, histological subtype, primary surgery and sentinel node status (regardless of metastasis size) are significantly associated with the same. In multivariate analysis, age, Breslow thickness, ulceration, primary surgery and sentinel node status persist. With respect to overall survival, the significant results are the same, except that in the univariate analysis the sex of the patient was also significant.

Disease-free survival in patients with negative sentinel node was 175.1 months (168-182) versus 110.28 months (92-128) in patients with positive sentinel node. Overall survival in patients with a negative sentinel node was 176.33 months (170-183) versus 120.72 months (103-138) in patients with an affected sentinel node. Dividing the patients with positive sentinel node into two groups according to whether the affectation is greater or less than 2 mm results in a disease-free survival of 135.15 months (109-161) and an overall survival of 148.66 months (124-173) in the smaller group compared with the 77.46 months (57-98) disease-free survival and the 85.86 months (67-105) overall survival of the larger metastatic group.

Comparing primary surgery, disease-free and overall survival were 76.7 months and 106 months respectively for patients with residual tumor at margin wide excision, 144 months and 149 months for patients with primary synchronous resection and 166 months and 179 months for patients with margin wide excision without residual tumor.

The disease-free survival of patients with positive sentinel node and lymphadenectomy without other affected nodes was 125.07 months (105-145) and the overall survival was 136.34 months (117-156) and the disease-free survival of patients with lymphadenectomy with other affected nodes was 25.34 months (11-40), the overall survival being 41.18 months (21-61). The overall death rate was 13.4%.

## Discussion

The results of our series are essentially similar to those previously published, with the difficulty of comparing series of different composition in terms of factors to analyze, mainly due to the different incidence and patterns of melanoma affection in the world.

With respect to age, our series has a slightly lower figure and the proportion by sex is slightly higher female, in line with other series in our country and different from those of the anglo-saxon world. With regard to laterality, there are few studies with which to compare and with respect to the anatomical location, the distribution of our series (with preponderance of cases located in the back and lower limbs) is similar to that published in our country, as is the greater frequency of appearance in the back in males and in the lower limbs in females. Analysis according to histological type reveals the known higher frequency of superficial extension melanoma followed by nodular melanoma; however, in our series there is a high percentage of indeterminate type melanomas and a lower proportion of lentiginous acral melanomas. If the histological type is studied compared to the location, the results are also similar to those published in other series. The thickness of Breslow presents a similar average to other published but with a greater dispersion, which is probably conditioned by the inclusion of more thin or thick melanomas (although most are of intermediate thickness). Clark's level presents similar results.

Regarding ulceration, the series has the problem of the absence of information in 95 of the 585 patients, the majority of which were carried out before 2002, when it was included in the TNM. It is present in 25% of patients, being very variable in the literature where it oscillates between 18 and 39%, without there being a clear explanation for this divergence. In the number of mitoses the lack of information is even greater, with no data for almost 44% of the patients. Most of the

large series do not reflect this data and its value is currently under discussion, mainly due to the difficulty of identification at very low rates.

No differences have been found in the rate of affected sentinel lymph nodes depending on the primary surgery, so it would seem that this procedure is valid both combined with the widening of margins and when performed synchronously to the removal of the primary.

There is no clear standard on the number of locations or the number of sentinel nodes identified or removed, so the comparison is not feasible. However, the rate of sentinel lymph node involvement in our patients is 21%, in line with what has been published in other series in our country. Since the other risk factor data involved in having a positive sentinel node are similar, this is the expected result, although logically there can be great variation with other series that include patients with different frequency of these risk factors.

The patients are divided according to the involvement of the sentinel lymphnode using the size of 2 mm as the cutting point. This is a controversial point since there is no evidence that justifies in a convincing way the use of this one and not another one. The result in our patients of 45% is at the lower limit of the wide interval of the series that publish results with this same cut-off point (49 to 85%). The variability in the composition of this series is probably what justifies these differences but reveals an important fact when it comes to establishing comparisons of survival, which is clearly influenced by this data.

The involvement of secondary lymph node metastasis only modified staging in 0.85% of patients and it seems advisable to avoid biopsy. The results are slightly better in the case of aberrant nodes, modifying staging in 3% of patients and therefore justifying their study provided that it does not condition an excessive risk for the patient.

The usefulness of lymphadenectomy for detecting and removing other affected nodes other than the sentinel was 15.45% in our series, being between 15 and 21% in most series. However, using the 2 mm lymph node involvement criterion, the percentage changes to 22% in those bigger than 2 mm and 4% in those smaller. This difference, published by other authors, makes it more difficult to justify immediate lymphadenectomy in this second group, especially in light of recent

studies that deny increased survival of immediate lymphadenectomy in cases of positive sentinel lymph node.

With respect to the variables related to the positive sentinel lymph node, a multivariate analysis of those significant in the univariate analysis (after excluding the number of mitoses due to lack of information) was carried out, reflecting that with respect to our data only Breslow's thickness, Clark's level and the pooled location of the primary tumour (to overcome the problem of the low number of cases in some locations) are significant. These results agree with most of the series, except for the absence of significance in the ulceration. The lack of data in a large percentage of our patients probably justifies this result, along with a possible communication bias (the existence of this would be included more frequently, as it is more striking than its absence).

The recurrence of the disease in our series is slightly less than 20%, although this data is complex to compare with other series, given that the study tends to focus on overall survival and that differences in terms of risk factors and follow-up time can artefact much the result. With respect to disease-free survival and overall survival, the results of the univariate analysis are similar (except that sex seems to influence the overall only) and it is in the multivariate analysis where the associations most commonly reported in the literature are found: age, Breslow thickness (which has been grouped into categories coincident with the current TNM), ulceration, the existence of persistent disease in the wide margins excision and the positivity of the sentinel lymph node, being worse when comparing the presence of larger metastases. In order of importance coincides that the involvement of the sentinel node is the most clearly associated with the prognosis, followed by the thickness of Breslow and the existence of ulceration. This same premise currently guides the TNM classification of the AJCC in melanoma, which justifies the selective sentinel lymph node biopsy because its prognostic information is of greater value. Given that in our patients there is no control group that has not undergone selective sentinel node biopsy, nor is there a sufficient number of patients with positive sentinel node who have not undergone lymphadenectomy, no conclusions can be drawn regarding the therapeutic usefulness of the technique.

