



**BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN  
MELANOMA MALIGNO. VALOR PRONÓSTICO Y  
CORRELACIÓN CON EL ÍNDICE  
MITÓTICO. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL  
TERCIARIO.**

**Laura Mahiques Santos**

**Valencia, 2012**



Memoria para optar al GRADO DE DOCTOR que presenta la  
licenciada en Medicina Dña. Laura Mahiques Santos

Dirigida por:

Dr. Vicente Oliver Martínez

Dr. Víctor Alegre de Miquel



EL DOCTOR D. VICENTE OLIVER MARTÍNEZ, FACULTATIVO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA Y JEFE CLÍNICO DE LA UNIDAD DE DERMATOLOGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA y,

EL DOCTOR VÍCTOR ALEGRE DE MIQUEL, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

CERTIFICAN: Que Dña. LAURA MAHIQUES SANTOS ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado “BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA MALIGNO. VALOR PRONÓSTICO Y CORRELACIÓN CON EL ÍNDICE MITÓTICO. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO”

Considerando que dicho trabajo cumple los requisitos para optar al GRADO DE DOCTOR autorizan su presentación ante el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral

Valencia, 29 de Julio de 2012

Dr.D. Vicente Oliver Martínez

Dr.D. Víctor Alegre de Miquel



## **AGRADECIMIENTOS:**

Mi agradecimiento en primer lugar al Dr. Vicente Oliver Martínez, por su apoyo y consejo desde los inicios de este proyecto. Gracias por su acertada dirección, con paciencia y permanente estímulo. Su vida ha estado dedicada al manejo y estudio del melanoma y así nos lo ha transmitido a sus discípulos. Gracias.

Al Dr. Víctor Alegre de Miguel, profesor titular de Dermatología del Departamento de Medicina, por despertar en mí el interés por la Dermatología en mis estudios de Medicina y colaborar en la dirección de este trabajo, aportando su inestimable asesoramiento en el análisis dermopatológico de los melanomas.

A los médicos y personal de enfermería del Servicio de Dermatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, por los años que he compartido con ellos. Todos han hecho que mi formación como médico especialista sea una etapa que nunca olvidaré.

A mi cuñado Adolfo, por su apoyo constante y por su ayuda, poniendo a mi disposición todos sus conocimientos científicos.

A mi amiga Margarita, por su paciencia y consejo para la realización de este trabajo.

A mis padres Pedro y M<sup>a</sup> Pilar, a mi marido Carlos, a mis hijos Celia y Pablo, a mis padres políticos Joaquín y Amparo por darme fuerza para la realización de este trabajo.



**ABREVIATURAS:**

**BGC:** biopsia de ganglio centinela

**IM:** índice mitótico

**GC:** ganglio centinela

**MCCG:** Melanoma Clinical Cooperative Group

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**LDH:** lactatodeshidrogenasa

**DNRE:** disección nodal regional electiva

**CHGUV:** Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

**HE:** hematoxilina-eosina

**AL:** linfático aferente

**SCS:** seno subcapsular

**EL:** linfático eferente

**HR:** hazard ratio

**IC:** intervalo confianza

**LMM:** lentigo melanoma maligno

**MES:** melanoma de extensión superficial

**MMN:** melanoma maligno nodular

**MLA:** melanoma lentiginoso acral

**NM:** nevus melanocítico

**MMSS:** miembros superiores

**MMII:** miembros inferiores

**MM:** melanoma maligno

**OR:** ods ratio

**RI:** rango intercuantílico

**MSLT-1:** Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1



## ÍNDICE



<b>1. Introducción.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1 Antigüedad del melanoma.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2 Epidemiología del melanoma.....</b>	<b>22</b>
<b>1.3 Clasificación TNM.....</b>	<b>33</b>
<b>1.4 Estado del ganglio centinela.....</b>	<b>43</b>
<b>1.5 Técnica del ganglio centinela.....</b>	<b>46</b>
<b>1.6 Recomendaciones para realización de la biopsia         del ganglio centinela (BGC).....</b>	<b>49</b>
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>51</b>
<b>2.1 Bases.....</b>	<b>53</b>
<b>2.2 Hipótesis.....</b>	<b>53</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>55</b>
<b>3.1 Objetivo principal.....</b>	<b>57</b>
<b>3.2 Objetivos secundarios.....</b>	<b>57</b>
<b>4. Método.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1 Ámbito del estudio.....</b>	<b>61</b>
<b>4.2 Diseño del estudio.....</b>	<b>61</b>
<b>4.3 Población del estudio.....</b>	<b>62</b>
<b>4.4 Biopsia.....</b>	<b>64</b>
<b>4.5 Análisis histológico del melanoma primario.....</b>	<b>64</b>
<b>4.6 Técnica del ganglio centinela.....</b>	<b>66</b>
<b>4.7 Análisis histológico del ganglio centinela.....</b>	<b>67</b>
<b>4.8 Fuentes de datos y Seguimiento.....</b>	<b>69</b>
<b>4.9 Análisis estadístico.....</b>	<b>71</b>

<b>5. Resultados.....</b>	<b>73</b>
<b>5.1 Población de estudio.....</b>	<b>75</b>
<b>5.2 Descripción de la muestra.....</b>	<b>76</b>
<b>5.2.1 Características epidemiológicas. Edad y</b>	
<b>sexo.....</b>	<b>76</b>
<b>5.2.2 Características clínicas.....</b>	<b>79</b>
<b>5.2.3 Características histológicas del</b>	
<b>melanoma primario.....</b>	<b>84</b>
<b>5.2.4 Resultado de la BGC.....</b>	<b>89</b>
<b>5.3 Correlación entre variables de la muestra.....</b>	<b>92</b>
<b>5.4 BGC e índice mitótico.....</b>	<b>93</b>
<b>5.5 BGC y supervivencia.....</b>	<b>95</b>
<b>5.6 Índice mitótico y supervivencia.....</b>	<b>99</b>
<b>5.7 BGC y espesor de Breslow, niveles de Clark,</b>	
<b>ulceración, regresión, sexo y edad.....</b>	<b>102</b>
<b>5.8 Espesor de Breslow, niveles de Clark, ulceración,</b>	
<b>regresión, sexo y edad y mortalidad.....</b>	<b>104</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>129</b>
<b>6.1 Índice mitótico y BGC.....</b>	<b>131</b>
<b>6.2 BGC y otros factores pronósticos establecidos.....</b>	<b>133</b>
<b>6.2.1 BGC y espesor de Breslow.....</b>	<b>133</b>
<b>6.2.2 BGC y nivel de invasión de Clark.....</b>	<b>134</b>
<b>6.2.3 BGC y ulceración.....</b>	<b>134</b>
<b>6.2.4 BGC y edad.....</b>	<b>135</b>

6.2.5 BGC y sexo.....	135
6.2.6 BGC y regresión.....	135
6.2.7 BGC y factores pronósticos establecidos en el análisis multivariado.....	136
6.3 BGC, tiempo libre de enfermedad y mortalidad....	136
6.4 Índice mitótico, tiempo libre de enfermedad y mortalidad.....	138
6.5 Edad, sexo, nivel de invasión de Clark, espesor de Breslow, ulceración, regresión y supervivencia.....	139
7. Conclusiones.....	145
8. Bibliografía.....	149
9. Anexo.....	163



## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Antigüedad del melanoma

Los documentos históricos muestran que la primera mención del melanoma la realizó Hipócrates en el quinto siglo A.C.<sup>(1)</sup>.

Aunque Robert Carswell fue el primero en utilizar el término melanoma para designar a estos tumores malignos pigmentarios en 1838, Eiselt describe en 1861 que ya en el siglo XV aparece en la literatura la descripción de “tumores fatales negros con metástasis y fluidos negros en el cuerpo” y, más recientemente, Selby y colaboradores describen el hallazgo de metástasis de melanoma mediante el isótopo radiocarbono 14 en momias precolombinas de Perú, Chancay y Chongos (figura 1). En la piel de las momias se podía reconocer los folículos pilosos rodeados por masas melanóticas que se asemejaban a las satelitis de melanoma<sup>(1)</sup>.

Si avanzamos en el tiempo, el melanoma fue un tumor poco estudiado hasta la entrada del Dr. Fitzpatrick en el campo de la dermatología<sup>(2)</sup>. La línea celular origen del melanoma no se había determinado. El melanoma era reconocido en sus formas avanzadas, evaluado histopatológicamente y tratado por cirujanos mediante cirugía mutilante y radical con desenlace generalmente fatal. Con la entrada del Dr. Fitzpatrick comenzó el estudio de las lesiones pigmentarias, realizando varias publicaciones en las que describía los tipos clínicos del melanoma e incluso llegó a fundar la

primera Clínica de Lesiones Pigmentarias junto con los doctores Wallace H. Clark, Jr, John Raker y Martin C Mihm, Jr. Posteriormente, como evolución de esta clínica, surgió en 1972 el Melanoma Clinical Cooperative Group (MCCG), que estudió la etiología y realizó las primeras series de estudios pronósticos del melanoma usando el análisis estadístico multivariado<sup>(2)</sup>.

Desde entonces diversas instituciones han realizado multitud de estudios bien diseñados para encontrar los factores etiológicos y pronósticos de melanoma que han contribuido al conocimiento de esta enfermedad, sin embargo ha habido pocos documentos de consenso que unifiquen criterios pronósticos y engloben toda la información generada por estos estudios<sup>(3)</sup>.

Desde 1977 la American Joint Committee on Cancer incluye el melanoma en su clasificación y actualiza su estadiaje mediante la incorporación de nuevos estudios, evaluados por el Melanoma Staging Committee, formado por expertos de los mayores centros de melanoma de Estados Unidos, Europa y Australia<sup>(3;4)</sup>. Actualmente, la guía de estadiaje del Melanoma editada por la AJCC es la que se utiliza para la estratificación y seguimiento de los pacientes con melanoma en nuestro medio. Siguen realizándose estudios para conocer la naturaleza y evolución de esta enfermedad que mantiene unas tasas elevadas de morbilidad y mortalidad.



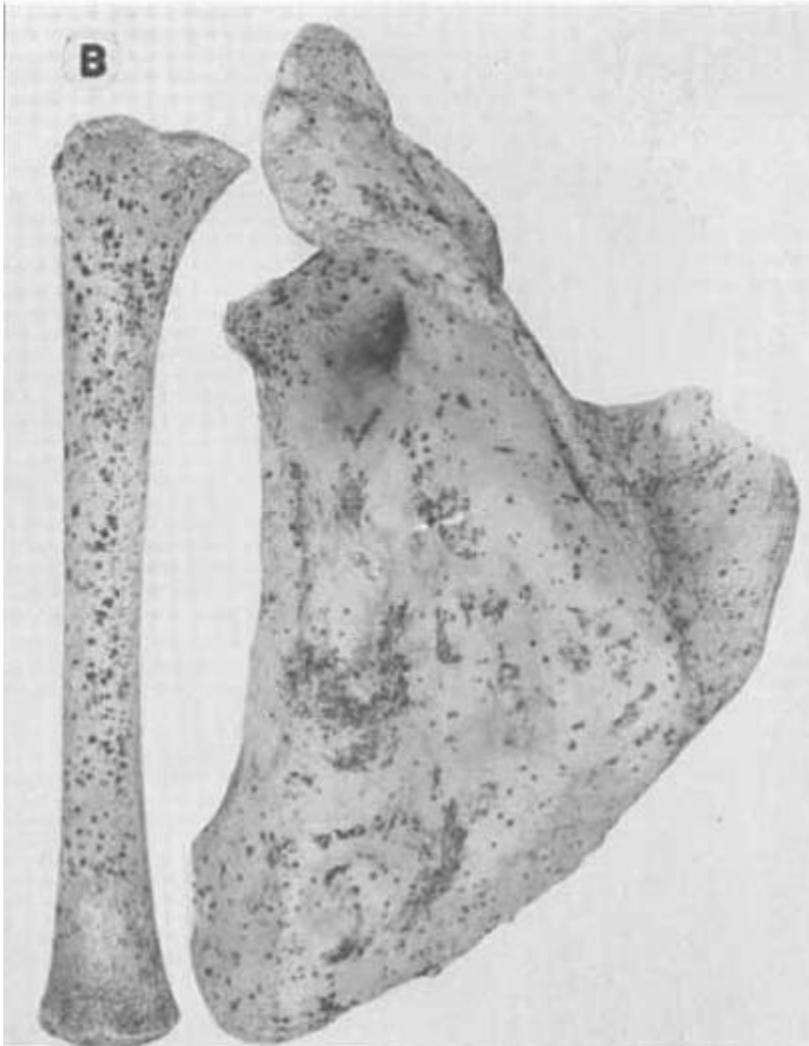


Figura 1. Huesos de momias Inca Precolombinas con afectación metastásica por melanoma. (A) Vista de la calota. (B) Vista de la tibia y escápula<sup>(1)</sup>.

## 1.2 Epidemiología del melanoma

El melanoma es un tumor que presenta indicadores epidemiológicos diferentes a cualquier otro tumor. El

aumento anual de las tasas de incidencia varía entre el 3 y el 7% en los diferentes países de población de piel caucásica, aumentando a medida que nos acercamos al Ecuador. Con este incremento se estima que cada 10 o 20 años se duplica la incidencia por lo que se trata de uno de los tumores malignos que más ha aumentado en la población blanca a finales del siglo XX<sup>(5)</sup>. En Estados Unidos se espera diagnosticar 76.250 nuevos casos de melanoma en 2012 y, aunque que supone menos del 5% del cáncer de piel, es la primera causa de mortalidad por este motivo<sup>(6)</sup>. En Europa, se diagnostican aproximadamente 60.000 nuevos casos al año (26.100 en varones y 33.300 en mujeres), lo que representa el 1% de todos los cánceres<sup>(7)</sup>. A diferencia de lo que ocurre en el resto del mundo, en Europa la incidencia aumenta a medida que nos alejamos del Ecuador. Las cifras de incidencia son ligeramente superiores en mujeres que en varones, 7 y 6 casos por 100.000 personas y año respectivamente, y cifras aún mayores en el norte que en el sur de Europa. En Europa la incidencia sigue un claro gradiente norte-sur, de forma que las mayores tasas de incidencia corresponden a los países nórdicos, con 15 casos por 100.000 habitantes y año aproximadamente. Por el contrario, son los países de la cuenca mediterránea los que presentan las tasas más

bajas: entre 5 y 7 casos por 100.000 habitantes y año, entre ellos España, aunque también en estos países se ha producido un aumento muy importante de número de melanomas en los últimos años<sup>(5)</sup> (figura 2).

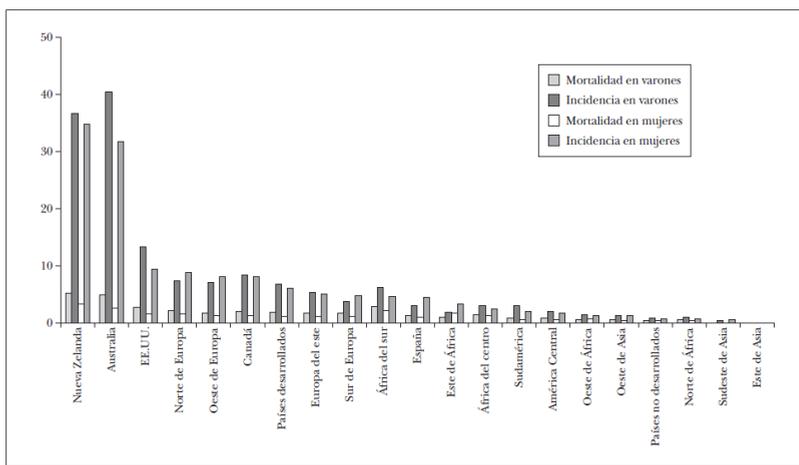


Figura 2. Tasa de incidencia y mortalidad mundial en varones y mujeres en el año 2000 por melanoma<sup>(5)</sup>.

En el periodo 1993-1997 en España, el melanoma no es tan frecuente como en otros países desarrollados; representa el 1,3 y el 2,5% de los tumores malignos en varones y en mujeres, respectivamente. El número medio de casos anuales durante el período 1993-1996 fue de 640 en varones y de 1484 en mujeres, con una tasa estandarizada mundial de 2,4 y de 4,9 respectivamente. Estas tasas sitúan a España por debajo de la mayoría de los países de Europa, aunque llama la atención el notable incremento en la

incidencia observada en los últimos años. Entre los años 1969-1972, la tasa de incidencia era de 0,3 y de 0,2 por 100.000 habitantes en varones y en mujeres, respectivamente, ascendiendo a 3 y 3,8 en 1992. Esto supone que, en 20 años, la tasa de incidencia de melanoma en España se ha multiplicado más de 10 veces y sitúa al melanoma como el tercer tumor maligno que más ha aumentado su tasa de incidencia desde los años sesenta hasta los noventa en España, tras el cáncer de piel no melanoma y el cáncer de tiroides<sup>(5)</sup>. Datos de la última década en Estados Unidos muestran también un aumento de la incidencia de melanoma (2,1% y 2,4% al año en hombres y mujeres respectivamente) que no se acompañan de un aumento de mortalidad debido al aumento principalmente del diagnóstico en enfermedad localizada (figura 3). Esta tendencia podría reflejar, entre otros factores, el aumento del uso de cabinas de bronceado y el desarrollo de campañas de detección precoz<sup>(6)</sup>.

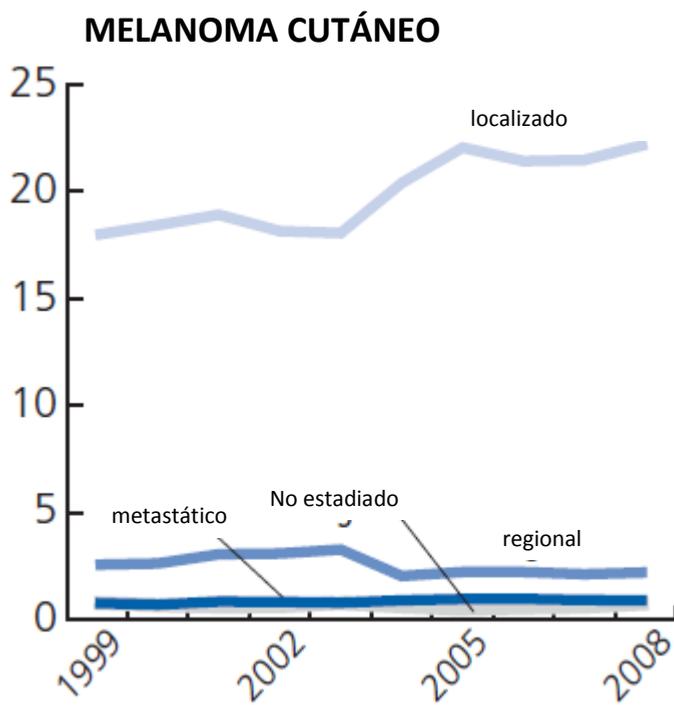


Figura 3: Tasas de incidencia de melanoma por estadio de enfermedad en EEUU<sup>(6)</sup>.

### Sexo

En la mayoría de los registros de cáncer mundiales se ha puesto de manifiesto una mayor incidencia de melanoma en mujeres. En Estados Unidos las tasas de incidencia son mayores en mujeres que en hombres antes de los 40 años pero esta tendencia se invierte a partir de esa edad y la tasa de incidencia en hombres llega a duplicar a la de las mujeres por encima de 40 años<sup>(6)</sup>. En España, comparando

los datos de los diferentes registros españoles entre los años setenta y ochenta, también se observa una mayor frecuencia en las mujeres<sup>(5)</sup>.

#### Edad de aparición

La incidencia aumenta progresivamente hasta los 50 años, presentando una distribución bimodal, con picos de incidencia a los 20 y a los 40 años. Esta distribución es constante en los diferentes grupos de edad en los registros de cáncer de diferentes países, con independencia de que las tasas de incidencia sean diferentes. En España, el melanoma presenta dos picos de mayor incidencia, el primero en edad media de la vida, 40-50 años, y el segundo hacia los 65 años, con una edad media de presentación a los 58,8 años en los varones y a los 58 años en las mujeres. El desarrollo de un melanoma en la infancia y en edad avanzada es muy poco frecuente<sup>(5)</sup>.

#### Formas clínicas de presentación y topografía

El patrón de presentación clínica es similar en España y en otros países: el melanoma de extensión superficial es el más frecuente, seguido en orden de frecuencia del melanoma nodular, léntigo maligno melanoma y lentiginoso acral. Si consideramos los grupos de edad avanzada, la forma clínica predominante es el léntigo

maligno melanoma. En cuanto a la localización anatómica, predominan las extremidades inferiores en mujeres y el tronco en hombres<sup>(8)</sup>.