The data regarding the very different survival of patients with residual tumor at wide excision should be interpreted with caution, given their low number and possible unanalyzed confounding factors. However, it must at least be taken into account in view of the potentially worse prognosis of these patients, especially since this information is not usually provided and there is no evidence published in the literature in this regard.

The analysis of the series reveals the great difference in survival of patients with nodal involvement, something that is repeated in all the studies consulted, although with differences in the values that can be justified by the different compositions of the patient samples and the follow-up time. This difference is accentuated when we subdivide patients according to the size of the lymph node involvement, but unfortunately there is no standard with which to compare given the multiple cut-off points and their arbitrariness. Likewise, the involvement of other nodes not sentinel implies a substantial worsening of the prognosis, although the most recent work does not support the performance of immediate lymphadenectomy in order to improve survival. There are currently many doubts regarding the best treatment of these patients with positive lymph nodes, although it is probably reasonable not to perform lymphadenectomies in those with low node tumor load and should be raised in those with greater load and probability of receiving adjuvant treatment.

## 7. Conclusiones

1ª La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela es el *gold standard* de la estadificación del melanoma maligno cutáneo en melanomas de espesor intermedio, recomendándose su uso en los de espesor grueso sin evidencia de metástasis y en los de espesor fino con mayor riesgo de enfermedad ganglionar. No existe ningún criterio de edad, subtipo de melanoma o localización para no indicar la realización de la técnica de la biopsia selectiva de ganglio centinela.

2ª El marcaje con  $^{99}\text{Tc}$  y la gammagrafía previa identifican mejor las zonas de drenaje, permitiendo aumentar el número de regiones estudiadas y la localización de ganglios aberrantes.

3ª Aumentar el número de ganglios centinelas localizados o extirpados no parece estar relacionado con una mayor tasa de detección de metástasis en el ganglio centinela. La extirpación de ganglios secundarios debe de ser evitada dada su muy escasa rentabilidad. Drenaje a múltiples regiones o drenaje aberrante no confieren per se un mayor riesgo de afectación del ganglio centinela.

4ª El espesor de Breslow es el principal criterio de selección para la realización de la técnica en el momento actual. En nuestra serie, se asocian de forma univariante con el resultado de ganglio centinela positivo la edad, el espesor de Breslow, el nivel de Clark, el número de mitosis, la localización fuera de cabeza-cuello y la ulceración. En el análisis multivariante la ulceración no tuvo significación estadística suficiente.

5ª El resultado de ganglio centinela afecto por metástasis es el principal factor pronóstico en los pacientes con melanoma, por delante del espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración o el número de mitosis. Los pacientes con ganglio positivo por metástasis de pequeño tamaño (menos de 2 mm) tienen peor pronóstico que los pacientes con ganglio centinela negativo, pero mejor que los pacientes con metástasis de mayor tamaño.



6ª Los pacientes con ganglio positivo por metástasis mayor de 2 mm tienen un riesgo mayor. Si presentan además otros ganglios afectados su pronóstico se ensombrece aún más. La linfadenectomía inmediata, aunque *per se* no aumenta la supervivencia, mejora el control local y puede servir para seleccionar a pacientes para tratamiento adyuvante.

7ª La presencia de tumor residual en la ampliación de los márgenes ensombrece el pronóstico. Intentar evitarla con una cirugía inicial más completa e incluir a estos pacientes en el subgrupo de alto riesgo es la mejor opción.

## 8. Bibliografía

- 
- <sup>1</sup> Seara Y, González S, González M. Melanoma lentiginoso acral en una persona adulta. *Medisan* 2016 20:222-226
- <sup>2</sup> Hickey T M.; O'Connell E: *The Hearst Medical Papyrus*. CPT (Center for the Tebtunis Papyri). Bancroft Library, University of California, Berkeley, 2003. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>3</sup> Nunn JF: *Ancient Egyptian Medicine* (Paperback ed.). Norman, Oklahoma: University of Oklahoma Press, 2002. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>4</sup> Breasted JH: *The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes*. University of Chicago Oriental Institute Publications, v.3–4. Chicago: University of Chicago Press, 1991. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>5</sup> Cyril PB: *Ancient Egyptian Medicine: Papyrus Ebers* Chicago: Ares, 1974. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>6</sup> Ghalioungui P: *The Ebers Papyrus: A New English Translation, Commentaries, and Glossaries*. Cairo: Academy of Scientific Research and Technology, 1987. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>7</sup> Hackett C: The human treponematoses. In: Brothwell D, Sandison A, editors. *Diseases in antiquity*. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1967:152-69. Citado por Lowenstein EJ<sup>13</sup>
- <sup>8</sup> Morse D: Tuberculosis. In: Brothwell D, Sandison A, editors. *Diseases in antiquity*. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1967:249-71. Citado por Lowenstein EJ<sup>13</sup>
- <sup>9</sup> Moeller-Christensen V: Evidence of leprosy in earlier people. In: Brothwell D, Sandison A, editors. *Diseases in antiquity*. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1967:295-306. Citado por Lowenstein EJ<sup>13</sup>
- <sup>10</sup> Zink A, Rohrbach H, Szeimies U, Hagerdorn HG, Haas CJ, Weyss C, et al: Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 1999;19:4273-7.
- <sup>11</sup> Dzierzykraj-Rogalski T: Paleopathology of the Ptolemaic inhabitants of Dakhleh Oasis (Egypt). *J Hum Evolution* 1980;9:71-4. Citado por Lowenstein EJ<sup>13</sup>
- <sup>12</sup> Allison M, Gerszten E, Fouant M: Paleopathology: Today's laboratory investigates yesterday's diseases. *Diagn Med* 1982:28-44.
- <sup>13</sup> Urteaga O, Pack G. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966;19:607-610.