#### Espesor tumoral

El ascenso de incidencia en el melanoma cutáneo no se ha acompañado de un aumento proporcional en la tasa de mortalidad <sup>(6;9)</sup>. Esto se debe a la progresiva disminución del espesor tumoral de las lesiones diagnosticadas, como muestran diversos estudios de series españolas en los que se pone de manifiesto un aumento de melanomas inferiores a 0,76mm de Breslow y una disminución de los melanomas gruesos, si se compara la serie de los años ochenta con la de los años noventa<sup>(5)</sup>. Además de la detección precoz, el aumento de incidencia en los países desarrollados también está influenciado por el uso de cabinas de bronceado que como se ha demostrado, también incrementan el riesgo de melanoma<sup>(6)</sup>.

#### Mortalidad del melanoma

La mortalidad por melanoma ha aumentado más rápido que en la mayoría del resto de los cánceres; sin embargo, este aumento de la tasa de mortalidad por melanoma en la población blanca en los últimos años no ha sido tan elevado como el aumento de su tasa de incidencia<sup>(5)</sup>. En

España, las muertes por melanoma suponen el 2% de todas las muertes<sup>(10)</sup>. La tasa de mortalidad en España fue de 1,76 por 100.000 habitantes en varones y de 1,26 por 100.000 habitantes en mujeres en el 2001, aumentando de forma progresiva desde la década de los 80 (figura 4). Este aumento no fue tan llamativo como el aumento de la incidencia. Si además analizamos la distribución de la mortalidad por melanoma según la edad se evidencia que un número significativo de muertes se producen entre la cuarta y sexta décadas de la vida, lo que supone un importante número de años potenciales de vida perdidos (figura 5).

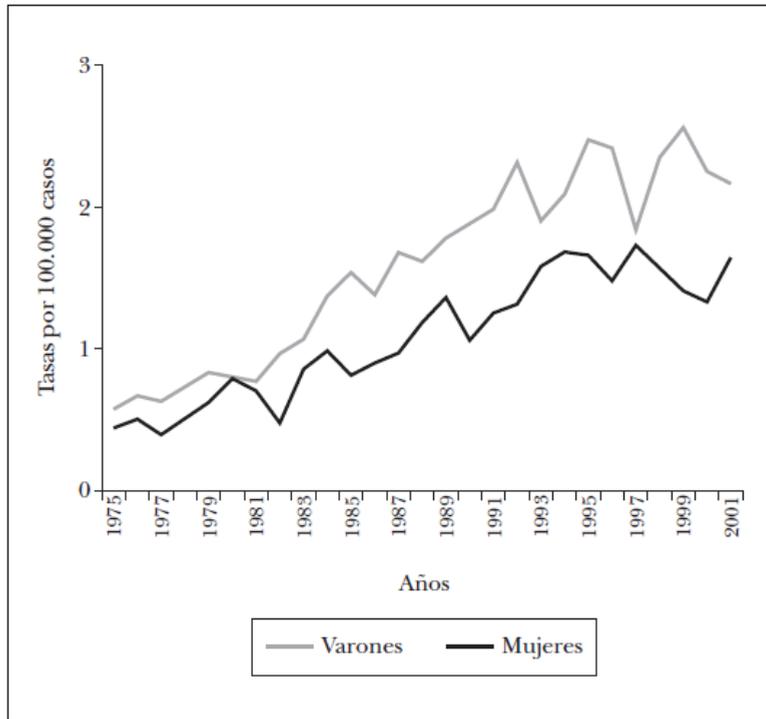


Figura 4. Evolución de las tasas de mortalidad de melanoma en España (1975-2001)<sup>(5)</sup>

En España, a pesar del incremento observado en las tasas de incidencia, afortunadamente existe una mejora importante en las tasa de supervivencia a los 5 años. En el varón se ha pasado de un 70,4% en 1987-1989 a un 73,9% en 1990-1994 y en las mujeres del 84,1 al 89,8% en el mismo periodo. En la mujer se observa una supervivencia a los 5 años superior a la del varón<sup>(5)</sup>. En la Comunidad

Valenciana, al igual que en el resto de España, también hay una mayor tasa de mortalidad en hombres respecto a mujeres que se mantiene en todos los grupos de edad (figura 6).

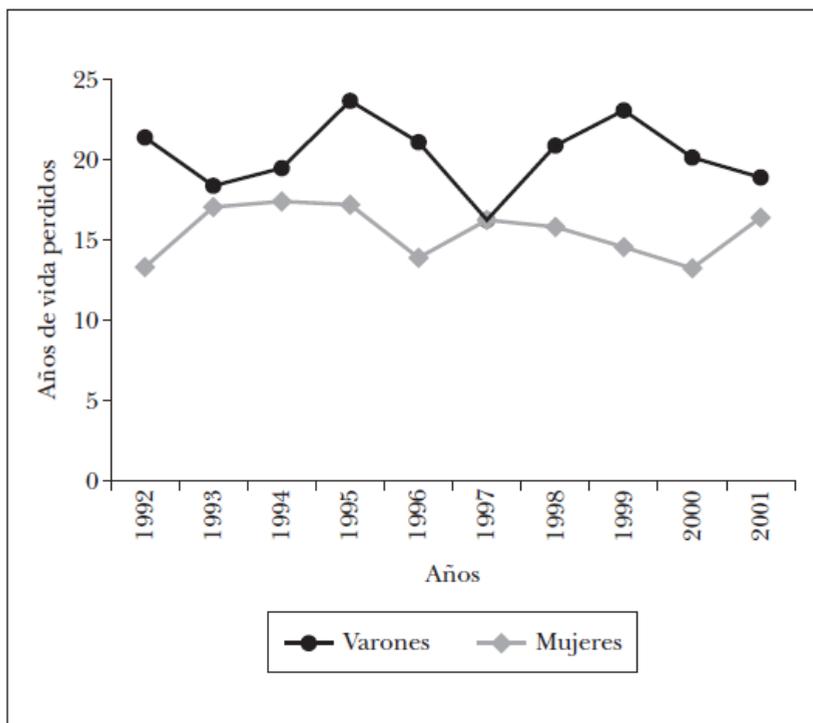


Figura 5. Años potenciales de vida perdidos en la última década, según sexo por melanoma. Tasa ajustada por edad a la población europea ( $\times 100.000$  habitantes)<sup>(5)</sup>.

Figura 2.13.3 Melanoma de Piel. Tasas ajustadas de mortalidad - ASR(E) - por grupos de edad. CV 2008

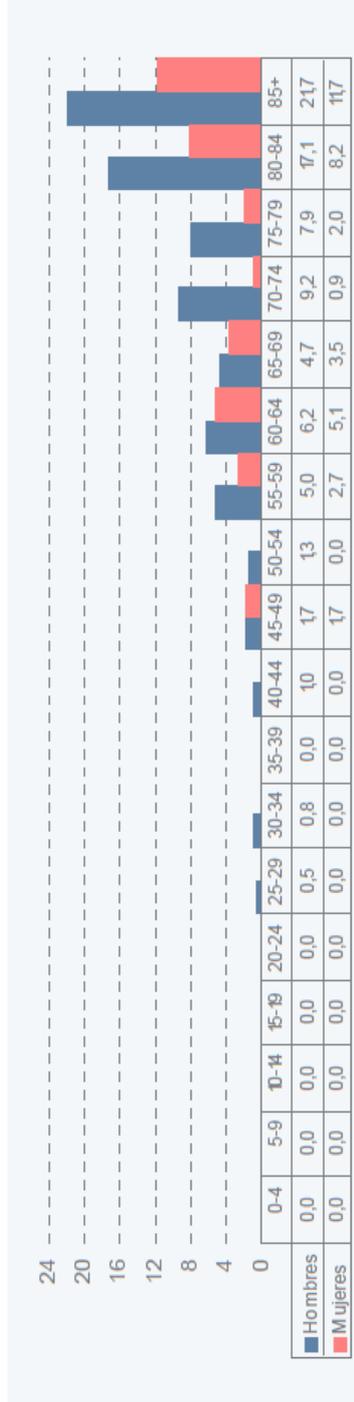


Figura 6: tasas de mortalidad por melanoma en la Comunidad Valenciana ajustadas por grupos de edad

### **1.3 Clasificación TNM**

El correcto estadiaje del melanoma, al igual que en otros cánceres, es la piedra angular para su manejo, tanto a nivel terapéutico como pronóstico. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) tiene un papel fundamental en la definición del estadiaje del cáncer y usa la clasificación TNM para definir la extensión de la enfermedad. La T describe la extensión del tumor primario, N la extensión de las metástasis linfáticas regionales y M la extensión de las metástasis a distancia. La primera edición del Manual de Estadiaje del Cáncer de la AJCC que incluía el melanoma se publicó en 1977 y desde entonces, ha experimentado múltiples revisiones para reflejar nueva información, avances en el diagnóstico y tratamiento de varios cánceres. El estadiaje del melanoma ha experimentado cuatro cambios en la década de los noventa del pasado siglo y dos en la primera del presente, reflejo de la gran cantidad de información y de conocimiento que se ha adquirido sobre el mismo<sup>(4)</sup>.

El análisis basado en la evidencia en el que se han fundamentado las recomendaciones para la clasificación del melanoma en la séptima edición del Manual de Estadiaje del Cancer utilizó la AJCC Melanoma Staging Database actualizada (hasta 2008), que contiene datos prospectivos de 30.946 pacientes con estadios I, II y III de melanoma y 7.972 pacientes con estadio IV de

melanoma<sup>(11)</sup>. Para definir el TNM, el AJCC Melanoma Committee revisó los factores pronósticos independientes publicados en la literatura, así como los factores pronósticos resultantes del análisis de la AJCC Melanoma Staging Database<sup>(11;12)</sup>.

### Clasificación del tumor primario (T)

La clasificación T se basa en los tres factores pronósticos más importantes del tumor primario: el espesor del índice de Breslow, la evidencia histológica de ulceración y el índice mitótico. De estos, el espesor de Breslow es el factor pronóstico determinante más potente. La ulceración y el índice mitótico también son factores pronósticos independientes, habiéndose mostrado éste último como el segundo factor pronóstico más potente de supervivencia, tras el espesor de Breslow<sup>(12)</sup>. En el nuevo sistema de estadiaje el índice mitótico ha reemplazado el nivel de invasión de Clark como segundo factor predictivo de la supervivencia tras el espesor de Breslow en melanomas con grosor menor o igual a 1mm<sup>(13)</sup>.

El espesor máximo del tumor (índice de Breslow) se mide desde la capa granulosa de la epidermis suprayacente o la base de la ulceración superficial hasta la porción más profunda de las células malignas que invaden la dermis, no se incluye la extensión más profunda adventicial ni las microsatelitos<sup>(14)</sup>.

La presencia de ulceración microscópica viene definida como la pérdida total del grosor epidérmico inducida por el tumor subyacente y los cambios dérmicos reactivos.

El índice mitótico es el número de mitosis por milímetro cuadrado, comenzando la medición en el campo con más mitosis. Se examinaron múltiples niveles de corte del índice mitótico estadísticamente, y el que mostró mayor correlación con la supervivencia fue el umbral de al menos  $1/\text{mm}^2$ , independientemente del espesor del tumor<sup>(3;11)</sup>.

La clasificación T tiene cinco subtipos numéricos, Tis, T1, T2, T3, y T4, que se corresponden con el aumento de la extensión de la enfermedad localmente invasiva (tabla 1). La evidencia histológica de ulceración se clasifica como “a” para ausencia de ulceración y “b” para la presencia de ulceración y se añade al subtipo numérico T. El índice mitótico se incluye como “a” menor de  $1/\text{mm}^2$  y “b” mayor de  $1/\text{mm}^2$  en melanomas T1 y no se incluye como factor pronóstico en tumores T2, T3 y T4<sup>(11)</sup>.

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

Tabla 1. Definición de T según AJCC<sup>(11)</sup>

### Clasificación de la enfermedad linfática regional (N)

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

Las metástasis intralinfáticas, incluyendo las metástasis en tránsito y/o las satelitosis alrededor del melanoma primario, se incluyen en la clasificación N porque conllevan un pronóstico similar al de la enfermedad linfática regional. El número de ganglios regionales metastásicos es el factor pronóstico más importante y define el subtipo numérico de la clasificación N (tabla 2). La masa tumoral se considera “a” si es enfermedad microscópica o “b” para la enfermedad macroscópica y se añade al subtipo numérico de N. La enfermedad microscópica se define como la afectación ganglionar que no es evidente clínicamente ni mediante pruebas de imagen pero se detecta mediante el examen histológico. La enfermedad macroscópica se define como la afectación ganglionar clínicamente palpable o detectable mediante pruebas de imagen, confirmada mediante evaluación histológica<sup>(4;12;13)</sup>. En la séptima edición de la AJCC para el estadiaje del melanoma se especifica que la presencia de micrometástasis ganglionares se puede definir mediante la tinción de hematoxilina-eosina o mediante técnicas de inmunohistoquímica (en la sexta edición sólo se consideraba con hematoxilina-eosina) y la ausencia de límite inferior de masa tumoral para definir la presencia de enfermedad ganglionar metastásica (en la sexta edición no se consideraban los depósitos de menos de 0.2mm de diámetro)<sup>(15)</sup>.

La técnica de Biopsia del Ganglio Centinela (BGC) se acepta como la forma más específica, sensible y con menor morbilidad para

realizar el estadiaje patológico y está incluida desde la sexta edición de la clasificación AJCC para el melanoma ya que, el factor pronóstico más potente para la supervivencia es el estado de los ganglios linfáticos regionales<sup>(4;12;15)</sup>. Actualmente no se realiza la linfadenectomía selectiva por tener una mayor morbilidad asociada y una mayor complejidad en el análisis histológico.

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

Tabla 2: Clasificación de la enfermedad ganglionar (N)<sup>(11;15)</sup>

\*Las micrometástasis se diagnostican tras la técnica del ganglio centinela y la linfadenectomía completa (si se realiza)

\*\*Las macrometástasis se definen como las metástasis ganglionares clínicamente detectables confirmadas mediante linfadenectomía terapéutica o metástasis ganglionares que muestran gran extensión extracapsular

## Clasificación de las metástasis a distancia (M)

La clasificación M se basa en dos factores pronósticos importantes de la enfermedad a distancia: el lugar anatómico de las metástasis y los niveles séricos de lactatodeshidrogenasa (LDH). Hay cuatro categorías de M. M0, ausencia de metástasis a distancia; M1a presencia de metástasis no viscerales, incluyendo en piel a distancia, subcutáneas o metástasis ganglionares a distancia, con niveles de LDH normales; M1b metástasis pulmonares con LDH normal; M1c cualquier otra metástasis visceral con niveles normales de LDH o cualquier otra metástasis incluyendo en piel o pulmonares con LDH elevado (2 determinaciones separadas por lo menos 24h) (Tabla 3).

Las diferencias más significativas en la supervivencia se encuentran en los pacientes con metástasis a distancia no viscerales (M1a) y los pacientes con metástasis viscerales (M1b y M1c). Las metástasis pulmonares con niveles de LDH normales se consideran a parte de otras metástasis pulmonares por su mejor tasa de supervivencia al año pero, se ha visto que tras dos años tienden a igualarse las tasa de supervivencia independientemente de la localización de la metástasis visceral <sup>(4)</sup>.

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

Tabla 3. Clasificación de las metástasis a distancia (M)<sup>(11)</sup>.

### Estadaje

La clasificación TNM permite agrupar a los pacientes en cinco estadios según el pronóstico: estadio 0 (melanoma in situ), estadio I (enfermedad local), estadio II (enfermedad local), estadio III (enfermedad regional ganglionar, en tránsito, y/o metástasis satélite), y estadio IV (metástasis a distancia). En general, el aumento en el estadio se asocia con una supervivencia menor (tabla 4 y figura 7)<sup>(4)</sup>.

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

Tabla 4. Estadios del melanoma<sup>(11)</sup>

1. El estadiaje clínico incluye el análisis patológico del melanoma primario y la evaluación clínica/radiológica de las metástasis.
2. El estadiaje patológico incluye el análisis patológico del melanoma primario y de los ganglios linfáticos regionales tras linfadenectomía parcial o total. El estadio 0 o IA es una excepción, no requieren evaluación patológica de los ganglios linfáticos

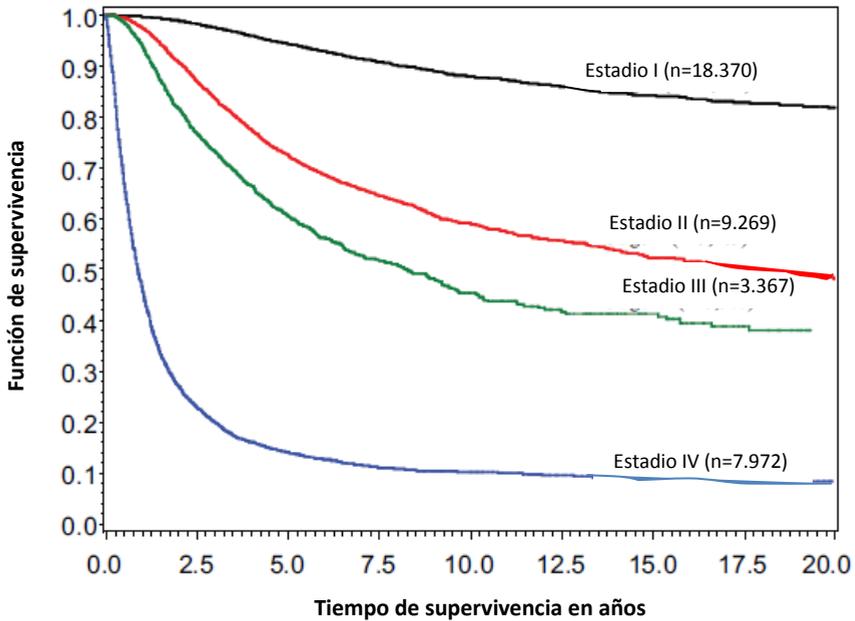


Figura 7. Supervivencia de los pacientes con melanoma en estadios I-IV<sup>(15)</sup>

#### 1.4 Estado del ganglio centinela

La mayoría de la controversia que existe en torno al potencial terapéutico del tratamiento quirúrgico de la enfermedad locoregional linfática en pacientes con melanoma se origina por las diferentes hipótesis de la vía de extensión de las células tumorales metastáticas. A final del siglo XIX, Halsted introdujo el concepto “tumor-ganglio-sangre”, con la hipótesis que las células tumorales mamarias metastatizan desde el tumor primario vía linfática, tras lo cual se diseminan de forma sistémica tanto por el torrente linfático como por sangre<sup>(16;17)</sup>. Hoy en día se admite que las metástasis de melanoma pueden ocurrir por ambas rutas;

Medalie y Akerman defienden que la extensión sistémica ocurre una vez hay suficientes células metastásicas detectables en ganglio linfático, esta extensión sistémica se hará clínicamente relevante dependiendo de otros factores biológicos del tumor e individuales del paciente como el sistema inmunológico <sup>(18)</sup>.

Antes del comienzo de la biopsia del ganglio centinela (BGC) se usaba la disección nodal regional electiva (DNRE) para estadificar los ganglios linfáticos regionales de los pacientes con Breslow de 0,75 a 4mm de espesor. La DNRE consistía en la disección quirúrgica de todos los ganglios regionales que rodeaban al melanoma, basándose en los mapas anatómicos de las vías de drenaje linfático <sup>(17)</sup>. Con esta intervención se creía que se podía curar a los pacientes que no tenían enfermedad ganglionar palpable, previniendo la extensión metastática de la enfermedad. Actualmente esta técnica se ha abandonado por varios motivos <sup>(17)</sup>:

1. Ningún ensayo prospectivo randomizado ha mostrado una mejora en la supervivencia global de los pacientes con melanomas de espesor intermedio (0,75-4mm)
2. Es una técnica imprecisa por la cantidad de tejido a analizar (con frecuencia más de 30 ganglios)
3. Se asocia a una elevada morbilidad a corto y largo plazo (infecciones de la herida, seromas, linfedema crónico, entre otros)

4. Sólo el 20% de los pacientes con melanoma de espesor intermedio presentan afectación ganglionar por lo que, el 80% de los pacientes no necesitarían esta técnica
5. En zonas donde el drenaje linfático es más variable, los ganglios resecaados podrían ser incorrectos

En 1990 Morton y colaboradores presentaron la técnica de la BGC<sup>(19;20)</sup> basada en la idea que la mayoría de los melanomas metastatizan de forma ordenada, afectando a un primer ganglio (“ganglio centinela”) y posteriormente a otros más distales (segundo y tercer escalones). En varios estudios<sup>(19;21)</sup> en los que se diseccionó primero el ganglio centinela y posteriormente se completó la disección ganglionar regional en la misma intervención, la incidencia de metástasis en ganglios no centinelas fue menor del 5%, confirmando la BGC como una técnica adecuada para identificar a los pacientes sin enfermedad clínica detectable que se beneficiarían de una linfadenectomía completa<sup>(22)</sup>. Otras técnicas evaluadas como la ecografía ganglionar<sup>(23)</sup> y la resonancia magnética<sup>(24)</sup> han mostrado una baja sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares, por lo que no se recomienda su uso para la evaluación de enfermedad locorregional de pacientes con melanomas de espesor intermedio y ganglios clínicamente negativos.

Diversos estudios han demostrado que el estado de los ganglios linfáticos regionales es el factor pronóstico independiente más importante en la supervivencia del melanoma<sup>(17;25;26)</sup> y, aunque ningún estudio randomizado ha demostrado que la resección ganglionar precoz de los ganglios positivos mejore la supervivencia en el melanoma, se acepta que el correcto estadiaje es la base para la elección de la actitud terapéutica y establecer el pronóstico del melanoma. La información pronóstica tiene muchas veces un valor incalculable no sólo para el médico, sino también para el paciente, ayudándole a tomar decisiones en el proceso<sup>(25)</sup>.

### **1.5 Técnica de la BGC**

Actualmente para la realización de la técnica de la BGC se recomienda la utilización combinada de linfoescintigrafía con un coloide radiactivo –frecuentemente tecnecio-99- y la identificación visual mediante el uso de tinta azul.

Tras la inyección del radiocoloide de forma preoperatoria alrededor de la lesión o de la cicatriz de la extirpación primaria, se procede a la realización de imágenes secuenciadas radiográficas con una gammacámara para la detección de las vías de drenaje linfáticas y las zonas ganglionares con más riesgo de metástasis. Una vez ya en quirófano se inyecta alrededor de la lesión o cicatriz la tinta azul y se procede a la localización del ganglio centinela mediante la combinación de la medición de la radioactividad con

una sonda gamma y la inspección visual de la zona de drenaje linfático. En la zona donde se encuentra el primer ganglio linfático de drenaje se detecta mayor radioactividad y se visualiza primero la llegada de la tinción azul (Figura 8)<sup>(17;19)</sup>.

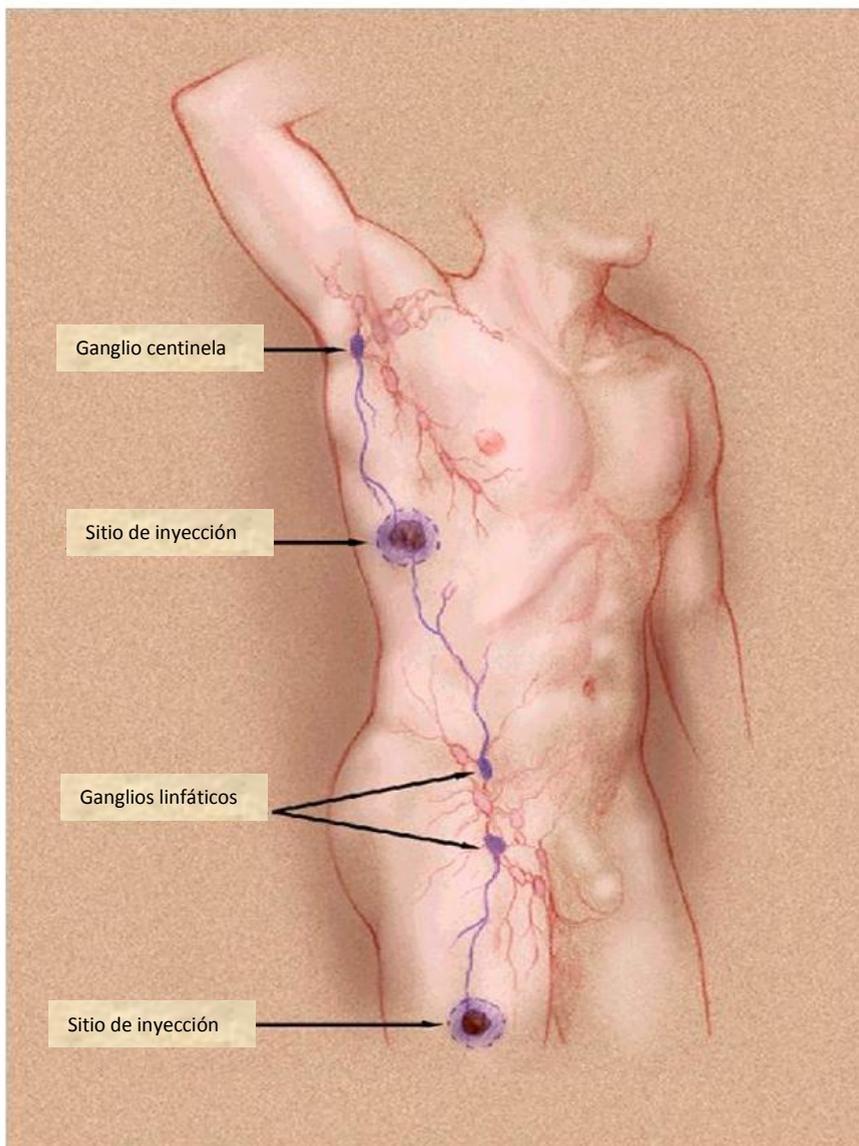


Figura 8. Diagrama que muestra la detección del ganglio centinela con el radiocoloide o con el tinte azul. El desarrollo del mapeo linfático ha permitido la detección más precisa del verdadero ganglio centinela. La figura también muestra que un tumor puede presentar múltiples zonas de drenaje.<sup>(17)</sup>

Una vez detectado el ganglio centinela se procede a su disección y se procesa para su estudio mediante hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica. El uso de éstas técnicas aumenta la detección de melanoma metastático un 10-40%<sup>(27;28)</sup>. Las tinciones inmunohistoquímicas más frecuentemente usadas en la detección de melanoma son la S-100, HMB-45 y Melan A. La S-100 es la más sensible, la HMB-45 y Melan A son más específicas. Dado su diferente perfil de especificidad y sensibilidad se recomienda el uso combinado de ambas para la evaluación de los ganglios<sup>(17;27)</sup>.

### **1.6 Recomendaciones para realización de la BGC**

Aunque la realización del procedimiento no está exenta de controversia, se acepta su utilidad para la estratificación pronóstica en un subgrupo de pacientes con melanoma y la AJCC lo ha incorporado en su estadiaje.

La tasa de ganglios centinelas positivos en pacientes con melanomas de espesor intermedio oscila entre el 15% y el 20%<sup>(3;3;29)</sup>, y disminuye de forma notable en los tumores de menos de 1mm de espesor. En los pacientes con melanoma T1a y T1b menores de 0.5mm riesgo de micrometástasis es muy bajo, pero aumenta a un 10% en los pacientes con T1b con un espesor tumoral superior a 0,76mm<sup>(11)</sup>. Por ello se recomienda la realización de la BGC en todos los pacientes con melanomas de espesor mayor de 1mm, y en pacientes con melanoma de espesor

mayor de 0,76mm cuando existen factores pronósticos negativos (índice mitótico  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>, invasión angiolinfática, margen profundo positivo y edad joven)<sup>(13;30)</sup>(tabla 5).

<b>Recomendaciones para la realización de la BGC</b>
El estado del GC es el factor pronóstico más importante para la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma primario; el impacto de esta técnica en la supervivencia no está definido
La BGC no se recomienda en pacientes con melanoma Tis o T1a
La BGC se debe considerar en pacientes con melanoma de espesor >1mm
En pacientes con melanoma T1b, de 0.76-1mm de espesor, la BGC debe de ser considerada; en melanomas T1b con espesor $\leq 0.76$ mm la BGC no debe de realizarse, salvo que haya otros factores pronósticos negativos además de la ulceración y el índice mitótico, como invasión angiolinfática, margen profundo positivo o edad joven.

Tabla 5: recomendaciones para la realización de BCG<sup>(11)</sup>

## **2. HIPÓTESIS**



## 2.1 Bases

La BGC está considerada el procedimiento más sensible y específico para la detección de micrometástasis de melanoma en los ganglios linfáticos regionales, con menor morbilidad y efectos secundarios que la linfadenectomía selectiva <sup>(4;11;13;17;25;31)</sup>.

Un índice mitótico  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>, independientemente del espesor tumoral, se asocia a una menor supervivencia en los pacientes con melanoma<sup>(13)</sup>. Aunque el índice mitótico es una variable continua, no se han encontrado otras medidas a parte de 1 mitosis/mm<sup>2</sup> que indiquen un aumento del riesgo de metástasis en particular<sup>(15)</sup>. La AJCC ha introducido en su última edición el índice mitótico en la evaluación del tumor T1 por su valor predictivo como factor independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma<sup>(15)</sup>.

La relación entre el resultado de la técnica de la BGC y el índice mitótico no está bien establecida<sup>(32;33)</sup>.

## 2.2 Hipótesis

Desde un punto de vista teórico los melanomas más agresivos y con peor pronóstico deberían presentar mayores tasas de ganglios centinelas positivos.

La relación entre los distintos factores implicados con un pronóstico adverso en el melanoma como un índice de Breslow

alto, ulceración, regresión, índice mitótico elevado y la presencia de ganglio centinela positivo no está claramente establecida.

Nuestra hipótesis de trabajo se establece sobre la base de que deben existir correlaciones significativas entre los nuevos factores pronósticos y los clásicos ya establecidos en la estadificación del melanoma.

### **3. OBJETIVOS**



### **3.1 Objetivo principal**

El objetivo principal del estudio es describir y analizar la relación entre el estado de ganglio centinela positivo o negativo y el índice mitótico en los pacientes con melanoma atendidos en nuestro centro.

### **3.2 Objetivos secundarios**

- Determinar si los pacientes con un resultado positivo en la técnica de BGC atendidos en nuestro centro presentan una supervivencia menor que los pacientes que tienen un resultado negativo.
- Determinar si los pacientes con un índice mitótico elevado tienen una supervivencia menor que los que presentan un índice mitótico bajo entre los pacientes atendidos en nuestro centro.
- Determinar si existe relación entre el resultado de la técnica de BGC en los pacientes atendidos en nuestro centro y otras variables con valor pronóstico establecido como son el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, la regresión, la edad y el sexo.
- Determinar cómo influye en la supervivencia de los pacientes atendidos en nuestro centro el índice de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, la regresión, la edad y el sexo.



## **4. MÉTODO**



#### **4.1 Ámbito del estudio**

El estudio se ha realizado en el Servicio de Dermatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) que atiende las necesidades de asistencia sanitaria pública especializada hospitalaria de un área metropolitana (Departamento de salud de Valencia-Hospital General) de 372.138 habitantes. Además, el Servicio de Dermatología actúa como centro de referencia en Dermatología para toda la Comunidad Valenciana<sup>(34)</sup>.

La Unidad de Dermatología Oncológica del CHGUV tiene una amplia experiencia en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con melanoma. Esta unidad multidisciplinaria está formada por miembros de los servicios de Dermatología, Cirugía Plástica y Oncología Médica. Existe un registro informatizado en donde se recogen de forma prospectiva los datos de los pacientes desde el año 1972. Desde mayo del año 2001 se realiza la técnica de la biopsia del ganglio centinela en colaboración con los servicios de Cirugía Plástica y Medicina Nuclear.

#### **4.2 Diseño del estudio**

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

### **4.3 Población del estudio**

En este estudio, se seleccionó retrospectivamente de la base de datos de melanoma del Servicio de Dermatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia a los pacientes diagnosticados de melanoma a los que se realizó la BGC entre mayo del año 2001 (año de comienzo de realización de la técnica en éste centro) y mayo del año 2009 respectivamente. La base de datos de melanoma tenía hasta mayo del 2009 un total de 1725 pacientes recogidos, 702 durante los años de recogida del estudio y 150 con la técnica de la BGC realizada. En este estudio sólo se incluyó a los pacientes en los que se pudo evaluar la histología de la pieza original de extirpación del melanoma y a los que se les pudo realizar la técnica de la BGC. En total se contabilizaron 139 pacientes que cumplían estos requisitos. El análisis de las piezas fue realizado por dos dermatopatólogos en el momento del diagnóstico. Para el presente estudio, se volvieron a analizar las piezas en el 2011 por un dermatopatólogo con amplia experiencia en lesiones pigmentarias de forma retrospectiva y ciega para disminuir la variabilidad interobservador y posibles sesgos. En todos los pacientes se recogió y se introdujo en la base de datos toda la información clínica e histológica correspondiente al momento del diagnóstico de forma prospectiva.

Se seleccionó sólo a los pacientes que cumplieran los siguientes requisitos:

- a) Pacientes con melanomas de  $\geq 1\text{mm}$  de espesor o melanomas de  $\geq 0.76\text{ mm}$  y  $\leq 1\text{mm}$  de espesor que además presentaban signos histológicos de regresión o ulceración
- b) Pacientes en los que se realizó el índice mitótico mediante revisión directa de la pieza histológica del melanoma primario
- c) Pacientes en los que la técnica del ganglio centinela fue realizada en nuestro centro
- d) Pacientes en los que se realizó seguimiento en nuestro centro

Los pacientes menores de 16 años se excluyeron para evitar las lesiones tipo nevus atípico espizoide de comportamiento incierto y los melanomas pediátricos, por su diferente historia natural respecto al del adulto.

En todos los casos, se analizaron los siguientes parámetros clínicos en forma de variables categóricas:

- a) Edad en el momento del diagnóstico
- b) sexo
- c) localización del melanoma

El espesor tumoral se midió de acuerdo con el método de Breslow<sup>(14)</sup>, se consideró presencia de ulceración sólo en los tumores en los que la ulceración incluyera todo el espesor de la epidermis, el número de mitosis se determinó por milímetro cuadrado considerando las áreas con mayor número de mitosis.

#### **4.4 Biopsia**

La biopsia de una lesión sospechosa de melanoma en el Servicio de Dermatología del CHGUV se realiza según las guías habituales<sup>(13)</sup>. Para una lesión sospechosa de melanoma se realiza una biopsia escisional ajustada con un margen de 1-3mm con una profundidad suficiente para que la lesión no sea seccionada. La incisión se realiza de forma longitudinal al eje de las extremidades para facilitar posteriormente la ampliación de la extirpación y la realización de la BGC si procede. La biopsia incisional (parcial) de una lesión sospechosa sólo se realiza en ciertas circunstancias como la localización facial o acral, baja sospecha de melanoma o en lesiones muy amplias. Se realiza, en este último caso, la biopsia de la zona más atípica clínica o dermatoscópicamente para realizar un estadiaje provisional y planificar el tratamiento.

#### **4.5 Análisis histológico del melanoma primario**

El análisis histológico del melanoma primario fue revisado retrospectivamente en el año 2011 por un mismo dermatopatólogo (VAM) con experiencia en lesiones pigmentarias

para eliminar la variabilidad interobservador. Se realizó según las guías clínicas existentes<sup>(13)</sup>; en el caso de la regresión se consideró presencia de la misma cuando en más del 50% de la lesión había infiltrado inflamatorio y existía, aunque fuera en menor grado, fibrosis. En el informe dermatopatológico se incluyeron de forma sistemática: diagnóstico, espesor tumoral (Breslow) en mm, presencia o ausencia de ulceración, índice mitótico, afectación de márgenes, nivel anatómico de afectación (niveles de Clark)<sup>(13)</sup>, subtipo histológico, presencia de invasión perineural, presencia de regresión, estadiaje T, presencia de infiltrado inflamatorio, presencia de crecimiento vertical (tabla 6)<sup>(35)</sup>.

<b>Diagnóstico</b>	<b>melanoma</b>
<b>Espesor tumoral (Breslow)</b>	mm
<b>Ulceración</b>	Presente/ausente
<b>Índice mitótico</b>	Mitosis/mm <sup>2</sup>
<b>Márgenes</b>	Positivos/negativos
<b>Nivel anatómico de infiltración (Nivel de Clark)</b>	Nivel II-V
<b>Invasión perineural</b>	Presente/ausente
<b>Regresión</b>	Presente/ausente
<b>Clasificación T</b>	T1a-T4b
<b>Inflamación peritumoral</b>	No identificada, escasa, abundante
<b>Crecimiento vertical</b>	Presente/ausente

Tabla 6: protocolo informe histológico de melanoma<sup>(13)</sup>

#### 4.6 Técnica de la BGC<sup>(24-35)</sup>

La técnica de la biopsia de la BGC comienza con la inyección del radionúclido Tecnecio-99 intradérmicamente en la zona peritumoral de forma preoperatoria, el mismo día de la intervención. Ese mismo día, poco después de la inyección se toman imágenes radiográficas dinámicas en la gammacámara del servicio de medicina nuclear para identificar las vías de drenaje linfático de la zona tumoral. Todas las zonas de riesgo de

metástasis se marcan mediante un tatuaje intradérmico y se envían imágenes radiográficas a quirófano para que los cirujanos plásticos tengan referencia gráfica de las zonas de riesgo. Esta técnica permite predecir de forma precisa las vías de drenaje linfático, evitando errores por variaciones anatómicas.

El ganglio centinela se determina de forma intraoperatoria, identificando la zona con más radiactividad mediante una sonda gamma portátil. Se procede a su disección quirúrgica cuidadosamente, intentando dejar una porción de grasa circundante fina que evite dañar las vías linfáticas aferentes y evitando dañar la muestra con el electrobisturí.

#### **4.7 Análisis histológico del ganglio centinela**

El ganglio centinela llega al laboratorio de dermatopatología fresco, sin fijar, rodeado de tejido adiposo. En ocasiones llega más de un ganglio centinela, por la imposibilidad de distinguirlo intraoperatoriamente. En este segundo caso se analizan todos los ganglios recibidos. Antes de proceder a la limpieza del tejido adiposo se marcan las zonas de entrada de los vasos aferentes linfáticos mediante un clip. Se procede a la descripción macroscópica del ganglio, midiendo la longitud, espesor y anchura del mismo en milímetros y, posteriormente, se disecciona de forma precisa a lo largo de su meridiano más largo que suele coincidir con la disección longitudinal del vaso linfático aferente.

En caso de que no coincidan, se disecciona siempre cogiendo el pedículo vascular aferente para detectar las células de melanoma que puedan llegar al seno subcapsular a través del mismo (figura 9). Una vez seccionado, se inspeccionan visualmente ambas superficies del corte para detectar alteraciones macroscópicas y se colocan boca abajo en las cajetillas en las que pasan 12-24h fijándose con formalina.

Una vez fijado el tejido se procede a la realización de cortes seriados con el micrótomo con un espesor de 3 $\mu$ m y se incluyen 3 cortes de cada porción para hematoxilina-eosina (HE) y otro para Melan-A. En el caso de que el pedículo vascular no haya sido identificado, se secciona todo el espesor del ganglio cada 3mm y se procede a la exploración completa del mismo.

Se considera ganglio positivo todo aquel que presenta células melánicas detectables con HE o Melan-A, sin un umbral mínimo.

Todos los ganglios centinelas positivos son inspeccionados por dos dermatopatólogos con experiencia en el diagnóstico de melanoma y la evaluación de los ganglios en el mismo.

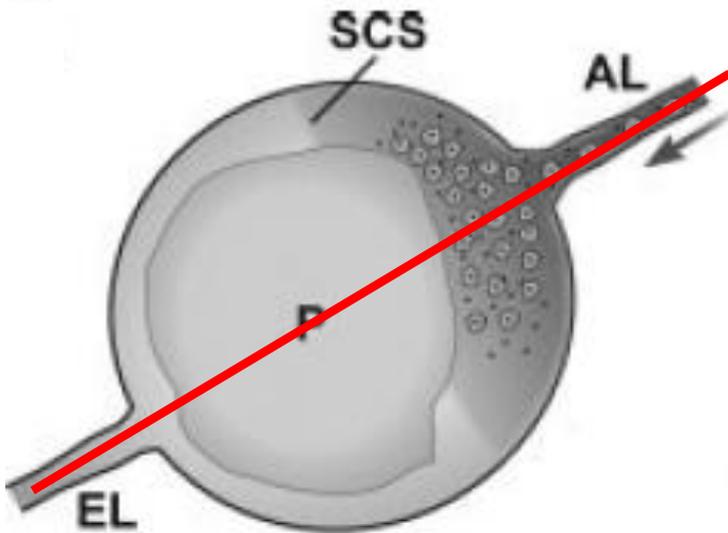


Figura 9: esquema de un ganglio linfático centinela. La línea roja marca la zona donde se hace la incisión para su procesamiento. Está también representada la disposición en la que se extienden las células tumorales del melanoma. AL: linfático aferente, SCS: seno subcapsular, EL: linfático eferente<sup>(36)</sup>.