- 
- <sup>14</sup> Lowenstein EJ. Paleodermatoses: lessons learned from mummies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:919-36.
- <sup>15</sup> Marchetti A, Pellegrini S, Bevilacqua G, Fornaciari G. Letter: Kras mutation in the tumor of Ferrante I of Aragon, King of Naples. *Lancet* 1996;347:1272.
- <sup>16</sup> Mark S. A Review of the Evidence for Melanoma in Nine Inca Mummies. *Int J Osteoarchaeol* 27:573-579
- <sup>17</sup> Hanson AE. Hippocrates: The "Greek Miracle" in Medicine, Lee T. Percy, The Episcopal Academy, Merion, PA 19066, USA, 2006. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>18</sup> Hipócrates: Sobre las enfermedades de las mujeres. *Tratados Hipocráticos Vol IV.* Madrid: Ed. Gredos; 1988. Citado por Urteaga O<sup>13</sup>
- <sup>19</sup> Salaverry O. La etimología del cáncer y su curso histórico. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública* 2013;30:137-41
- <sup>20</sup> Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *Eur J Cancer.* 2004;40:2033–2040
- <sup>21</sup> Nieweg O, Uren R, Thompson J. The history of the sentinel node biopsy. *Cancer J* 2015;21:3-6.
- <sup>22</sup> Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *European J Cancer* 2004;40:2033-40. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>23</sup> Adams: Galeno. Complete works. London; 1856. Citado por Salaverry O<sup>19</sup>
- <sup>24</sup> Minozzi S, Catalano P, Caldarini C, Fornaciari G. Palaeopathology of human remains from the Roman Imperial Age. *Pathobiology.* 2012;79:268-83.
- <sup>25</sup> MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. *Med Hist.* 1966;10:374-85.
- <sup>26</sup> Diccionario de la Lengua Castellana compuesto por la Real Academia Española. Tomo VI. 1739. Citado por Salaverry O<sup>19</sup>
- <sup>27</sup> Eitorai I. Avicenna's view on cancer from his Canon. *Am J Chin Med.* 1979;7:276-84.
- <sup>28</sup> Aselli G. De Lactibus sive Lacteis Venis, Quarto Vasorum Mesarai Corum Genere Invento. Milan, Italy: J. B. Bidellius; 1627. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>29</sup> Delamere G, Poirier P, Cuneo B. The lymphatics. In: Charpy PP, ed. *A Treatise of Human Anatomy.* Westminster, UK: Archibald Constable and Co Ltd; 1903. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>30</sup> Bartholin T. De Lacteis Thoracis in Homine Brutisque Nuperrime Observatis. Martzan M, ed. Copenhagen: Hafniae; 1652. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>

- 
- <sup>31</sup> Sappey PhC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés. Paris, France: A. Delahaye et E. Lacrosnier; 1874. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>32</sup> Eiselt T. Ueber Pigmentkrebs. Vierteljahrschr für die praktische Heilkuade,70: 107, 1861; 76: 26, 1862. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>33</sup> Denkler K, Johnson J. A lost piece of melanoma history. Plast Reconstr Surg 1999;104:2149-2153.
- <sup>34</sup> Laennec RT. Traité de l'auscultation médiante et des maladies des poumons et du coeur. 2nd ed. Paris: JS Chaude Edition; 1826. Citado por Lane-Brown M<sup>35</sup>
- <sup>35</sup> Lane-Brown M, Roxanas MG. Laennec's melanosis: The first published description of metastatic melanoma. Australas J Dermatol. 2017;58:234-235.
- <sup>36</sup> Becker W. Pitfalls in the diagnosis and treatment of melanoma. AMA Arch Derm Syphilol. 1954;69:11-30. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>37</sup> Carswell R. Pathological anatomy part 9. Melanoma. London: Longman; 1838. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>38</sup> Norris W. Case of Fungoid Disease. Edinb Med Surg Jl. 1820;16:562-565. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>39</sup> Fitzpatrick TB & Clark WH Jr. Problems in the diagnosis of malignant melanoma. Tumors of the skin (The University of Texas M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. Seventh Annual Clinical Conference on Cancer, 1962). Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1963:169-183. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>40</sup> Galeno. La Bilis Negra. En: Ruiz A. Obras de Galeno. Vol XI. Tomo I Ed. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 1947:113-37. Citado por Salaverry O<sup>19</sup>
- <sup>41</sup> Bodenham D. C.A study of 650 observed malignant melanomas in the Southwest región. Ann R Coll Surg Eng 1968 43:218-39. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>42</sup> Cooper S. First Lines of Theory and Practice of Surgery. 1840. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>43</sup> Norris W. Eight cases of Melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. London: Longman; 1857. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>44</sup> Pemberton O. On melanosis. London: Churchill; 1858. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>45</sup> Snow H. Melanotic cancerous disease. Lancet 1892; 2: 872–874. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>46</sup> Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. Lancet. 1907;4362:927-33. Citado por Vito R<sup>48</sup>

- <sup>47</sup> Pringle JH. A method of operation in cases of melanotic tumours of the skin. *Edinb. Med. J.* 1908;23:496-499. Citado por Vito R<sup>48</sup>
- <sup>48</sup> Vito R, Sondak V, Smalley K. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res.* 2012;22:114-122.
- <sup>49</sup> Mihm M; Clark W. From, Lynn (1971). "The Clinical Diagnosis, Classification and Histogenetic Concepts of the Early Stages of Cutaneous Malignant Melanomas". *New England Journal of Medicine* 284:1078-1082
- <sup>50</sup> Breslow, A. Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgery* 172:902-8.
- <sup>51</sup> Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;145:691-2.
- <sup>52</sup> Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.* 1993;218:262-7; discussion 267-9.
- <sup>53</sup> Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM; Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:101-8.
- <sup>54</sup> Nagi C, O'Grady TC, Izadpanah A. Mohs micrographically controlled surgery and the treatment of malignant melanoma. *Semin Oncol.* 2002;29:336-40.
- <sup>55</sup> Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery *Int J Dermatol.* 2010;49:482-91
- <sup>56</sup> Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med.* 1977;297:627-30.
- <sup>57</sup> Cole Dj, Baron PL. Surgical management of patients with intermediate thickness melanoma: current role of elective lymph node dissection. *Semin Oncol.* 1996;23:719-24.
- <sup>58</sup> 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.
- <sup>59</sup> Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studied by intraoperative mapping of the cutaneous lymphatics (abstract). *Second International Conference on Melanoma 1989;* 131