#### 4.8 Fuentes de datos y Seguimiento

Las variables dermatológicas se obtuvieron de la revisión de las biopsias del melanoma primario por un mismo dermatopatólogo, para evitar la variabilidad interobservador<sup>(37)</sup>. Se registraron además variables demográficas (sexo, fecha de nacimiento, domicilio, etc.), variables clínicas (factores de riesgo de melanoma, antecedentes familiares de melanoma, de nevus displásico, número de nevus, zona anatómica del melanoma, etc.) y variables

terapéuticas (tratamiento quirúrgico, extirpación completa, técnica del ganglio centinela realizada).

Las fuentes de información utilizadas para la recogida de estas variables fueron la historia clínica, la base de datos del Servicio de Dermatología del CHGUV y la entrevista telefónica en caso necesario. (Anexo: formulario recogida de datos)

En el seguimiento se registraron todas las recaídas ocurridas, tanto las metástasis a distancia, como las recurrencias locales y de ganglios linfáticos regionales.

Se registraron además las muertes ocurridas por melanoma y por causas distintas de melanoma.

El seguimiento concluyó en febrero del 2012; y se realizó mediante entrevista telefónica, revisión de historias clínicas, y revisión de las bases de datos del Servicio de Dermatología y Admisión Hospitalaria del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Con el objetivo de reducir el número de pérdidas, se consultó la base de datos de Abucasis para conocer el estado vital de algunos pacientes, en los que el contacto telefónico no fue posible.

#### 4.9 Análisis estadístico

En la descripción de la muestra y en el estudio de las variables dermatopatológicas, se ha indicado para las variables categóricas, el número de pacientes y la frecuencia relativa, utilizándose como gráficos complementarios el diagrama de barras o el diagrama de sectores. Las variables edad, espesor de Breslow e índice mitótico se han categorizado para su análisis estadístico.

La correlación existente entre distintas variables clínicas e histológicas se evaluó mediante el test de correlación de Spearman para variables categóricas.

La comparación de las características clínicas y los datos dermatopatológicos entre el grupo de pacientes que presentaron ganglio positivo en la BGC y los que presentaron un resultado negativo, se ha realizado mediante el test  $\chi^2$  y el test exacto de Fischer para características categóricas. Para controlar los posibles factores de confusión, se realizó un análisis de regresión logística por pasos, con el criterio de entrada valor de P menos de 0.20 para el modelo inicial y criterio de permanencia en el modelo final P menor de 0.05.

Las curvas de tiempo libre de enfermedad y mortalidad total se calcularon mediante el método del producto de Kaplan-Meier y se realizó para detectar diferencias entre las curvas el Long-rank test. Se realizó análisis multivariado de supervivencia para el tiempo

libre de enfermedad y la mortalidad total incorporando las variables estadísticamente significativas con el test Long-rank ( $<0.05$ ) al modelo de regresión de Cox, con el fin de detectar los factores predictores de supervivencia independientes en los pacientes con melanoma de nuestra muestra. Las covariables individuales del modelo se expresan con la hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación bilateral se determinó mediante un valor de P menor de 0.05.

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software estadístico para ciencias sociales IBM SPSS Statistics 20 para MAC, (IBM, US)

## **5. RESULTADOS**



## **5.1 Población de estudio**

Desde mayo de 2001 a mayo de 2009, un total de 702 pacientes fueron remitidos a la Unidad de Dermatología oncológica por tener un melanoma. Se realizó la técnica del ganglio centinela en 150 de estos pacientes por cumplir los requisitos para la misma. De ellos, 139 pacientes constituyen nuestro grupo de estudio.

De los 150 pacientes con melanoma remitidos para la realización de la técnica del ganglio centinela, se excluyeron del análisis final del estudio once pacientes (figura 10): 6 desearon realizar el seguimiento en otro centro y en 5 no tuvimos acceso a la laminilla original del melanoma, por provenir de otro centro sólo con informes histológicos.

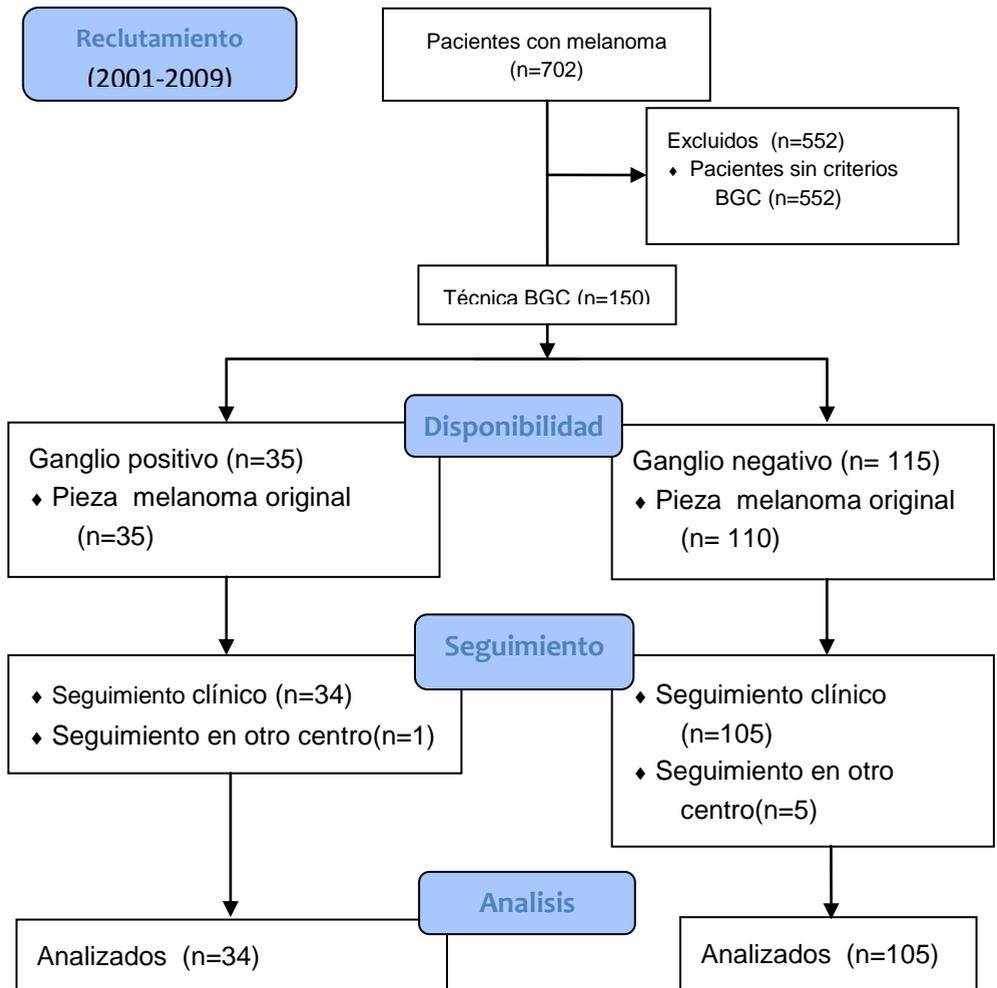


Figura 10. Población de estudio

## 5.2 Descripción de la muestra

El estudio se realizó finalmente sobre un total de 139 pacientes. A continuación se describen las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes.

### 5.2.1 Características epidemiológicas. Edad y sexo.

La edad media de los pacientes en el momento de realizar la BGC fue de  $53,34 \pm 16,05$  años (edad mínima de 18 años, edad máxima de 85 años), con un ligero predominio de los varones en nuestra muestra (77 hombres, 55,4%) frente a las mujeres (62 pacientes, 44,6%). Las figura 11 y las tabla 7 y 8 muestran la distribución por sexo y edad.

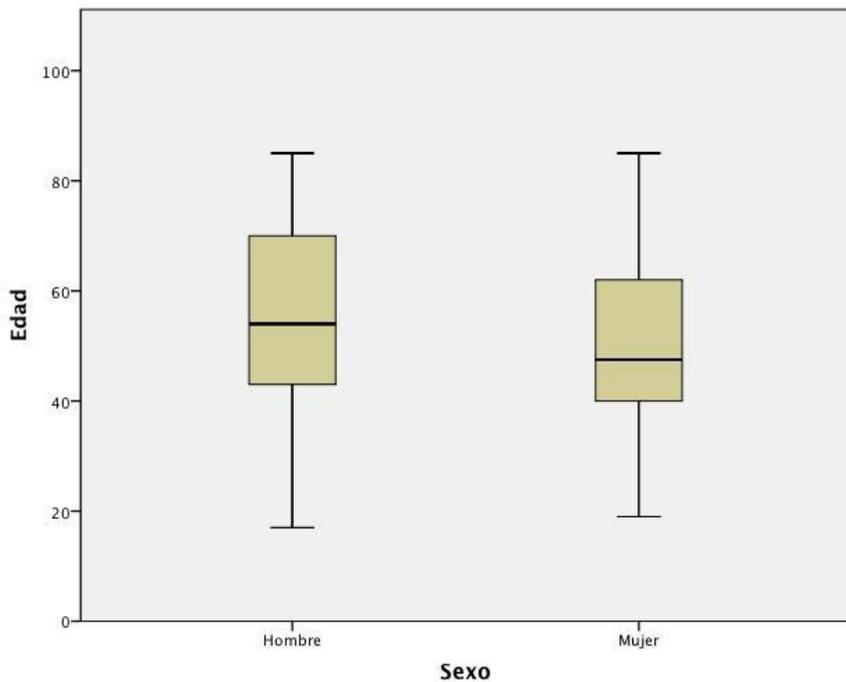


Figura 11: distribución de la muestra por edad y sexo

<b>Distribución edad por sexo</b>			
Edad			
Sexo	Media	N	Desv. típ.
Hombre	54,94	77	15,762
Mujer	51,35	62	16,306
Total	53,34	139	16,048

Tabla 7: distribución de la muestra por sexo. Media y desviación típica.

	Hombre	Mujer	Valor P	
<b>Grupo de edad</b>				
	≤60 años	59,7%	74,2%	0,073
	>60 años	40,3%	25,8%	
<b>Color pelo-fototipo</b>				
	Rubio	13%(10)	24,2%(15)	0,307
	Rojo	5,2%(4)	4,8%(3)	
	Castaño	81,8%(63)	71%(44)	
<b>Localización</b>				
	Cabeza	0%(0)	3,2%(2)	0,000
	Tronco	70,1%(54)	25,8%(16)	
	MMSS	15,6%(12)	22,6%(14)	
	MMII	14,3%(11)	48,4%(30)	

Tabla 8: Distribución de algunas características clínicas de la muestra según sexo. Para cada grupo se expresa su porcentaje en la muestra, entre paréntesis el número total.

		Hombre	Mujer	Valor P
<b>Tipo histológico</b>				
	LMM	1,3%(1)	3,2%(2)	0,369
	SSM	70,1%(54)	59,7%(37)	
	MMN	19,5%(15)	19,4%(12)	
	MLA	9,1%(7)	17,7%(11)	
<b>Niveles de Clark</b>				
	III	61%(47)	62,9%(39)	0,966
	IV	29,9%(23)	29%(18)	
	V	9,1%(7)	8,1%(5)	
<b>Categoría Breslow</b>				
	0-2	48,1%(37)	59,7%(37)	0,172
	>2	51,9%(40)	40,3%(25)	
<b>Índice Mítico</b>				
	<1/mm <sup>2</sup>	15,6%(12)	8,1%(5)	0,179
	≥1/mm <sup>2</sup>	84,4%(65)	91,9%(57)	
<b>Ulceración histológica</b>				
	ausente	68,8%(53)	74,2%(46)	0,488
	presente	31,2%(24)	25,8%(16)	
<b>Regresión</b>				
	Ausente	57,1%(44)	69,4%(43)	0,139
	presente	42,9%(33)	30,6%(19)	
<b>Satelitosis</b>				
	Ausentes	88%(66)	93,5%(58)	0,270
	Presentes	12%(9)	6,5%(4)	

Tabla 9: Distribución de características histológicas de la muestra según sexo.

### 5.2.2 Características Clínicas.

#### Color de pelo-fototipo

La figura 11 resume el color de pelo en la población estudiada. La mayoría eran castaños (107 pacientes, 77%), seguidos por rubios (24 pacientes, 17,3%) y en menor número pelirrojos (7 pacientes, 5%).

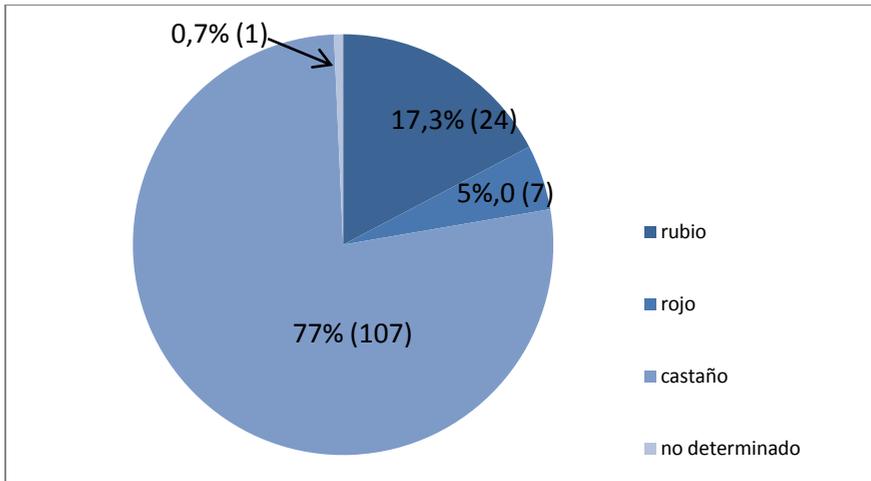


Figura 12. Color de pelo de los pacientes de la muestra

#### Presencia de lesión preexistente

La figura 13 resume la presencia de lesión melánica antes del diagnóstico de melanoma. En la mayoría de pacientes (99 pacientes, 71,2%) no existía previamente una lesión pigmentada antes de la aparición de la lesión motivo de consulta. En 36 pacientes (25,9%) existía previamente una lesión melanocítica adquirida, en 2 pacientes (1,4%) un nevus atípico y en otros 2 (1,4%) un nevus melanocítico congénito.

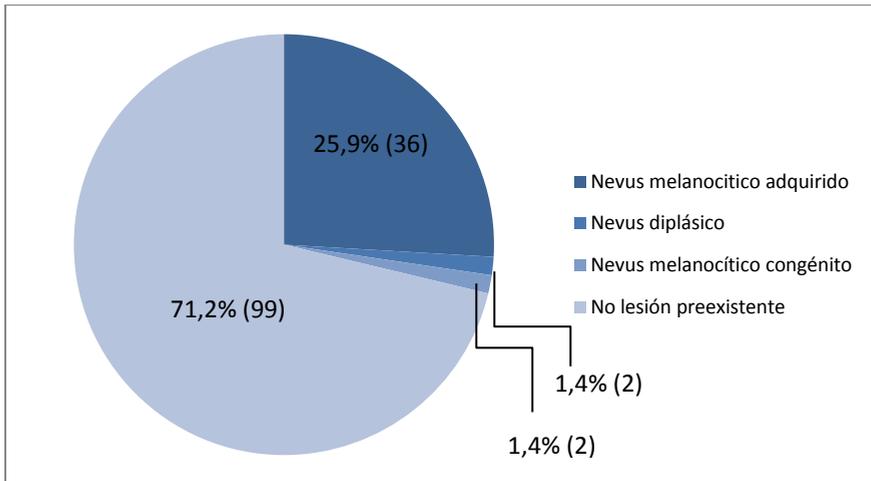


Figura 13. Presencia de lesión preexistente

### Cambios observados en la lesión

Los cambios observados en la lesión fueron muchas veces el motivo que hizo consultar a los pacientes. En nuestra base de datos se registró la existencia de hemorragia, traumatismo, dolor, aumento de volumen y cambio de color. (Figura 14 y tabla 10)

	no	si
<b>Traumatismo</b>	87,1% (121)	12,9% (18)
<b>Hemorragia</b>	67,6% (94)	32,4% (45)
<b>Dolor</b>	98,6% (137)	1,4% (2)
<b>Aumento volumen</b>	12,2% (17)	87,8% (122)
<b>Cambio de color</b>	66,9% (93)	33,1% (46)

Tabla 10. Existencia de cambios en la lesión. Entre paréntesis el número de pacientes

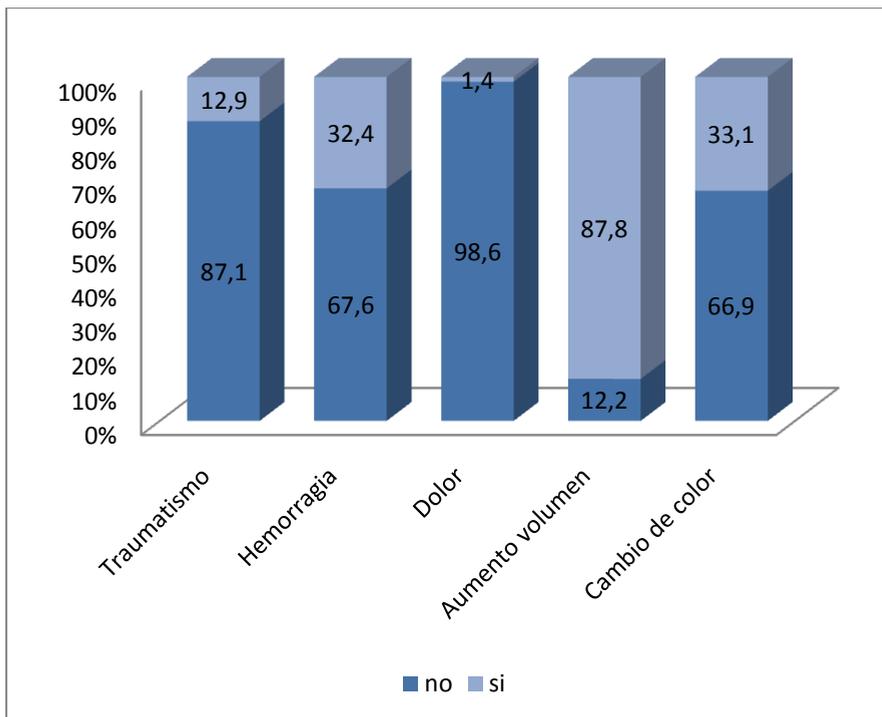


Figura 14. Cambios en la lesión preexistente. Vienen reflejados los porcentajes de pacientes en las columnas.

### Localización de la lesión

La figura 15 resume la localización de la lesión. En orden de frecuencia descendente, las lesiones se localizaron en tronco (72 pacientes, 51,8%), miembros inferiores (41 pacientes, 29,5%), miembros superiores (24 pacientes, 15,9%) y cabeza (2 pacientes, 1,4%). Por sexos, la localización más frecuente en hombres fue el tronco (70,1%, 54 pacientes) y en las mujeres los miembros inferiores (48,4%, 30 pacientes).

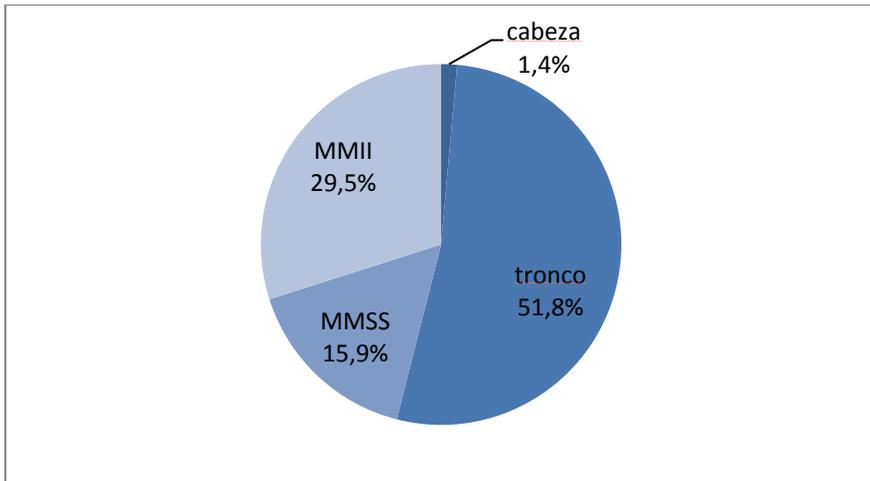


Figura 15. Localización del melanoma

#### Clínica del melanoma primario

La mayoría de pacientes (89, 64%) presentaron un melanoma de extensión superficial (MES), en menor proporción presentaron melanoma nodular (MMN, 28 pacientes 20,1%), melanoma lentiginoso acral (MLA, 18 pacientes, 12,9%) y lentigo melanoma maligno (LMM, 3 pacientes, 2,2%) (Figura 16).

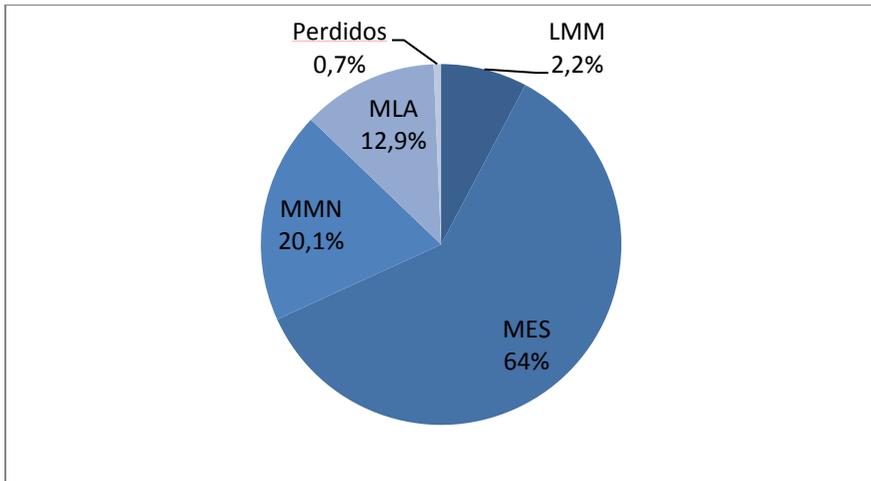


Figura 16. Presentación clínica del melanoma primario

### 5.2.3 Características histológicas del melanoma primario

#### Tipo histológico

Histológicamente el MES fue el más frecuente con un 65,5% (91) de pacientes, seguido en orden descendente por el MMN 19,4% (27 pacientes), el MLA 12,9% (18 pacientes) y el LMM 2,2% (3 pacientes).

#### Espesor de Breslow

En nuestra muestra, la mayor proporción de pacientes (41,7 %, 58) presentó un espesor (Breslow) >1-2 mm, seguidos en orden descendente por >2-4 mm (29,5%, 41 pacientes), >4 mm (17,3%, 24 pacientes) y ≤1 mm (11,5%, 16 pacientes) (Figura 17). Por sexos, un 51,9% de hombres (40 pacientes) y un 40,3% de

mujeres (25 pacientes) presentaron un Breslow  $>2\text{mm}$  y un 48,1% (37) y un 59,7% (37) respectivamente un Breslow  $\leq 2\text{mm}$ .(tabla 9)

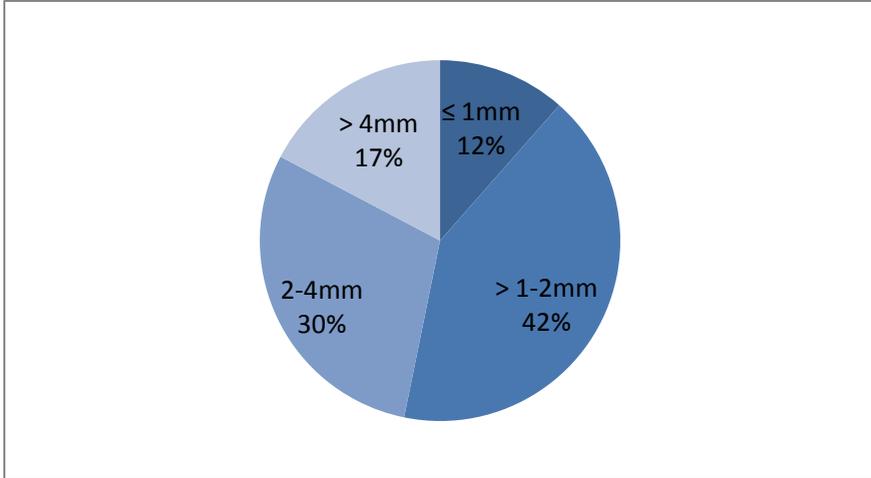


Figura 17: distribución del espesor de los melanomas de la muestra (Breslow)

#### Niveles de Clark

El porcentaje de niveles de Clark en nuestra muestra fue de 61,9% (86 pacientes) para el nivel III, 29,5% (41 pacientes) para el nivel IV y 8,6% (12 pacientes) para el nivel V (figura 18).

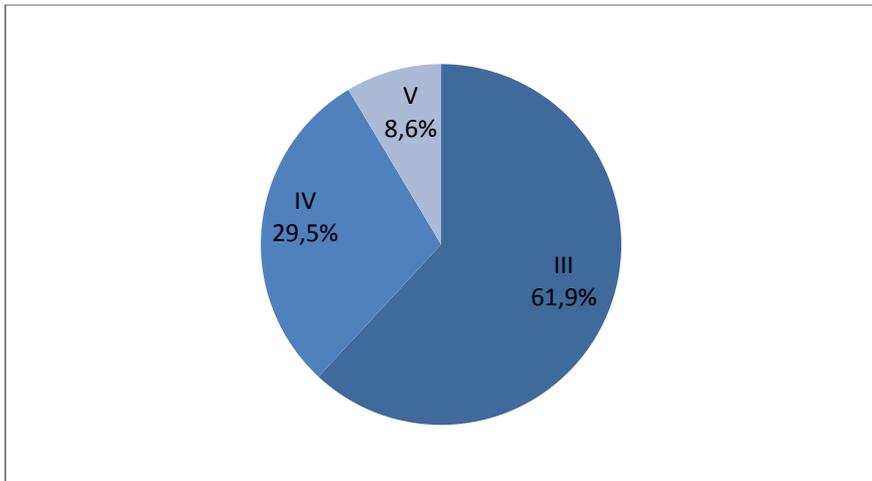


Figura 18: Distribución de los niveles de Clark en la muestra

#### Presencia de ulceración

El 71,2% (99 pacientes) de la muestra no presentaba ulceración histológica, mientras que el 28,8% (40 pacientes) sí la tuvo.

#### Índice mitótico

El 12,2% (17) de los pacientes presentó un índice mitótico  $< 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> y el 87,8% (122)  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> (Figura 19).

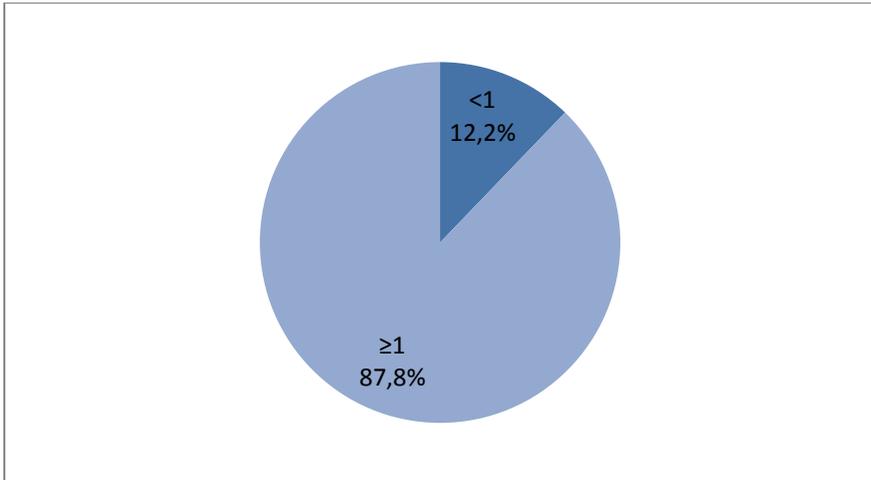


Figura 19: Distribución de la categoría del índice mitótico según la AJCC en la muestra.

#### Tipo celular

El 61,9% (86 pacientes) presentó células de hábito epiteloide de forma predominante en el melanoma, seguido en frecuencia por las células atípicas (31,6%, 44 pacientes). Las variantes celulares fusiformes, mixtas y nevoides fueron menos frecuentes (3,6%, 0,7% y 2,2% respectivamente) (figura 12).

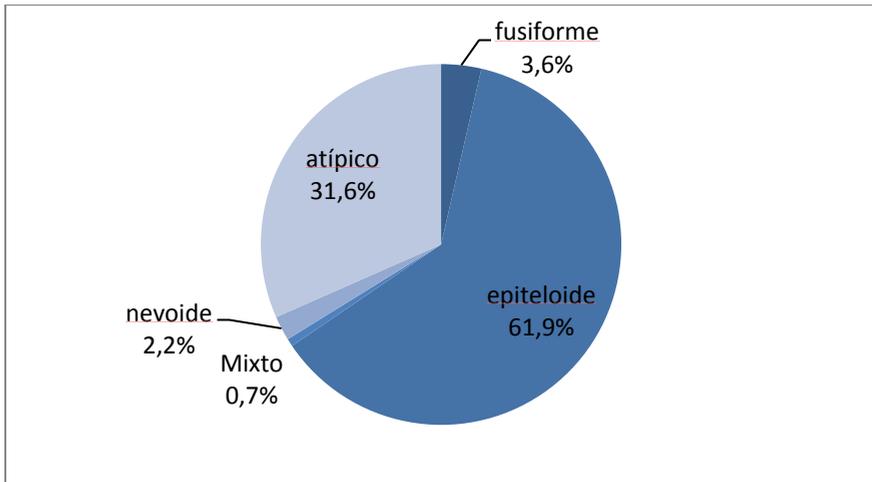


Figura 20. Tipo celular predominante en los melanomas de nuestro estudio

### satelitosis

La presencia de satelitosis se resume en las figura 21. La mayoría de nuestros pacientes (89,2%, 124 pacientes) no tuvo satelitosis.

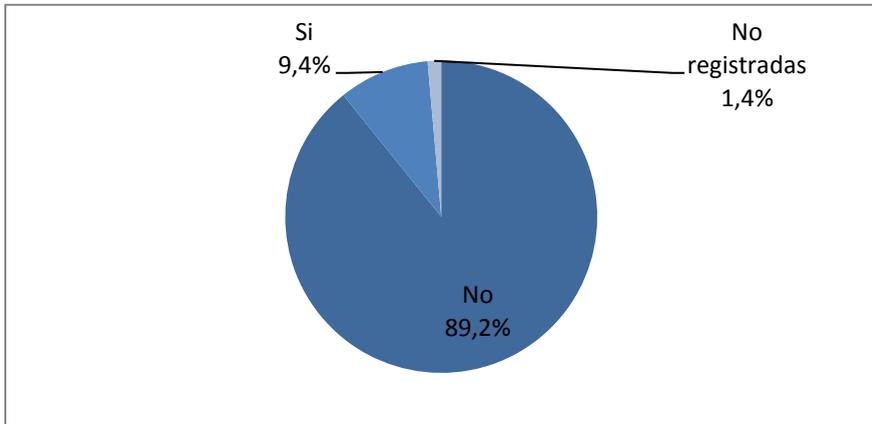


Figura 21. Presencia de satelitosis microscópicas

#### 5.2.4 Resultado de la BGC

La técnica de la BGC, resultó positiva en 24,5% de la muestra (34 pacientes) y negativa en el 75,5% (105 pacientes) restante (figura 22).

En la tablas 11 y 12 se resumen las características clínicas e histológicas de los pacientes con BGC positivas y negativas para melanoma.

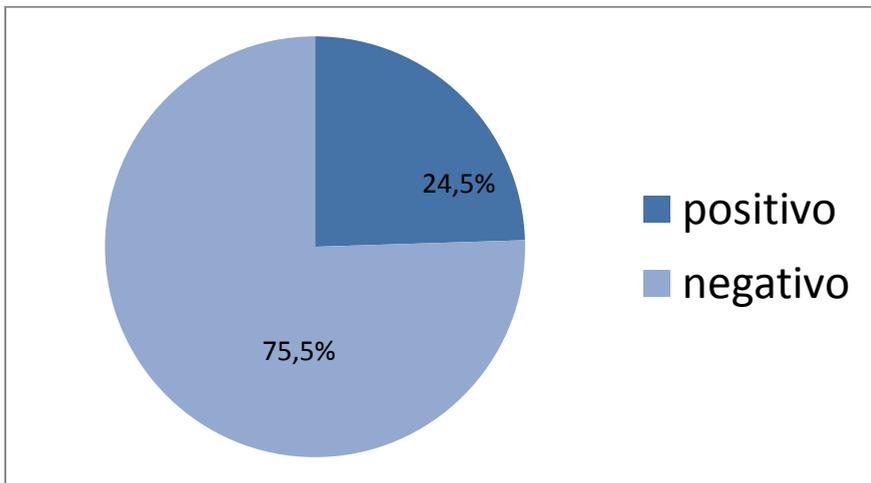


Figura 22: resultado de la técnica de la BGC.

		Ganglio +	Ganglio -	Valor P
<b>Grupo de edad</b>				0,83
	≤60 años	23,9%	76,1%	
	>60 años	25,5%	74,5%	
<b>Sexo</b>				0,209
	Hombre	28,6%	71,4%	
	Mujer	19,4%	80,6%	
<b>Color piel</b>				0,017
	Rubio	41,7%	58,3%	
	Rojo	42,9%	57,1%	
	Castaño	18,7%	81,3%	
<b>Tipo clínico</b>				0,484
	LMM	0%	100%	
	SSM	21,3%	78,7%	
	MMN	32,1%	67,9%	
	MLA	27,8%	72,2%	
<b>Lesión preexistente</b>				0,530
	NM Adquirido	19,4%	80,6%	
	NM Displásico	0%	100%	
	NM Congenito	0%	100%	
	No lesión	27,3%	72,7%	
<b>Localización</b>				0,253
	Cabeza	0%	100%	
	Tronco	31,4%	68,6%	
	MMSS	19,2%	80,8%	
	MMII	17,1%	82,9%	
<b>Cambios en MM</b>	Hemorragia			0,035
		Si	35,6%	
	No	19,1%	80,9%	
	Dolor			0,418
		Si	0%	
	No	24,8%	75,2%	
	Aumento volumen			0,194
		Si	26,2%	
No	11,8%	88,2%		
Cambio color			0,464	
	Si	28,3%		71,7%
No	22,6%	77,4%		

Tabla 11. Características clínicas de los pacientes con BGC positivas y negativas para melanoma. Análisis univariado.

		Ganglio +	Ganglio -	Valor P
<b>Tipo histológico</b>				
	LMM	0%	100%	0,668
	SSM	23,1%	76,9%	
	MMN	29,6%	70,4%	
	MLA	27,8%	72,2%	
<b>Niveles de Clark</b>				
	III	17,4%	82,6%	0,048
	IV	36,6%	63,4%	
	V	33,3%	66,7%	
<b>Categoría Breslow</b>				
	0-2	17,6%	82,4%	0,044
	>2	32,3%	67,7%	
<b>Índice Mítico</b>				
	<1/mm <sup>2</sup>	5,9%	94,1%	0,071
	≥1/mm <sup>2</sup>	27,0%	73%	
<b>Ulceración histológica</b>				
	ausente	13,1%	86,9%	0,000
	presente	52,5%	47,5%	
<b>Regresión</b>				
	presente	24,1%	75,9%	0,909
	ausente	25,0%	75,0%	
<b>Tipo celular</b>				
	Fusifforme	20%	80%	0,840
	Epiteloides	25,6%	74,4%	
	Mixto	0%	100%	
	Nevoide	0%	100%	
	Atípico	23,8%	76,2%	
<b>Satelitosis</b>				
	Ausentes	23,4%	76,6%	0,554
	Presentes	30,8%	69,2%	

Tabla 12. Características histológicas de los pacientes con BGC positivas y negativas para melanoma. Análisis univariado.

### 5.3 Correlación entre variables de la muestra

Para ver si existe correlación entre distintas variables clínicas e histológicas que pudieran influir en los resultados realizamos el test de correlación de Spearman para variables categóricas. Encontramos correlación significativa con  $P=0.01$  entre las variables marcadas con (\*\*) en las tablas 13 y 14; y correlación significativa con  $P=0.05$  entre las variables marcadas con (\*). (tablas 13 y 14)

	Sexo	Color piel	Lesión preexistente	Localización anatómica	Color	GRUPO edad
Sexo	.	-,137	,071	<b>,405(**)</b>	,083	-,152
Color piel	-,137	.	<b>,183(*)</b>	,030	,032	<b>,180(*)</b>
Lesión preexistente	,071	<b>,183(*)</b>	.	<b>,251(**)</b>	-,102	<b>,211(*)</b>
Localización anatómica	<b>,405(**)</b>	,030	<b>,251(**)</b>	.	-,053	,139
Color	,083	,032	-,102	-,053	.	,033
GRUPO edad	-,152	<b>,180(*)</b>	<b>,211(*)</b>	,139	,033	.

Tabla 13. Correlación entre variables clínicas, edad y sexo. Están marcadas en negrita las correlaciones significativas.

	edad	Sexo	Ganglio centinela	Niveles de Clark	Categoría Breslow	Índice mitótico	Categoría ulceración	Regresión
edad	.	-,152	,018	,041	,031	,035	,117	,013
Sexo	-,152	.	,107	-,021	-,116	,114	-,059	-,125
Ganglio centinela	,018	,107	.	<b>,200(*)</b>	<b>,171(*)</b>	,161	<b>,415(**)</b>	,010
Niveles de Clark	,041	-,021	<b>,200(*)</b>	.	<b>,528(**)</b>	<b>,206(*)</b>	<b>,346(**)</b>	-,012
Categoría Breslow	,031	-,116	<b>,171(*)</b>	<b>,528(**)</b>	.	<b>,218(**)</b>	<b>,360(**)</b>	,020
Índice mitótico	,035	,114	,161	<b>,206(*)</b>	<b>,218(**)</b>	.	,140	-,029
Categoría ulceración	,117	-,059	<b>,415(**)</b>	<b>,346(**)</b>	<b>,360(**)</b>	,140	.	-,064
Regresión	,013	-,125	,010	-,012	,020	-,029	-,064	.

Tabla 14. Correlación entre variables histológicas, edad y sexo. Están marcadas en negrita las correlaciones significativas.

#### 5.4 Biopsia de ganglio centinela e índice mitótico

El 97,1% (33 pacientes) de los pacientes con ganglio centinela positivo presentó un índice mitótico  $\geq 1$  y solamente el 2,9% (1 paciente) de los pacientes con ganglio positivo tuvo un IM  $< 1$ . Entre los pacientes con ganglio centinela negativo, el 15,2% (16 pacientes) tuvo un IM  $< 1$  y el 84,8% (89 pacientes) un IM  $\geq 1$ . (figura 23) Mediante el análisis estadístico univariante con la prueba del test estadístico exacto de Fischer se detectó una correlación no significativa entre estas dos variables con  $P=0,071$ .

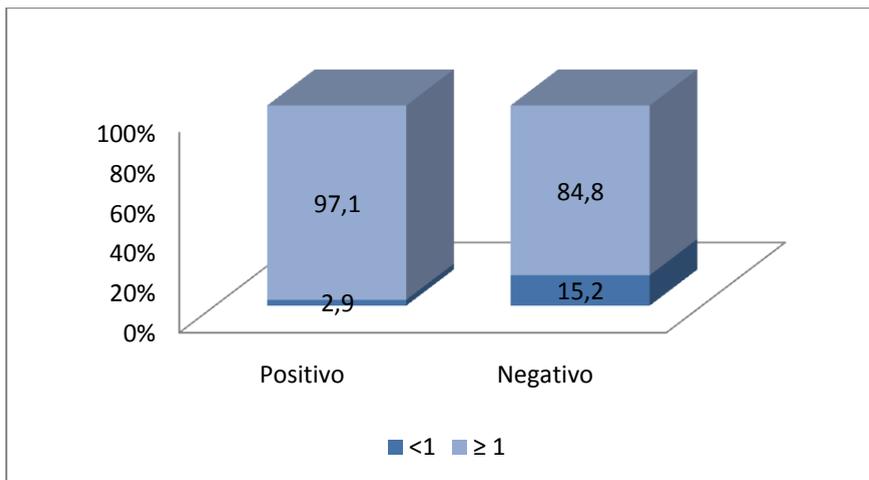


Figura 23: distribución del índice mitótico (IM) en nuestra muestra.

La presencia de un índice mitótico menor de 1 en nuestra muestra presenta un OR de 1,290 para tener un ganglio centinela negativo.

Realizamos un análisis del subgrupo de pacientes tras eliminar los que tenían un espesor de Breslow mayor de 4mm y menor de 1mm para disminuir factores de confusión asociados a un mal pronóstico en los primeros y un sesgo de selección en los segundos. El resultado fue una asociación estadísticamente significativa bilateral mediante el test estadístico exacto de Fischer entre el índice mitótico y el resultado de la técnica de la BGC con  $P=0.034$ . Los resultados de la técnica en este subgrupo fueron de 100% (25 pacientes) de los pacientes con ganglio centinela positivo presentó un índice mitótico  $\geq 1$  y el 0% (0 paciente) de los pacientes con ganglio positivo tuvo un IM  $< 1$ . Entre los pacientes

con ganglio centinela negativo, el 16,2% (12 pacientes) tuvo un IM <1 y el 83,8% (62 pacientes) un IM  $\geq$ 1 (figura 24.)