- 
- <sup>60</sup> Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39: 456-466.
- <sup>61</sup> Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001;3:109-12.
- <sup>62</sup> Virchow R. Lecture IX: Pyaemia and leucocytosis. Cellular pathology as based upon physiology and pathology story. New York: Dover Publications, Inc, 1971:211-29 Citado por Tanis PJ<sup>61</sup>
- <sup>63</sup> Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894; *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894;4:297-323.
- <sup>64</sup> Braithwaite, L. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg.* 1923;11:7-26. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>65</sup> Weinberg JA. Identification of regional lymph nodes in the treatment of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Surg* 1951;22:517-26.
- <sup>66</sup> Weinberg JA, Greaney EM. Identification of regional nodes by means of a vital satining dye during surgery of gastric cáncer. *Surg Gyn Obst* 1950;90:561-7.
- <sup>67</sup> Weinberg JA, Greaney EM; Rawlings B, Haley TJ. The use and toxicity of pontamie sky blue. *Science* 1951;114:41-42.
- <sup>68</sup> Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78. Citado por Nieweg O<sup>21</sup>
- <sup>69</sup> Eichner E, Bove ER. In Vivo Studies on the Lymphatic Drainage of the Human Ovary. *Obstetrics & Gynecology* 1954;3:287-297.
- <sup>70</sup> Eichner E, Goldberg I, Bove ER. In vivo studies with direct sky blue of the lymphatic drainage of the internal genitals of women. *Am J Obstetr Gynecol* 1954;67:1277-86.
- <sup>71</sup> Busch FM, Sayegh ES. Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary report. *J Urol.* 1963;89:106-10.
- <sup>72</sup> Busch FM, Sayegh ES, Chenault OW Jr. Some uses of lymphangiography in the management of testicular tumors. *J Urol.* 1965;93:490-5.
- <sup>73</sup> Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas *Surg Gynecol Obstet.* 1966;123:10-4.

- <sup>74</sup> Cabanas RM. Valoración quirúrgica de la linfadenografía. Facultad de Ciencias Médicas. Asunción. Paraguay 1969 (Tesis).
- <sup>75</sup> Fowler JE. Sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. *Urology* 23:352–354.
- <sup>76</sup> Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J Urol* 124:734-735
- <sup>77</sup> Schellhammer PF, Grabstald H. Tumors of the penis and urethra. In: Harrison JH, Gittes RD, Perlmutter AD, Stamey TA, Walsh PC (eds) *Campbell's Urology Vol 2*. Saunders, Philadelphia. 1979:1177-1190.
- <sup>78</sup> Kett K, Varga G, Lukács L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology*. 1970;1:3-12.
- <sup>79</sup> Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL. Reliability of axillary lymph node scintigraphy in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg*. 1980;67:667-668
- <sup>80</sup> Terui, S., Kato, H., Hirashima, T, Iizuka T, Oyamada H. An evaluation of the mediastinal lymphoscintigram for carcinoma of the esophagus studied with 99mTc rhenium sulfur colloid. *Eur J Nucl Med* 1982;7:99-101.
- <sup>81</sup> Wong J H, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel node in a feline model. *Ann Surg*. 1991;214:637-641
- <sup>82</sup> Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum*. 1977;28:147-8.
- <sup>83</sup> Fee HJ, Robinson DS, Sample WF, Graham LS, Holmes EC, Morton DL. The determination of lymph shed by colloidal gold scanning in patients with malignant melanoma: a preliminary study. *Surgery*. 1978;84:626-32.
- <sup>84</sup> Balch CM, Karakousis C, Mettlin C, Natarajan N, Donegan WL, Smart CR, Murphy GP. Management of cutaneous melanoma in the United States. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:311-318.
- <sup>85</sup> Balch CM, Soong S-J, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1786 patients with localized (Stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1984;196:677-684.



- <sup>86</sup> Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS, Vollmer RT, Seigler HF. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. *Annals of Surgery*. 1983;198:379-385.
- <sup>87</sup> Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer*. 1978;41:948-56.
- <sup>88</sup> Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med*. 1977;297:627-30.
- <sup>89</sup> Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1993;9:219-23.
- <sup>90</sup> Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*. 1993;2:303-8.
- <sup>91</sup> van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuesta MA, Meijer S. Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg*. 1994;81:1769-70.
- <sup>92</sup> Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg*. 1995;130:654-8; discussion 659-60.
- <sup>93</sup> Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med*. 1995;22:1238-41.
- <sup>94</sup> Reintgen D. More rational and conservative surgical strategies for malignant melanoma using lymphatic mapping and sentinel node biopsy techniques. *Curr Opin Oncol*. 1996;8:152-8.
- <sup>95</sup> Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, Ross M. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg*. 1997;225:1-14.
- <sup>96</sup> Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7-17.
- <sup>97</sup> Thompson JF, Niewind P, Uren RF, Bosch CM, Howman-Giles R, Vrouwenraets BC. Single-dose isotope injection for both preoperative lymphoscintigraphy and

intraoperative sentinel lymph node identification in melanoma patients. *Melanoma Res.* 1997;7:500-6.

<sup>98</sup> Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J, Gadd M, Weaver DL. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:135-40.

<sup>99</sup> Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet.* 1998;351:793-6.

<sup>100</sup> Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R, et al. Detection of sentinel lymph nodes by lymphatic gammagraphy and intraoperative gamma-ray probe in patients with malignant melanoma. Initial results. *Rev Esp Med Nucl.* 1998;17:15-20.