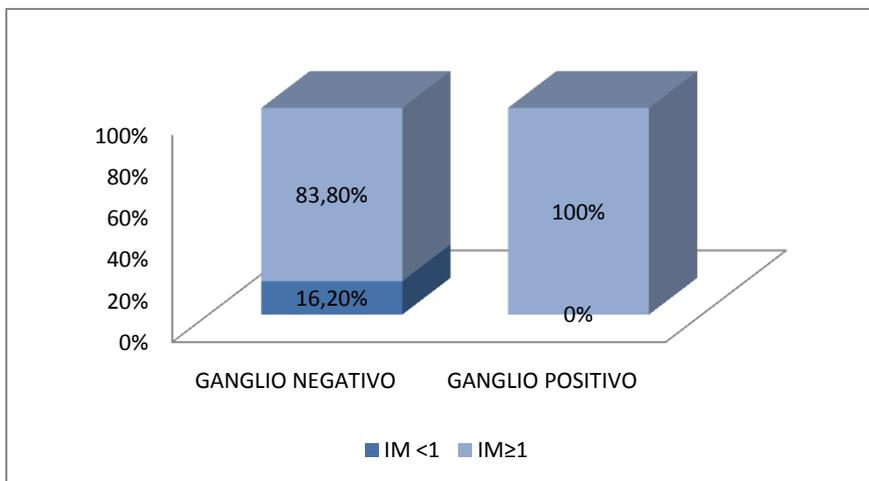


Figura 24: Distribución del índice mitótico (IM) en el subgrupo de pacientes con espesor de Breslow entre 1 y 4mm.

La OR para tener una BGC positiva teniendo un IM<1 en este subgrupo es de 0,838 (IC 0,758-0,926).

### 5.5 Biopsia del ganglio centinela y supervivencia.

#### BGC y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,22meses (Rango intercuantílico (RI) 91,49-106,94). En los pacientes con BGC positiva la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado de recaída y muerte) a los 5 años fue del 67% (IC 95%: 51%-81%) y

en los pacientes con BCG negativa fue del 82% (IC 95%: 74%-89%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 13 con ganglio positivo (el 38,2% de los pacientes con ganglio positivo) y 25 con ganglio negativo (el 23,8% de pacientes con ganglio negativo) (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo libre de enfermedad entre los pacientes con ganglio centinela positivo, aunque no fue estadísticamente significativo (Long Rank:  $p=0,132$ ) (figura 25).

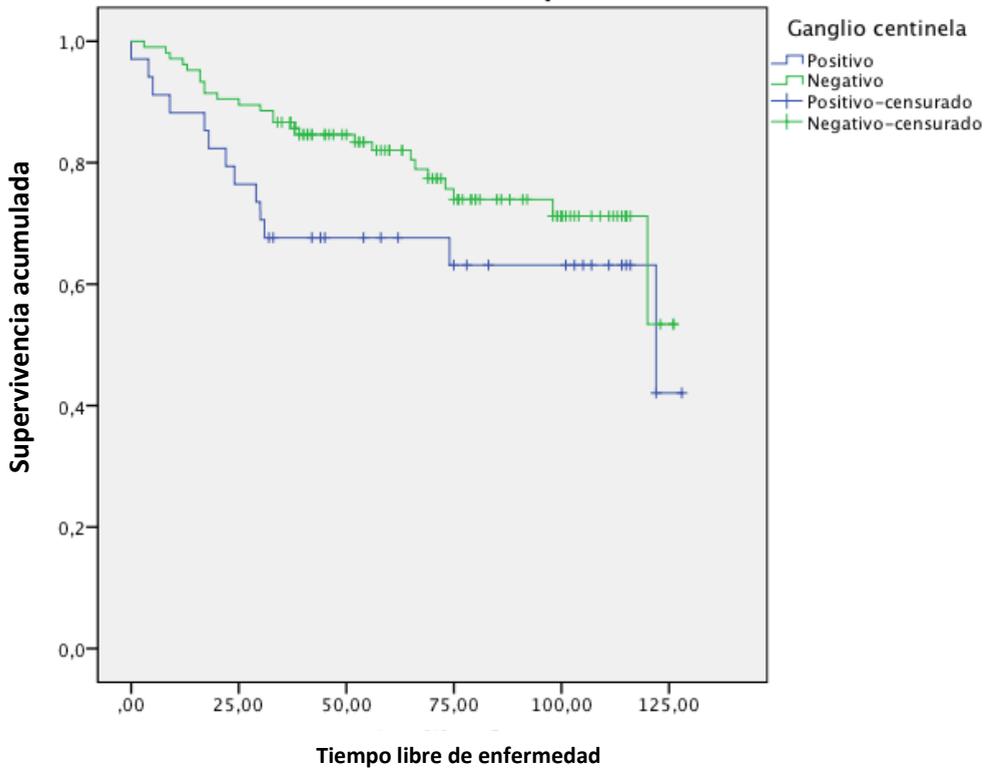


Figura 25: Curva de tiempo libre de enfermedad en función del resultado de la BGC.

### BGC y mortalidad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes con BGC positiva la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 70,2% (IC 95%: 54%-85%) y en

los pacientes con BCG negativa fue del 79% (IC 95%: 70%-87%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 12 con ganglio positivo (el 35,3% de los pacientes con ganglio positivo) y 23 con ganglio negativo (el 21,9% de pacientes con ganglio negativo) (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo de supervivencia entre los pacientes con ganglio centinela positivo, aunque no fue estadísticamente significativo (Long Rank:  $p=0,153$ ) (figura 26).

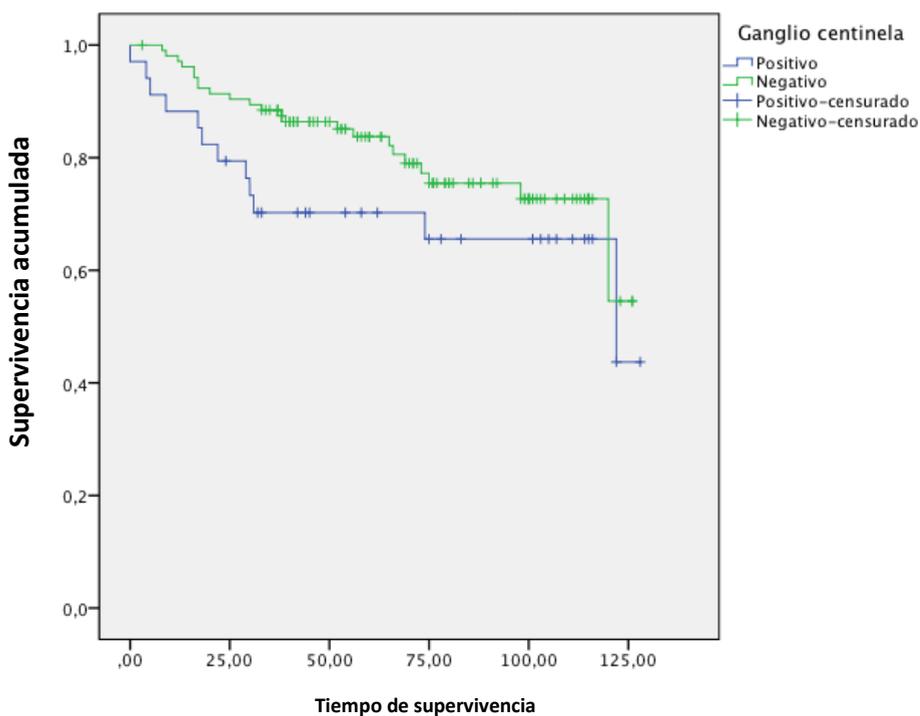


Figura 26: Curva de supervivencia en función del resultado de la BGC.

## 5.6 Índice mitótico y supervivencia.

### Índice mitótico y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,22 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes con  $IM < 1$  la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado recaída y muerte) a los 5 años fue del 88% (IC 95%: 72%-100%) y en los pacientes con  $IM \geq 1$  fue del 77% (IC 95%: 69%-84%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 3 con  $IM < 1$  (el 17,2% de los pacientes con  $IM < 1$ ) y 35 con  $IM \geq 1$  (el 28,7% de pacientes con  $IM \geq 1$ ). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 93,66 (CI 79,92-107,40) meses para  $IM < 1$  y de 97,91 (CI 89,54-106,28) meses para  $IM \geq 1$  (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo libre de enfermedad entre los pacientes con  $IM \geq 1$ , aunque no fue estadísticamente significativo (Long Rank:  $p = 0,396$ ) (figura 27).

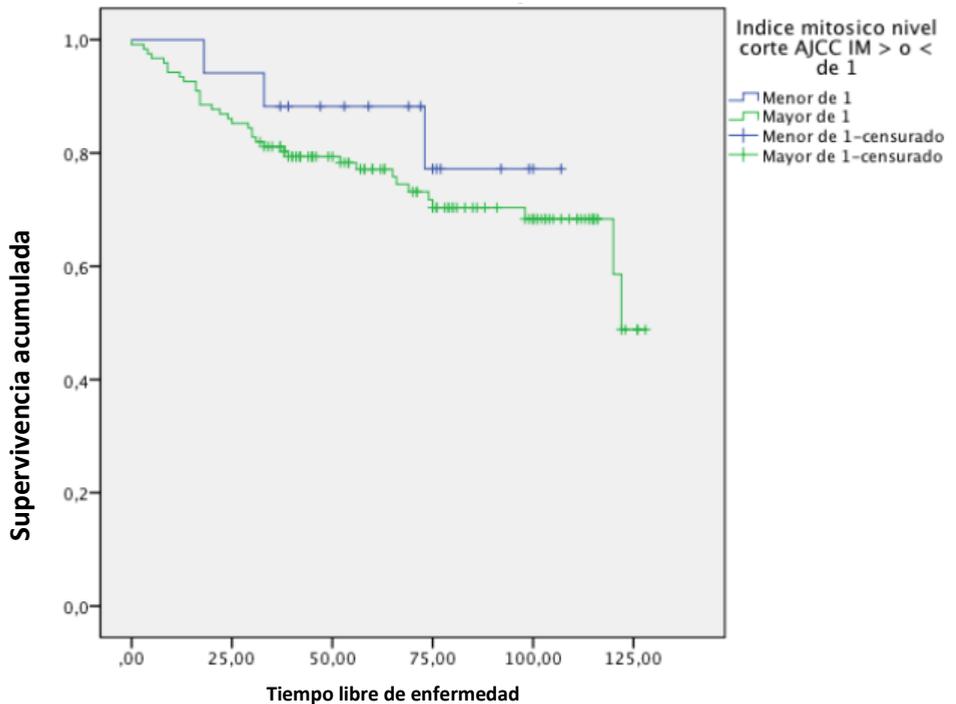


Figura 27: Curva de tiempo libre de enfermedad en función del índice mitótico, nivel de corte de la AJCC.

### Índice mitótico y mortalidad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 meses. La media de tiempo de supervivencia fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes con  $IM < 1$  la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 94% (IC 95%: 82%-100%) y en los pacientes con  $IM \geq 1$  fue del 78% (IC 95%: 71%-85%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 2 con  $IM < 1$  (el 11,8% de los pacientes con

IM<1) y 33 con IM≥1 (el 27% de pacientes con IM≥1). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 97,76 (CI 85,78-109,75) meses para IM<1 y de 99,43 (CI 91,18-107,67) meses para IM≥1 (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo de supervivencia entre los pacientes con IM≥1, aunque no fue estadísticamente significativo (Long Rank: p= 0,230) (figura 28).

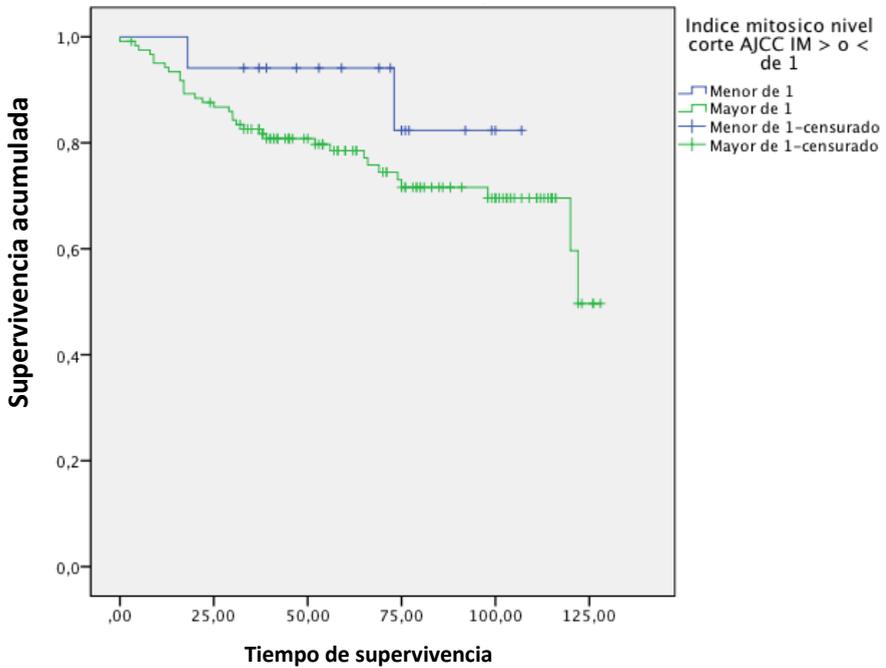


Figura 28: Curva de supervivencia en función del índice mitótico, nivel de corte de la AJCC.

### **5.7 Biopsia del ganglio centinela y espesor de Breslow, niveles de Clark, ulceración, regresión, sexo y edad.**

El análisis univariado del resultado de la BGC con factores pronósticos de valor establecido mediante el test  $\chi^2$  de Pearson en nuestra muestra demostró una asociación estadísticamente significativa con el espesor de Breslow ( $P = 0,044$ ), el nivel de Clark ( $P = 0,048$ ) y la ulceración ( $P = 0,00$ ). Las variables presencia de regresión, sexo y edad no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de BGC positiva ( $P = 0,909$ ,  $P = 0,209$  y  $P = 0,88$  respectivamente) (tablas 11 y 12).

En el análisis multivariado mediante la única variable que se mantuvo estadísticamente significativa fue la presencia ulceración ( $P = 0,000$ ). La presencia de ulceración aumenta 7,039 veces la probabilidad de un resultado positivo en la BGC. El  $IM \geq 1$ , el aumento del nivel de Clark, y la presencia de regresión no fueron estadísticamente significativos ( $p = 0,145$ ,  $p = 0,526$ ,  $p = 0,864$  respectivamente), por lo que no se puede estimar la *odds ratio* del riesgo de presentar una BCG positiva (tabla 15).

Ganglio centinela <sup>a</sup>	B	P	OR	Intervalo de confianza al 95% para OR	
				Límite inferior	Límite superior
				Breslow	-0,194
Clark	0,243	0,526	1,275	0,602	2,699
Ulceracion	1,951	0,000	7,039	2,681	18,482
Regresión	0,080	0,864	1,083	0,435	2,700
IM	1,622	0,145	5,062	0,572	44,837
Edad	-,361	0,340	0,697	0,332	1,463
Sexo	-0,699	0,145	0,497	0,194	1,273

Tabla 15: análisis multivariado de factores pronósticos establecidos y ganglio centinela.

## 5.8 Espesor de Breslow, niveles de Clark, ulceración, regresión, sexo y edad y mortalidad-tiempo libre de enfermedad.

Factor		Nº muertes recaídas	% muertes recaídas	Tiempo libre (meses)	IC tiempo (meses)	P (Long-Rank)
<b>Edad</b>						<b>0,001</b>
	≤60	17	18,4	109,32	101,39-117,26	
	>60	21	44,6	78,36	63,23-93,48	
<b>Sexo</b>						<b>0,003</b>
	H	29	37,7	87,95	76,98-98,92	
	M	9	14,5	112,97	103,91-122,03	
<b>Ulceración</b>						<b>0,002</b>
	Si	19	47,5	82,17	66,79-97,5	
	no	19	19,2	105,45	97,22-113,67	
<b>Regresión</b>						0,827
	Si	14	26,9	96,83	83,89-109,78	
	no	24	27,6	99,94	90,48-109,39	
<b>Breslow</b>						<b>0,031</b>
	0-2	14	18,9	105,81	96,41-115,22	
	>2	24	36,9	90,42	78,47-102,36	
<b>Clark</b>						<b>0,001</b>
	III	21	24,4	101,44	91,58-111,29	
	IV	9	22	103,77	92,82-114,72	
	V	8	66,6	53,45	32,60-74,29	
<b>Ganglio</b>						0,132
	+	13	38,2	88,45	71,06-105,84	
	-	25	23,8	101,57	93,33-109,81	
<b>IM</b>						0,396
	<1	3	17,6	93,66	79,92-107,40	
	≥1	35	28,7	97,91	89,54-106,28	

Tabla 16: Variables y tiempo libre de enfermedad en el análisis univariado. El evento muerte y/o recaída se recoge en número total y porcentaje. El tiempo hasta el evento se expresa mediante la media en meses con intervalo de confianza del 95%. Las relaciones estadísticamente significativas se han marcado en negrita.

Factor		Nº muertes	% muertes	Tiempo supervivencia	IC tiempo	P (Long-Rank)
Edad	≤60	15	16,3	111,45	103,91-118,99	<b>0,001</b>
	>60	20	42,6	80,04	64,88-95,22	
Sexo	H	26	33,8	91,23	80,43-102,04	<b>0,009</b>
	M	9	14,5	112,97	103,91-122,03	
Ulceración	Si	18	45	84,05	68,67-99,43	<b>0,002</b>
	no	17	17,2	107,38	99,44-115,32	
Regresión	si	13	25	98,67	85,98-11,36	0,796
	no	22	25,3	101,90	92,61-111,19	
Breslow	0-2	11	14,9	109,72	101,02-118,42	<b>0,007</b>
	>2	24	36,9	90,42	78,47-102,36	
Clark	III	18	20,9	104,73	95,25-114,22	<b>0,000</b>
	IV	9	22	103,77	92,82-114,72	
	V	8	66,6	53,45	32,60-74,29	
Ganglio	+	12	35,3%	91,03	73,78-108,28	0,153
	-	23	21,9%	103,30	95,26-111,34	
IM	<1	2	11,8	97,76	85,78-109,75	0,230
	≥1	33	27	99,42	91,18-107,67	

Tabla 17: Variables y mortalidad total en el análisis univariado. El evento muerte se recoge en número total y porcentaje. El tiempo hasta el evento se expresa mediante la media en meses con intervalo de confianza del 95%. Las relaciones estadísticamente significativas se han marcado en negrita.

### Espesor de Breslow y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,22 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes con Breslow $\leq$ 2mm la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado recaída y mortalidad) a los 5 años fue del 86% (IC 95%: 78%-94%) y en los pacientes con Breslow $>$ 2mm fue del 69% (IC 95%: 58%-81%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 14 con Breslow $\leq$ 2mm (el 18,9% de los pacientes con Breslow $\leq$ 2mm) y 24 con Breslow $>$ 2mm (el 36,9% de pacientes con Breslow $>$ 2mm). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 105,82 (CI 96,41-115,22) meses para Breslow  $\leq$ 2mm y de 90,42 (CI 78,47-102,37) meses para Breslow $>$ 2 (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo libre de enfermedad entre los pacientes con Breslow $>$ 2mm, estadísticamente significativo (Long Rank:  $p= 0,031$ ) (figura 29). El riesgo de muerte y/o recaída tras el ajuste por edad, sexo, nivel de Clark y ulceración fue mayor para Breslow $>$ 2mm en comparación con Breslow $\leq$ 2mm, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 18).

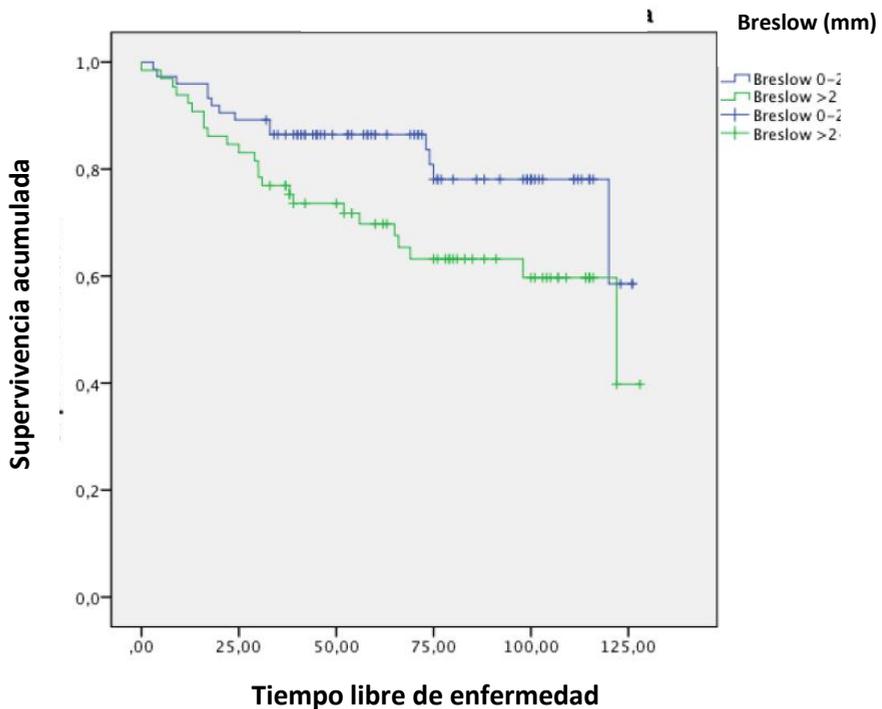


Figura 29: Curvas de tiempo libre de enfermedad en función del espesor de Breslow

### Espesor de Breslow y mortalidad total

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,062-161,93) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 101,77 meses (RI 93,60-108,76). En los pacientes con Breslow  $\leq 2$  mm la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 90% (IC 95%: 83%-97%) y en los pacientes con Breslow  $> 2$  mm fue del 69% (IC 95%: 58%-81%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 11 con Breslow  $\leq 2$  mm (el 14,9% de los pacientes con Breslow  $\leq 2$  mm) y 24 con Breslow  $> 2$  mm (el 36,9% de pacientes con

Breslow>2mm). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 109,72 (CI 101,02-118,42) meses para Breslow  $\leq$ 2mm y de 90,42 (CI 78,47-102,36) meses para Breslow>2 (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo libre de enfermedad entre los pacientes con Breslow>2mm, estadísticamente significativo (Long Rank:  $p= 0,007$ ) (figura 30). El riesgo de muerte tras el ajuste por edad, sexo, nivel de Clark y ulceración fue mayor para Breslow>2mm en comparación con Breslow $\leq$ 2mm, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 19).

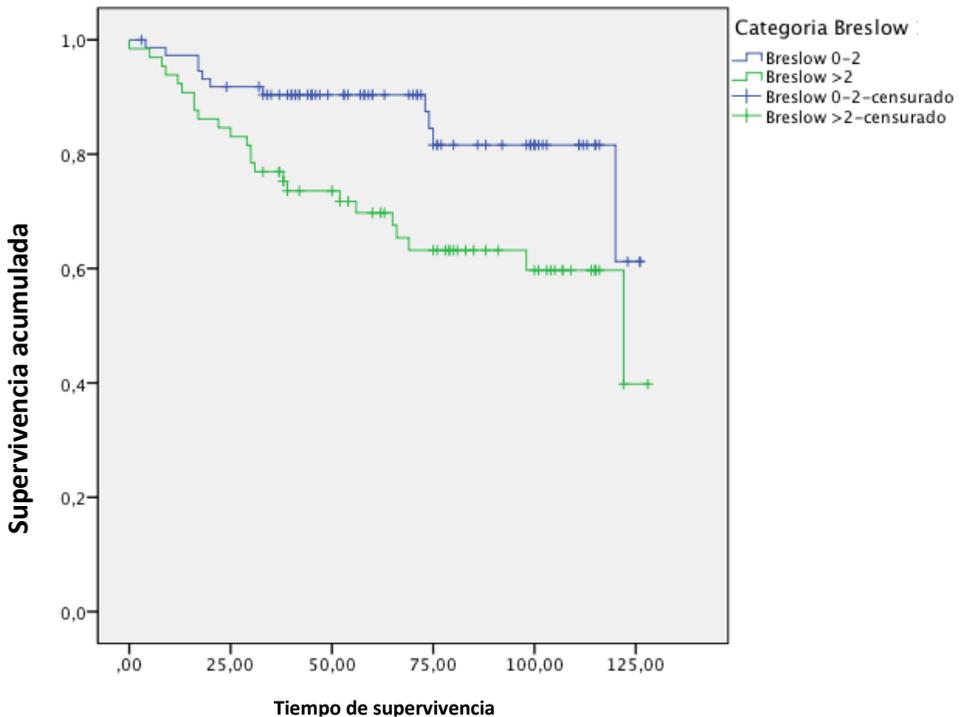


Figura 30: Curvas de supervivencia en función del espesor de Breslow

### Niveles de Clark y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,93) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,22 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes con Clark III la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado recaída y muerte) a los 5 años fue del 79% (IC 95%: 70%-88%), en los pacientes con Clark IV y V fue del 87% (IC 95%: 77%-97%) y 30% (IC 95%: 2%-57%) respectivamente. A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 21 con nivel de Clark III (el

24,4% de los pacientes con Clark III), 9 con nivel de Clark IV (el 22% de pacientes con Clark IV) y 8 con nivel de Clark V (el 66,6% de pacientes con Clark V). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 101,44 (CI 91,58-111,29) meses para Clark III, de 103,77 (CI 92,82-114,72) meses para Clark IV y 53,45 (CI 32,60-74,29) meses para Clark V (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un mayor tiempo libre de enfermedad entre los pacientes con Clark más bajo, estadísticamente significativo (Long Rank:  $p= 0,001$ ). (figura 31) El riesgo de muerte y/o recaída tras el ajuste por edad, sexo, espesor de Breslow y ulceración fue mayor para Clark V en comparación con Clark III, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 18).

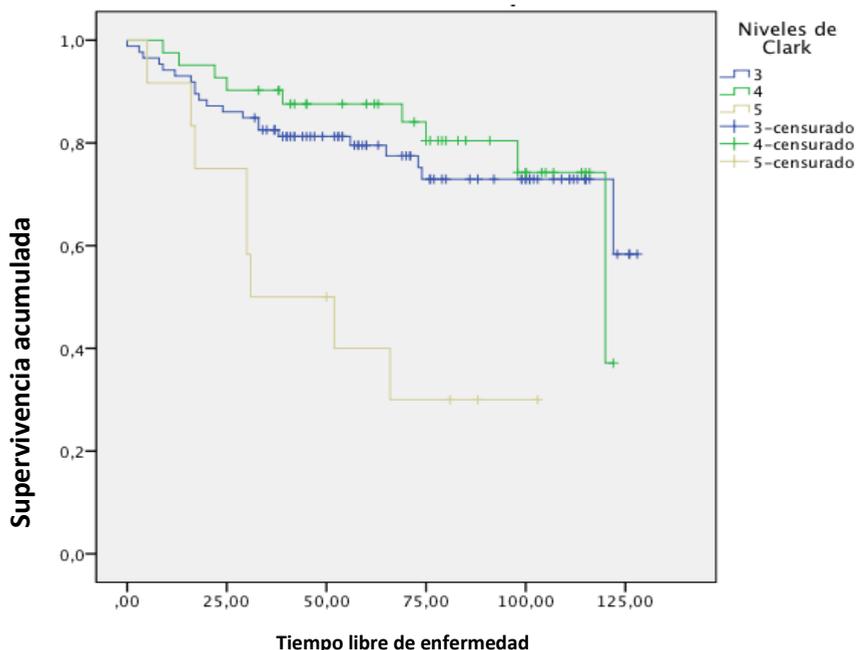


Figura 31: Curvas de tiempo libre de enfermedad en función del nivel de invasión de Clark

### Niveles de Clark y Mortalidad total

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo de supervivencia fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes con Clark III la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 82% (IC 95%: 74%-95%), en los pacientes con Clark IV y V fue del 87% (IC 95%: 77%-100%) y 30% (IC 95%: 2%-57%) respectivamente. A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 18 con nivel de Clark III (el 20,9% de los pacientes con Clark III), 9 con nivel de Clark IV (el

22% de pacientes con Clark IV) y 8 con nivel de Clark V (el 66,6% de pacientes con Clark V). Las medias de tiempo de supervivencia fueron de 104,73 (CI 95,25-114,22) meses para Clark III, de 103,77 (CI 92,82-114,72) meses para Clark IV y 53,45 (CI 32,60-74,29) meses para Clark V (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes con Clark más bajo, estadísticamente significativo (Long Rank:  $p=0,000$ ) (figura 32). El riesgo de muerte tras el ajuste por edad, sexo, espesor de Breslow y ulceración fue mayor para Clark V en comparación con Clark III, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 19).

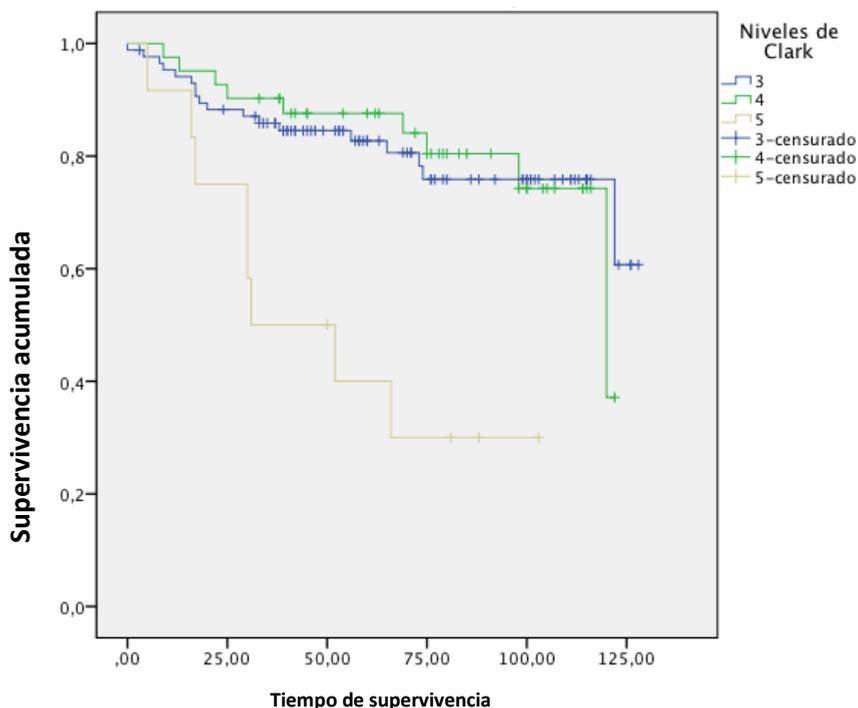


Figura 32: Curvas de supervivencia en función del nivel de invasión de Clark

### Ulceración y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,21 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes con presencia de ulceración la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado recaída y muerte) a los 5 años fue del 64% (IC 95%: 49%-79%) y en los pacientes con ausencia de ulceración fue del 84% (IC 95%: 77%-91%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 19 con presencia de ulceración (el

47,5% de los pacientes con presencia de ulceración) y 19 con ausencia de ulceración (el 19,2% de pacientes con ausencia de ulceración). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 82,17 (CI 66,79-97,5) meses para presencia de ulceración y de 105,45 (CI 97,22-113,67) meses para ausencia de ulceración (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo libre de enfermedad entre los pacientes con presencia de ulceración, estadísticamente significativo (Long Rank:  $p= 0,002$ ) (figura 33). El riesgo de muerte y/o recaída tras el ajuste por edad, sexo, nivel de Clark y espesor de Breslow fue mayor para la presencia de ulceración en comparación con su ausencia, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 18).

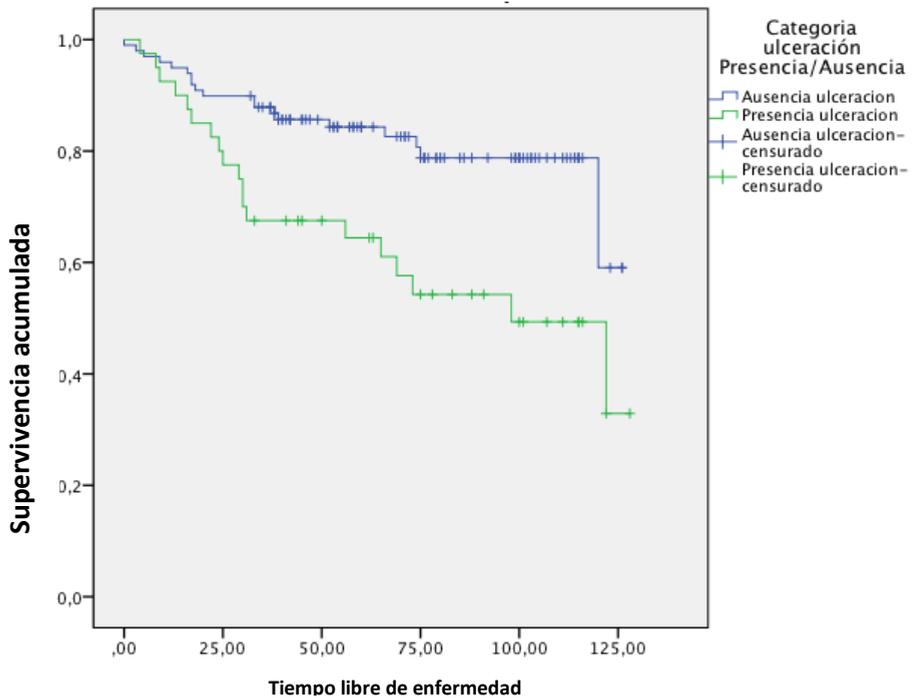


Figura 33: curvas de tiempo libre de enfermedad en función de la presencia o ausencia de ulceración

### Ulceración y mortalidad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo de supervivencia fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes con presencia de ulceración la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 66% (IC 95%: 79%-93%) y en los pacientes con ausencia de ulceración fue del 86% (IC 95%: 51%-81%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 18 con presencia de ulceración (el 45% de los pacientes con presencia de ulceración) y 17 con ausencia de

ulceración (el 17,2% de pacientes con ausencia de ulceración). Las medias de tiempo de supervivencia fueron de 84,05 (CI 68,67-99,43) meses para presencia de ulceración y de 107,38 (CI 99,44-115,32) meses para ausencia de ulceración (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un menor tiempo de supervivencia entre los pacientes con presencia de ulceración, estadísticamente significativo (Long Rank:  $p= 0,002$ ) (figura 34). El riesgo de muerte tras el ajuste por edad, sexo, nivel de Clark y espesor de Breslow fue mayor para la presencia de ulceración en comparación con su ausencia, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 19).

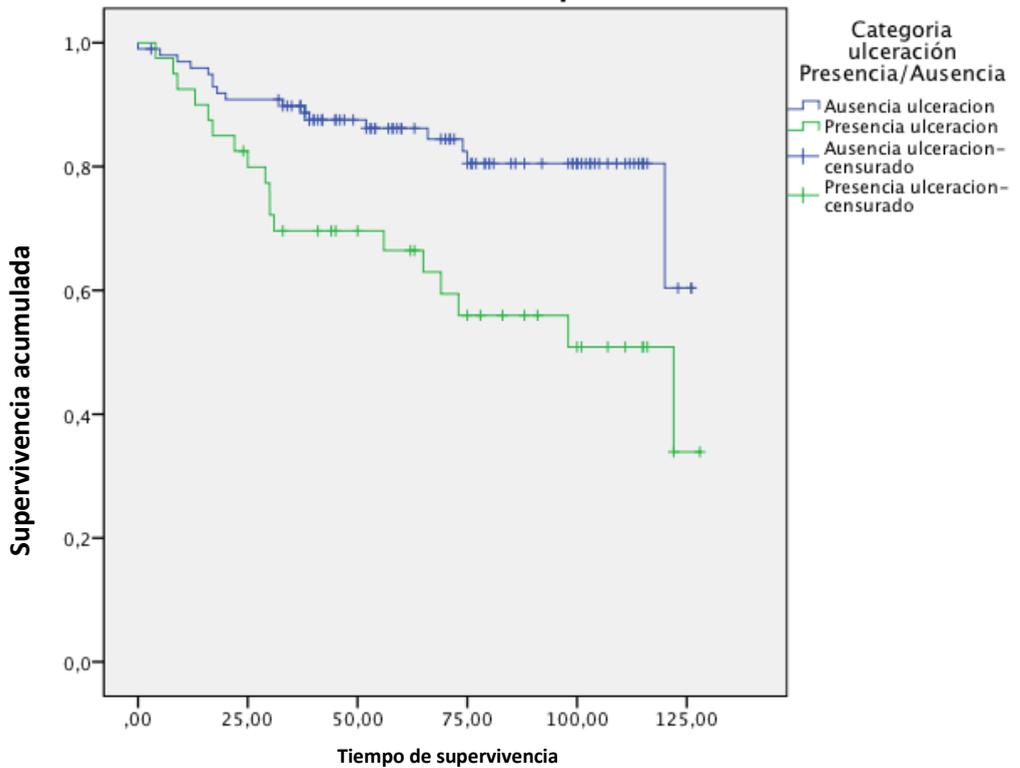


Figura 34: curvas de supervivencia en función presencia o ausencia ulceración

### Regresión y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,21 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes con presencia de regresión la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado de muerte y recaída a los 5 años fue del 80% (IC 95%: 70%-91%) y en los pacientes con ausencia de regresión fue del 77% (IC 95%: 68%-86%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes

fallecieron y 3 recayeron, 14 con presencia de regresión (el 26,9% de los pacientes con presencia de regresión) y 24 con ausencia de regresión (el 27,6% de pacientes con ausencia de regresión). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 96,83 (CI 83,89-109,78) meses para presencia de regresión y de 99,94 (CI 90,48-109,39) meses para ausencia de regresión (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un tiempo similar libre de enfermedad entre los pacientes con ausencia y presencia de regresión, estadísticamente no hay diferencias significativas (Long Rank:  $p=0,827$ ) (figura 35).

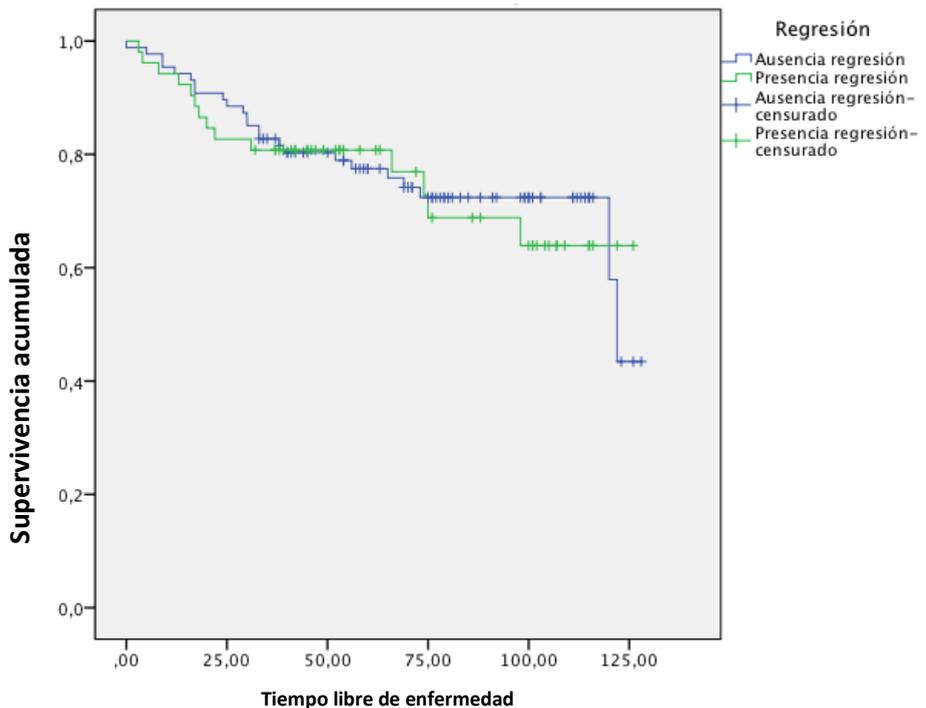


Figura 35: curvas de tiempo libre de enfermedad en función de la presencia o ausencia de regresión

### Regresión y mortalidad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo de supervivencia fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes con presencia de regresión la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 82% (IC 95%: 72%-100%) y en los pacientes con ausencia de regresión fue del 79% (IC 95%: 70%-88%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 13 con presencia de regresión (el 25% de los pacientes con presencia de regresión) y 22 con ausencia de

regresión (el 25,3% de pacientes con ausencia de regresión). Las medias de tiempo de supervivencia fueron de 98,67 (CI 85,98-111,36) meses para presencia de regresión y de 101,90 (CI 92,61-111,19) meses para ausencia de regresión (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran un tiempo de supervivencia similar entre los pacientes con ausencia y presencia de egresión, estadísticamente no hay diferencias significativas (Long Rank:  $p=0,796$ ) (figura 36).