<sup>101</sup> Bartolomei M, Testori A, Chinol M, Gennari R, De Cicco C, Leonardi L, et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1489-94.

<sup>102</sup> Bostick P, Essner R, Glass E, Kelley M, Sarantou T, Foshag LJ, et al. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg.* 1999;134:43-9.

<sup>103</sup> Pijpers R, Borgstein PJ, Teule GJ, Meijer S. Vital dye and radiolabelled colloids--complement or alternative? *Recent Results Cancer Res.* 2000;157:130-7.

<sup>104</sup> Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Krag DN, Hoekstra OS, Greuter HN, et al. Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Melanoma Res.* 1998;8:413-8.

<sup>105</sup> Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:976-83.

<sup>106</sup> Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern 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;6:442-9.

- <sup>107</sup> Balch CM , Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer*. 2000;88:1484-91.
- <sup>108</sup> Wrone DA, Tanabe KK, Cosimi AB, Gadd MA, Souba WW, Sober AJ. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a report of 5 cases. *Arch Dermatol*. 2000;136:511-4.
- <sup>109</sup> Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:361-6.
- <sup>110</sup> Ilum L, Bak M, Olsen KE, Kryh D, Berg V, Axelsson CK. Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection. *Acta Oncol*. 2000;39:423-8.
- <sup>111</sup> Gershenwald JE, Berman RS, Porter G, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Regional nodal basin control is not compromised by previous sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:226-31.
- <sup>112</sup> 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. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg*. 1999;230:453-63; discussion 463-5.
- <sup>113</sup> Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:469-74.
- <sup>114</sup> 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;86:212-23.
- <sup>115</sup> 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;355:1307-1317.
- <sup>116</sup> McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol*. 2016;34:1079-86.

- <sup>117</sup> Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol.* 2004;151:298–307
- <sup>118</sup> Thomas JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:418; author reply 419-21.
- <sup>119</sup> Lipsker D. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356:419; author reply 419-21.
- <sup>120</sup> Kanzler MH, Levitt L, Lin A. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:419; author reply 419-21.
- <sup>121</sup> González U. Cloud over sentinel node biopsy: unlikely survival benefit in melanoma. *Arch Dermatol.* 2007;143:775-6.
- <sup>122</sup> Gershenwald JE, Ross MI. Is sentinel-node biopsy superior to nodal observation in melanoma? *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:278-9.
- <sup>123</sup> Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Path.* 2013;6:1230-1244.
- <sup>124</sup> Kim HS, Kim EK, Jun HJ, et al. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer.* 2010;10:167.
- <sup>125</sup> Brat D. Meningeal Melanocytoma, Neurocutaneous Melanosis, and Primary Meningeal Melanoma. In: Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. 7th edition. McLendon R, Bigner DD, Rosenblum M, Bruner JM, editor. London: Edward Arnold; 2006:541-549.
- <sup>126</sup> Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutat Res.* 2005;571:121-32.
- <sup>127</sup> Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A et al. Factors that Influence the Cutaneous Synthesis and Dietary Sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460:213-217.
- <sup>128</sup> Fitzpatrick, TB: Soleil et peau [Sun and skin]. *Journal de Médecine Esthétique* 1975;2:33–34
- <sup>129</sup> von Luschan F. Völker, Rassen, Sprachen Anthropologische Betrachtungen. Berlin: Deutsche Buchgemeinschaft 1972.
- <sup>130</sup> Lekalakala PT, Khammissa RAG, Kramer B, Ayo-Yusuf OA, Lemmer J, Feller L. Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *Journal of Skin Cancer.* 2015;167847.

- <sup>131</sup> Yakubu A, Mabogunje OA. Skin cancer in African albinos. *Acta Oncol.* 1993;32:621-2.
- <sup>132</sup> Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer> November 2018.
- <sup>133</sup> Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. 2008-2014
- <sup>134</sup> Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799-825.
- <sup>135</sup> Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374–403.
- <sup>136</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
- <sup>137</sup> Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:789-99.
- <sup>138</sup> Enzinger FM. Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer* 1965;18:1163-74.
- <sup>139</sup> Fujimura Y, Siddique H, Lee L, Rao VN, Reddy ES. EWS-ATF-1 chimeric protein in soft tissue clear cell sarcoma associates with CREB-binding protein and interferes with p53-mediated trans-activation function. *Oncogene* 2001; 20:6653.
- <sup>140</sup> Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29:705-27.
- <sup>141</sup> Clark WH Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-26.
- <sup>142</sup> Breslow, A. Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Ann Surg.* 172:902-8.

- 
- <sup>143</sup> In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012;255:1165-70
- <sup>144</sup> Bonnelykke-Behrndtz ML, Schmidt H, Christensen IJ, Damsgaard TE, Moller HJ, Bastholt L, et al. Prognostic stratification of ulcerated melanoma: Not only the extent matters. *Am J Clin Pathol*. 2014;142:845-56
- <sup>145</sup> Balch C, Mihm M, Gershenwald J, Soong S. The Revised Melanoma Staging System and the Impact of Mitotic Rate. *The Melanoma Letter Fall 2010*, Vol. 28, No. 3
- <sup>146</sup> Faruk T. Metastatic Behavior in Melanoma: Timing, Pattern, Survival, and Influencing Factors. *Journal of Oncology*, vol. 2012, Article ID 647684.
- <sup>147</sup> Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Exp Rev Derm*. 2008;3:569-585.
- <sup>148</sup> American Joint Committee on Cancer. *Melanoma of the Skin*. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2016.
- <sup>149</sup> Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
- <sup>150</sup> Edge SE, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010
- <sup>151</sup> Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer – A personal adventure. The David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980;40:3863-74
- <sup>152</sup> Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49:709-15.
- <sup>153</sup> Hellman S. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994;12:2229-34
- <sup>154</sup> Fisher B, Anderson SJ. The breast cancer alternative hypothesis; Is there evidence to justify replacing it? *J Clin Oncol*. 2010;28:366-374
- <sup>155</sup> Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). *Clin Transl Oncol* 2018;20:69-74.
- <sup>156</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma Version 3.2018 - July 12, 2018

- <sup>157</sup> Joseph E, Brobeil A, Glass F, Glass J, Messina J, DeConti R, et al. Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:119-25.
- <sup>158</sup> Lenisa L, Santinami M, Belli F, Clemente C, Mascheroni L, Patuzzo R, Gallino G, Bergonzi M, Rao S, Polverelli M, Morelli R, Landi G, Cascinelli N. Sentinel node biopsy and selective lymph node dissection in cutaneous melanoma patients. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18:69-74.
- <sup>159</sup> Corsetti RL, Allen HM, Wanebo HJ. Thin  $\leq 1$  mm level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:456-60.
- <sup>160</sup> Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick ( $\geq 4$  mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:160-5.
- <sup>161</sup> Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer*. 2000;89:236-41.
- <sup>162</sup> Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4387-4393
- <sup>163</sup> Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, Thoms KM, Schon MP, Tronnier M et al. Sentinel node bio psy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2252-2258
- <sup>164</sup> Karakousis G, Gimotty PA, Bartlett EK, Sim MS, Neuwirth MG, Fraker D et al. Thin Melanoma with Nodal Involvement: Analysis of Demographic, Pathologic, and Treatment Factors with Regard to Prognosis. *Annals of surgical oncology*. 2017;24:952-959.
- <sup>165</sup> Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, Koscsó JM, Konstantinovic MA; Govsyeyev N et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* 2015;121:1628-1636
- <sup>166</sup> Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg*. 1999;189:247-52.

- 
- <sup>167</sup> Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, Valdés Olmos RA, Muller SH, Hoefnagel CA, et al. Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:624-30.
- <sup>168</sup> Lieber KA, Standiford SB, Kuvshinoff BW, Ota DM. Surgical management of aberrant sentinel lymph node drainage in cutaneous melanoma. *Surgery*. 1998;124:757-61; discussion 761-2.
- <sup>169</sup> Woltsche-Kahr I, Komericki P, Kränke B, Brabek E, Horn M, Schuller-Petrovic S, et al. Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:313-4.
- <sup>170</sup> Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc<sup>99</sup> and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;157:281-294.
- <sup>171</sup> Anninga B, White SH, Moncrieff M, Dziwulski P, L C Geh J, Klaase J, et al. Magnetic Technique for Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. The MELAMAG Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2070-8.
- <sup>172</sup> Messina JL, Glass LF, Cruse CW, Berman C, Ku NK, Reintgen DS. Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:686-90.
- <sup>173</sup> Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer*. 1999;86:617-27.
- <sup>174</sup> Goydos JS, Ravikumar TS, Germino FJ, Yudd A, Bancila E. Minimally invasive staging of patients with melanoma: sentinel lymphadenectomy and detection of the melanoma-specific proteins MART-1 and tyrosinase by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Am Coll Surg*. 1998;187:182-8; discussion 188-90.
- <sup>175</sup> Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, DeConti R, Cruse CW, Berman C, Fenske NA, Lyman GH, Reintgen DS. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA*. 1998;280:1410-5.
- <sup>176</sup> Lukowsky A, Bellmann B, Ringk A, Winter H, Audring H, Fenske S, Sterry W. Detection of melanoma micrometastases in the sentinel lymph node and in nonsentinel nodes by tyrosinase polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol*. 1999;113:554-9.



<sup>177</sup> Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H, Garbe C. Detection of micrometastasis in sentinel lymph nodes of patients with primary cutaneous melanoma. *Recent Results Cancer Res.* 2001;158:137-46.

<sup>178</sup> Ito T, Moroi Y, Oba J, Nakahara T, Takeuchi S, Uchi H, et al. The prognostic value of a reverse transcriptase-PCR assay of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma: a single-center analysis in Japan. *Melanoma Res.* 2012;22:38-44.

<sup>179</sup> Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg.* 2002;235:92-8.

<sup>180</sup> Koopal SA, Tiebosch AT, Albertus Piers D, Plukker JT, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Cancer.* 2000;89:1720-5.

<sup>181</sup> Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Staley CA, Hestley A, Cohen C. The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol.* 2003;10:575-81.

<sup>182</sup> Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg.* 2009;208:333-40.

<sup>183</sup> Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.

<sup>184</sup> 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

<sup>185</sup> Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2861-2866

<sup>186</sup> Kim C, Economou S, Amatruda TT, Martin JC, Dudek AZ. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res.* 2015;35:301-9.

<sup>187</sup> van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*. 2011;29:2206-14.

<sup>188</sup> Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634

<sup>189</sup> Statius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC 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;91:2401-2408

<sup>190</sup> Freeman SR, Gibbs BB, Brodland DG, Zitelli JA. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy compared with that of Breslow thickness: implications for informed consent in patients with invasive melanoma. *Dermatol Surg* 2013;39:1800-1812.

<sup>191</sup> Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.

<sup>192</sup> Wong SL, Kattan MW, McMasters KM, Coit DG. A nomogram that predicts the presence of sentinel node metastasis in melanoma with better discrimination than the American Joint Committee on Cancer staging system. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:282-8.

<sup>193</sup> van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ, Quinn MJ, Saw RP, Shannon KF, et al. Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. *Ann Surg*. 2014;260:149-57.

<sup>194</sup> Kachare SD, Brinkley J, Wong JH, Vobra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL. The influence of sentinel node biopsy on survival for intermediate-Thickness Melanoma. *Ann Sur Oncol* 2014; 21:3377-3385.

<sup>195</sup> Santos-Juanes J, Fernández-Vega I, Galache Osuna C, Coto-Segura P, Martínez-Cambor P. Sentinel lymph node biopsy plus wide local excision vs. wide

location excision alone for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:241-246

<sup>196</sup> Reintgen M, Murray L, Akman K, Giuliano R, Lozicki A, Shivers S et al. Evidence for a better nodal staging system for melanoma: the clinical relevance of metastatic disease confined to the sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2013;20:668-674

<sup>197</sup> Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SP, Reintgen DS et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:809-816

<sup>198</sup> Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3117-3123

<sup>199</sup> Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, et al. Impact of completion lymph node dissection on patients with positive sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Coll Surg* 2016;223:9-18

<sup>200</sup> Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757-767

<sup>201</sup> Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Eng J Med.* 2017;376:2211-2222.

<sup>202</sup> Moody JA, Botham SJ, Dahill KE, Wallace DL, Hardwicke JT. Complications following completion lymphadenectomy versus therapeutic lymphadenectomy for melanoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1760-1767.

<sup>203</sup> Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas H, Arance AM, Cowey CL et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.

<sup>204</sup> Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823.

<sup>205</sup> Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1789-1801.

- <sup>206</sup> Mahiques L. Biopsia de ganglio centinela en melanoma maligno. Valor pronóstico y correlación con el índice mitótico. Experiencia en un hospital terciario. (Tesis Doctoral) Universidad de Valencia. Valencia 2012.
- <sup>207</sup> Martínez S. Melanoma Maligno Cutáneo. Estudio de Características Morfológicas e Inmunohistoquímicas del tumor primario predictivas de metástasis en ganglio centinela (Tesis doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona 2007.
- <sup>208</sup> Serrano C Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Melanoma Cutáneo: Factores pronósticos (Tesis Doctoral) Universidad de Granada. Granada 2010.
- <sup>209</sup> Montero I, Requena C, Traves V, García-Casado Z, Kumar R, Nagore E. Age-related characteristics of cutaneous melanoma in a Spanish Mediterranean population. *Int J Dermatol.* 2015;54:778-84.
- <sup>210</sup> Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK. et al: Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 2002;288:1719-1720.
- <sup>211</sup> Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al: Annual Report to the Nation on the Status of Cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42.
- <sup>212</sup> Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146:1-6.
- <sup>213</sup> Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, et al. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *Br J Dermatol.* 2014;171:595-601.
- <sup>214</sup> Gordon J, Brieva J. Unilateral dermatoheliosis. *N Engl J Med* 2012; 366:e25
- <sup>215</sup> Calonje E. Best practice No 162 The histological reporting of melanoma. *J Clin Path* 2000;53:587-590
- <sup>216</sup> Satzger, I., Völker, B., Meier, A, Kapp A, Gutzmer R. Criteria in Sentinel Lymph Nodes of Melanoma Patients that Predict Involvement of Nonsentinel Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1723-32
- <sup>217</sup> Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral Lentiginous Melanoma. Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* 2009;145:427-434.
- <sup>218</sup> Duarte AF, Sousa-Pinto B, Barros AM, Haneke E, Correia O. Lentigo Maligna - Not Always a Face and Neck Disease of the Elderly. *Dermatology.* 2018;234:37-42.

- <sup>219</sup> Murali R, Hughes MT, Fitzgerald P, Thompson JF, Scolyer RA. Interobserver variation in the histopathologic reporting of key prognostic parameters, particularly Clark level, affects pathologic staging of primary cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2009;249:641-7.
- <sup>220</sup> Thompkins V.N. Cutaneous melanoma: ulceration as a prognostic sign. *Cancer* 1953;6:1215-1218
- <sup>221</sup> Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J., Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978;188:732-742
- <sup>222</sup> Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. (eds): *AJCC cancer staging manual*, 6th edition. New York: Springer, 2002.
- <sup>223</sup> Garbe C, Eigentler T, Bauer J. Mitotic rate in primary malignant melanoma: interobserver and intraobserver reliability. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:910-915.
- <sup>224</sup> Litzner BR, Etufugh CN, Stepenaskie S, Hynan LS, Cockerell CJ. Mitotic rate in cutaneous melanomas < 1 mm in thickness: a prospective study. *Am J Dermatopathol* 2012;34:827-831.
- <sup>225</sup> Weyers W. The magic of numbers: malignant melanoma between science and pseudoscience. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:371-8.
- <sup>226</sup> Andres C, Andres-Belloni B, Hein R, Biedermann T, Schäpe A, Brieu N, et al. iDermatoPath - a novel software tool for mitosis detection in H&E-stained tissue sections of malignant melanoma *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1137-1147
- <sup>227</sup> Tejera-Vaquerizo A, Pérez-Cabello G, Marínez-Leborans L, Gallego E, Oliver-Martínez V, Martín-Cuevas P, et al. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:2025-2029.
- <sup>228</sup> Tejera-Vaquerizo A., Nagore E., Puig S., Robert C., Saiag P., Martín-Cuevas P. Effect of time to sentinel-node biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 2015;51:1780-1793
- <sup>229</sup> Parrett B.M., Accortt N.A., Li R., Dosanjh A.S., Thummala S., Kullar R. The effect of delay time between primary melanoma biopsy and sentinel lymph node dissection on sentinel node status, recurrence, and survival. *Melanoma Res* 2012;22:386-391
- <sup>230</sup> Nelson DW, Stern S, Elashoff DE, Elashoff R, Thompson JF, Mozzillo N, et al. Impact of Time Between Diagnosis and SLNB on Outcomes in Cutaneous Melanoma. *J Am Coll Surg*. 2017;225:302-311.

- 
- <sup>231</sup> Oude Ophuis CM, van Akkooi AC, Rutkowski P, Voit CA, Stepniak J, Erler NS, et al. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy on positivity rate and survival. *Eur J Cancer*. 2016;67:164-173
- <sup>232</sup> Gordon, D., Smedby, K.E., Schultz, I. et al. Sentinel Node Location in Trunk and Extremity Melanomas: Uncommon or Multiple Lymph Drainage Does Not Affect Survival. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3386-94.
- <sup>233</sup> Manca G, Rubello D, Romanini A, Boni G, Chiacchio S, Tredici Met al. Sentinel lymph node mapping in melanoma: the issue of false-negative findings. *Clin Nucl Med*. 2014;39:e346-54.
- <sup>234</sup> Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Traves V, Requena C, Bolumar I, Pla A, Nagore E. The intriguing effect of delay time to sentinel lymph node biopsy on survival: a propensity score matching study on a cohort of melanoma patients. *Eur J Dermatol*. 2017;27:487-495.
- <sup>235</sup> Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472-492.
- <sup>236</sup> Nagaraja V, Eslick G.D. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:669-680
- <sup>237</sup> Egger ME, Bower MR, Czystoczon IA, Farghaly H, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *J Am Coll Surg*. 2014;218:519-28.
- <sup>238</sup> Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, de Azevedo Antunes M, de Oliveira Romano S, Small IA, et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1152-8.
- <sup>239</sup> van der 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*. 2014;50:111-20.
- <sup>240</sup> Baehner F, Li R, Jenkins T, Hwang J, Kashani-Sabet M, Allen RE, Leong P. The impact of primary melanoma thickness and microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes on melanoma patient survival. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1034-42.

- 
- <sup>241</sup> Roozendaal GK, de Vries JD, van Poll D, Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg*. 2001;88:305-8.
- <sup>242</sup> Namikawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Ihn H, Tomita Y, Uhara H et al. Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: a multi-institutional study of 450 patients in Japan. *J Dermatol* 2012;39:130-7.
- <sup>243</sup> Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, Lowe L, Schwartz JL, Cimmino VM, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* 2005;201:37-47.
- <sup>244</sup> Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, Lowe L, Chang AE, Cimmino VM, et al. Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2978-84.
- <sup>245</sup> van Akkooi A.C., de Wilt J.H., Verhoef C., Schmitz PL, van Geel AN, Eggermont AM. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578-85
- <sup>246</sup> Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:162S-168S.
- <sup>247</sup> 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;22:3345-49
- <sup>248</sup> Meier A., Satzger I., Volker B., Kapp A., and Gutzmer R. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes – an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 2010;116:3178-88
- <sup>249</sup> Murali R, DeSilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28: 4441-49
- <sup>250</sup> Reeves ME, Delgado R, Busam K.J, Brady MS, Coit DG. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:27-31
- <sup>251</sup> Cadili A, McKinnon G, Wright F, Hanna W, Macintosh E, Abhari Z, Dabbs K. Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol* 2010;101:191-94

- <sup>252</sup> Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004;11:247-58.
- <sup>253</sup> Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109:100-8.
- <sup>254</sup> Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg* 2010;200:759-63.
- <sup>255</sup> Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1548-52.
- <sup>256</sup> Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2010;20:330-7
- <sup>257</sup> Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R,. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2006;13:533-41.
- <sup>258</sup> Karakousis CP, Driscoll DL. Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer*. 1995;31:320-4.
- <sup>259</sup> McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001;130:151-6.
- <sup>260</sup> Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol*. 2008;144:515-21.
- <sup>261</sup> Roy JM, Whitfield RJ, Gill PG. Review of the role of sentinel node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *ANZ J Surg*. 2016;86:348-55.
- <sup>262</sup> Niezabitowski A, Czajewski K, Ryś J, Kruczak A, Gruchała A, Wasilewska A,. Prognostic evaluation of cutaneous malignant melanoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Surg Oncol*. 1999;70:150-60.



- 
- <sup>263</sup> Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45:3012-7.
- <sup>264</sup> 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;65:1032-47.
- <sup>265</sup> Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:869-75.
- <sup>266</sup> Bonnelykke-Behrndtz ML, Schmidt H, Christensen IJ, Damsgaard TE, Moller HJ, Bastholt L. Prognostic stratification of ulcerated melanoma: Not only the extent matters. *Am J Clin Pathol*. 2014;142:845–56
- <sup>267</sup> Grotz TE, Mansfield AS, Jakub JW, Markovic SN. Regional lymphatic immunity in melanoma. *Melanoma Res*. 2012;22:9-18.
- <sup>268</sup> Silverio A, McRae M, Ariyan S, Narayan D. Management of the difficult sentinel lymph node in patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Plast Surg*. 2010;65:418-24.
- <sup>269</sup> Roozendaal GK, de Vries JD, van Poll D, Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg*. 2001;88:305-308.
- <sup>270</sup> Vidal-Sicart S, Pons F, Fuertes S, Vilalta A, Rull R, Puig S, et al. Is the identification of in-transit sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients really necessary? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:945-949.
- <sup>271</sup> Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, Vecchiato A, Bonandini E, Montesco MC, et al. Maximizing the clinical usefulness of a nomogram to select patients candidate to sentinel node biopsy for cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:675-80.
- <sup>272</sup> Woods JF, De Marchi JA, Lowery AJ, Hill AD. Validation of a nomogram predicting sentinel lymph node status in melanoma in an Irish population. *Ir J Med Sci*. 2015;184:769-73
- <sup>273</sup> Piñero A, Canteras M, Ortiz E, Martínez-Barba E, Parrilla P. Validation of a nomogram to predict the presence of sentinel lymph node metastases in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2874-7

- <sup>274</sup> Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd, Hayes JT, Jung SH, Let al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer*. 2000;89:453-62.
- <sup>275</sup> Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:569-74.
- <sup>276</sup> van Akkooi AC, de 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
- <sup>277</sup> Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2018-27
- <sup>278</sup> Ellis MC, Weerasinghe R, Corless CL, Vetto JT. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am J Surg*. 2010;199:663-8
- <sup>279</sup> Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer*. 2006;107:2647-52.
- <sup>280</sup> Ariyan S, Ali-Salaam P, Cheng DW, Truini C. Reliability of lymphatic mapping after wide local excision of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2377-83.
- <sup>281</sup> Trifirò G, Verrecchia F, Soteldo J, Zonta M, Pizzigoni S, Travaini LL et al. Modification of lymphoscintigraphic sentinel node identification before and after excisional biopsy of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2008;18:373–377
- <sup>282</sup> Giudice G, Robusto F, Vestita M, Annoscia P, Elia R, Nacchiero E. Single-stage excision and sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma in selected patients: a retrospective case-control study. *Melanoma Res*. 2017;27:573-579.
- <sup>283</sup> Mandala M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Labianca R, Barberis M, et al. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma: outcome analysis from a single institution prospectively collected database. *Eur J Cancer* 2009;45:2537-45