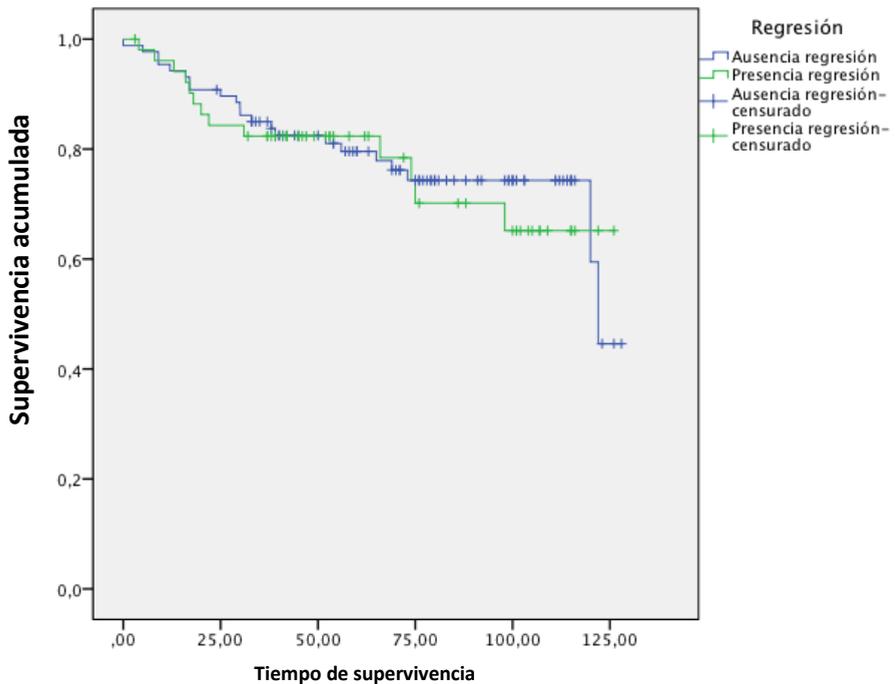


Figura 36: curvas de supervivencia en función de la presencia o ausencia de regresión

## Sexo y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,21 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes de sexo femenino la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado mortalidad y recaída a los 5 años fue del 90% (IC 95%: 82%-97%) y en los pacientes de sexo masculino fue del 69% (IC 95%: 58%-79%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 29 hombres (el 37,7% de los pacientes masculinos) y 9 mujeres (el 14,5% de pacientes femeninas). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 87,95 (CI 76,98-98,92) meses para hombres y de 112,97 (CI 103,91-122,03) meses para mujeres (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran mayor tiempo libre de enfermedad para las pacientes del sexo femenino en comparación con los pacientes de sexo masculino, con una diferencia estadísticamente significativa (Long Rank:  $p=0,003$ ) (figura 37). El riesgo de muerte y/o recaída tras el ajuste por edad, espesor de Breslow, nivel de Clark y ulceración fue menor para el sexo femenino en comparación con el sexo masculino (el sexo femenino sería un factor protector), siendo este resultado estadísticamente significativo (tabla 18).

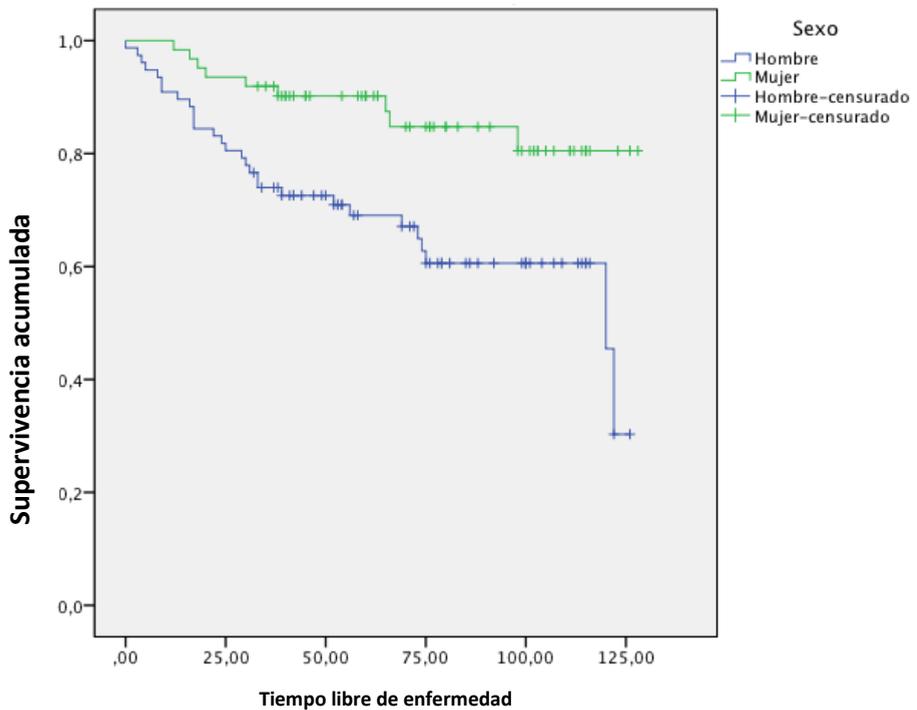


Figura 37: curvas de tiempo libre de enfermedad en función del sexo

### Sexo y mortalidad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo de supervivencia fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes de sexo femenino la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 90% (IC 95%: 82%-97%) y en los pacientes de sexo masculino fue del 72% (IC 95%: 62%-82%). A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 26 hombres (el 33,8% de los pacientes masculinos) y 9 mujeres (el 14,5% de pacientes femeninas). Las medias de

tiempo de supervivencia fueron de 91,23 (CI 80,43-102,04) meses para hombres y de 112,97 (CI 103,91-122,03) meses para mujeres (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran mayor tiempo de supervivencia para las pacientes del sexo femenino en comparación con los pacientes de sexo masculino, con una diferencia estadísticamente significativa (Long Rank:  $p= 0,009$ ) (figura 38). El riesgo de muerte tras el ajuste por edad, espesor de Breslow, nivel de Clark y ulceración fue menor para el sexo femenino en comparación con el sexo masculino, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (tabla 19).

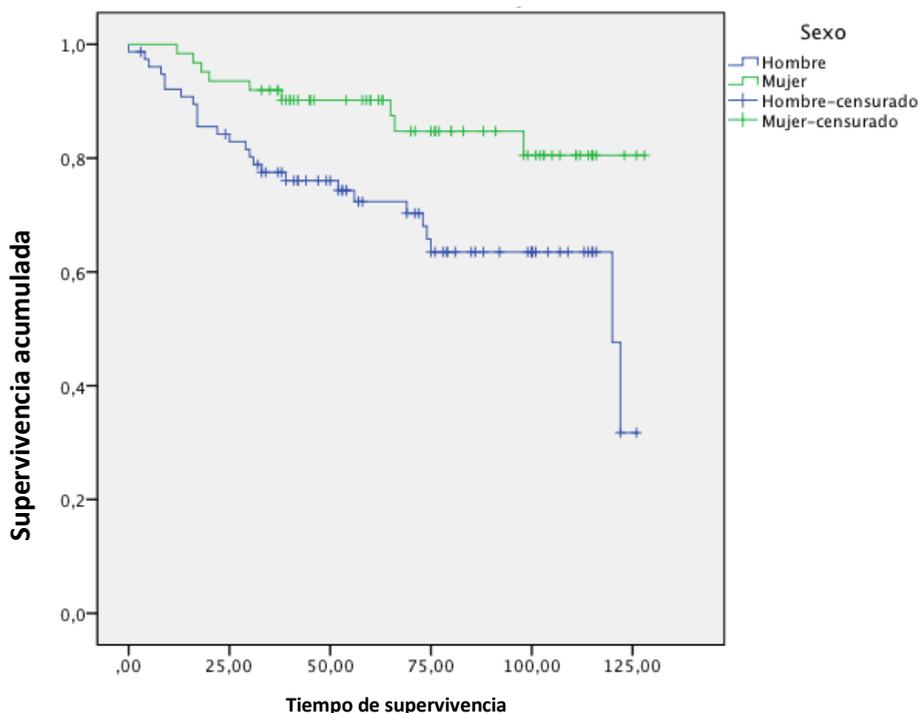


Figura 38: curvas de supervivencia en función del sexo

### Edad y tiempo libre de enfermedad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 99,21 meses (RI 91,49-106,94). En los pacientes con  $\leq 60$  años la tasa de tiempo libre de enfermedad (evento combinado de muerte y recaída) a los 5 años fue del 86% (IC 95%:77 %-93%) y en los pacientes con edad  $>60$  años fue del 63% (IC 95%: 50%-77%) respectivamente. A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 17 entre  $\leq 60$  años (el 18,4% de pacientes entre  $\leq 60$  años) y 21 mayores de 60 años (el 44,7% de

pacientes >60 años). Las medias de tiempo libre de enfermedad fueron de 109,32 (CI 95%:101,39-117,26) meses para ≤60 años y de 78,36 (CI 95%: 63,23-93,48) meses para >60 años (tabla 16).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran mayor tiempo libre de enfermedad para los pacientes más jóvenes en comparación con los pacientes de mayor edad, con una diferencia estadísticamente significativa (Long Rank:  $p= 0,001$ ) (figura 39). El riesgo de muerte y/o recaída tras el ajuste por sexo, espesor de Breslow, nivel de Clark y ulceración fue menor para los pacientes con menor edad, aumentando con el incremento de edad (el aumento de edad sería un factor de riesgo para muerte y/o recaída), siendo este resultado estadísticamente significativo (tabla 18).

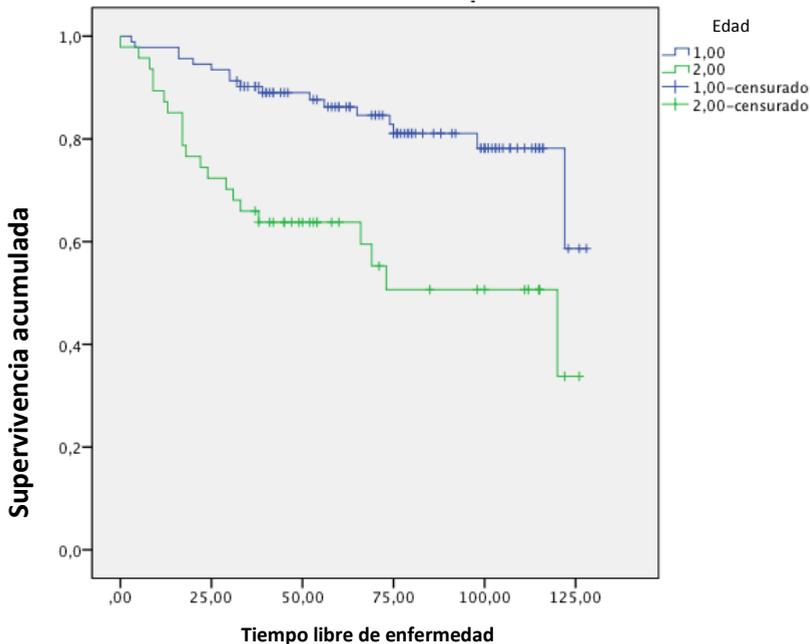


Figura 39: curvas de tiempo libre de enfermedad en función de la edad. 1≤ 60 años, 2>60 años

### Edad y mortalidad

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 (82,06-161,938) meses. La media de tiempo de supervivencia fue de 101,17 meses (RI 93,59-108,75). En los pacientes con  $\leq 60$  años la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 88% (IC 95%: 81%-95%) y en los pacientes de  $>60$  años fue del 65% (IC 95%: 51%-78%) respectivamente. A lo largo del seguimiento 35 pacientes fallecieron, 15 pacientes  $\leq 60$  años (el 16,3% de pacientes entre  $\leq 60$  años) y 20 mayores de 60 años (el 42,6% de pacientes  $>60$  años). Las medias de tiempo de supervivencia fueron de 111,45 (I

95%:103,91-118,99) meses para  $\leq 60$  años y de 80,04 (CI 95%:64,88-95,22) meses para  $>60$  años (tabla 17).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran mayor tiempo de supervivencia para los pacientes más jóvenes en comparación con los pacientes de mayor edad, con una diferencia estadísticamente significativa (Long Rank:  $p= 0,001$ ) (figura 40). El riesgo de muerte tras el ajuste por sexo, espesor de Breslow, nivel de Clark y ulceración fue menor para los pacientes con menor edad, aumentando con el incremento de edad (el aumento de edad sería un factor de riesgo para muerte), siendo este resultado estadísticamente significativo (tabla 19).

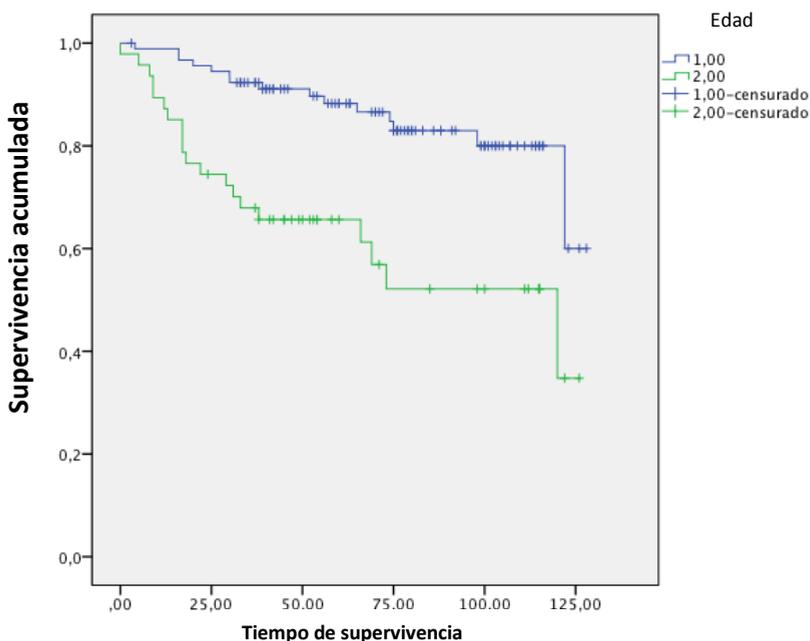


Figura 40: curvas de supervivencia en función de la edad. 1 $\leq 60$  años, 2 $>60$  años

	P	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
SEXO	,022*	,408	,190	,877
EDAD	,006*	2,354	1,285	4,312
CLARK	,619	1,151	,661	2,006
BRESLOW	,510	1,304	,592	2,872
ULCERACIÓN	,103	1,803	,887	3,663

Tabla 18. Análisis multivariado de los factores predictivos univariados de tiempo libre de enfermedad (regresión de Cox). Están marcadas con asterisco (\*) las asociaciones estadísticamente significativas. Se muestra la *Hazard Ratio* (HR) para las variables con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

	P.	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Sexo	,066	,481	,220	1,050
Clark	,481	1,225	,697	2,153
Breslow	,239	1,661	,713	3,870
Ulceración	,162	1,687	,811	3,509
Edad	,004*	2,549	1,346	4,829

Tabla 19. Análisis multivariado de los factores predictivos univariados de mortalidad total (regresión de Cox). Están marcadas con asterisco (\*) las asociaciones estadísticamente significativas. Se muestra la *Hazard Ratio* (HR) para las variables con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

## **6. DISCUSIÓN**



## 6.1 Índice mitótico y BGC

De acuerdo con las indicaciones vigentes<sup>(11;12)</sup>, un 80% de los pacientes con melanoma sometidos a la técnica de la BGC tienen un ganglio negativo y no existe evidencia en la actualidad que demuestre que ésta tenga un impacto en la supervivencia del paciente<sup>(38-40)</sup>. La indicación de la técnica en la actualidad se basa en estudios que demuestran que su resultado es el factor pronóstico independiente más potente para la supervivencia<sup>(21;41;42)</sup> y tiempo libre de enfermedad del paciente, pero se asocia a una morbilidad de un 10% sin linfadenectomía total posterior que incluye linfedema, seromas, infección y tromboflebitis<sup>(43)</sup>. Además de los efectos secundarios, existe un coste asociado a la BGC que podría evitarse en el 80% de los pacientes en los que la técnica es negativa si se mejoraran los criterios de selección de éste procedimiento<sup>(40;44;45)</sup>.

El índice mitótico (IM) del melanoma primario ha demostrado ser un potente factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma. Datos de la AJCC Melanoma Staging Database muestran una correlación negativa entre el aumento del índice mitótico y la supervivencia. El uso del IM para incluir el melanoma primario como T1b en la clasificación TNM de la AJCC se ha basado en los datos de supervivencia, pero no hay suficientes datos para determinar el riesgo de micrometástasis ganglionares en los pacientes con un  $IM \geq 1mm^2$ <sup>(11)</sup>.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con ganglio centinela positivo (97,1%) tuvieron un  $IM \geq 1mm^2$  pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas en comparación con los pacientes con ganglio centinela negativo (84,8% con  $IM \geq 1mm^2$ ). Esta ausencia de significación puede ser explicada por varios motivos:

1. La distribución de la muestra y tamaño muestral.
2. El espesor del melanoma primario. Nuestra muestra ha incluido melanomas desde 0,75mm hasta más de 4mm de Breslow. Se ha sugerido que el IM pierde su valor predictivo a medida que aumenta el espesor del tumor, siendo sólo un marcador de agresividad en tumores finos<sup>(46)</sup>, mientras que los de Breslow menor de 1mm han mostrado resultados variables en la BGC<sup>(47-49)</sup>.
3. El umbral de detección para el índice mitótico. En nuestro estudio se ha escogido el nivel establecido por la AJCC ( $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>) para la estadificación del melanoma. Este umbral ha demostrado relación con la supervivencia, pero no con el resultado de la BGC. Otros estudios que han encontrado relación entre la BCG y el IM han utilizado otros valores distintos al de la AJCC<sup>(30;40;46;47;50-52)</sup>.

Este resultado nos llevó a realizar el análisis en un subgrupo de pacientes excluyendo a los de Breslow mayor de 4mm y a los de menos de 1mm para evitar el posible factor de confusión asociado a los melanomas de gran espesor<sup>(46)</sup> y un posible sesgo de selección en los melanomas finos<sup>(47)</sup>. Los resultados de este subgrupo de pacientes con Breslow entre 1 y 4 mm de espesor mostraron una correlación estadísticamente significativa entre el índice mitótico y el resultado de la técnica del BCG con el test estadístico exacto de Fischer ( $P= 0,034$ ). Nuestro resultado apoya la utilización del IM como factor predictivo del resultado de la BGC en melanomas de espesor intermedio (1-4mm de Breslow) y apoya la necesidad de estudiar la relación entre estos factores para melanomas finos y gruesos<sup>(30;32;48;49;53)</sup>.

## **6.2 BGC y otros factores pronósticos establecidos**

Además de estudiar la relación entre el resultado de la BGC y el IM, analizamos la relación del mismo con otros factores pronósticos establecidos en el melanoma <sup>(11;13;54)</sup>. Nuestros resultados mostraron relación en el análisis univariado entre el resultado de la BGC y el aumento de espesor de Breslow, el nivel de Clark y la presencia de ulceración. La edad, el sexo y la presencia de regresión no mostraron relación estadísticamente significativa con el resultado de la BGC.

### **6.2.1 BGC y espesor de Breslow**

El espesor de Breslow es considerado como el principal factor predictivo del resultado de la BGC y está incluido como el principal criterio para la realización de la misma <sup>(11;13;54)</sup>. Se recomienda la realización de la técnica cuando el Breslow es superior a 1mm porque se considera que hay un riesgo superior a un 10% de tener afectación ganglionar. Por debajo de ese espesor el riesgo de afectación ganglionar disminuye al 3%<sup>(15;17)</sup> y sólo se considera si hay otros factores pronósticos negativos asociados. En nuestro estudio la principal indicación para la BGC fue el espesor del tumor ( $\geq 1\text{mm}$ ) y sólo se realizó en aquellos tumores de 0,75-1mm que presentaban regresión y/o Clark igual o superior a IV y/o ulceración. Nuestros resultados de la BGC con una presencia de enfermedad metastásica ganglionar del 24% están en consonancia con otros estudios<sup>(13;38;39)</sup>, lo que hace pensar que tanto la indicación como los métodos utilizados para su detección y análisis fueron adecuados. Los pacientes con un Breslow  $>2\text{mm}$  mostraron un mayor porcentaje de metástasis ganglionares estadísticamente significativo frente a los que tenían un Breslow  $<2\text{mm}$  en el análisis univariado ( $P=0,044$ ). Escogimos para el análisis 2mm como punto de corte por ser estadísticamente el

mejor para crear dos grupos. Este resultado es consistente con otros estudios publicados que muestran relación entre el aumento del espesor del melanoma primario y la presencia de metástasis ganglionares <sup>(21;33;51;53;55)</sup> , aunque las medidas escogidas para el análisis difieren entre estudios.

### **6.2.2 BGC y nivel de invasión de Clark**

El valor pronóstico del nivel de Clark para la presencia de BGC positiva ha sido controvertido en otros estudios <sup>(30;32;40;46;47;52)</sup> . En nuestros pacientes sí que encontramos una relación entre el aumento del nivel y la presencia del ganglio centinela en el análisis univariado (P=0,048), pero nuestros pacientes tenían todos un Clark igual o mayor de III, lo que podría haber influenciado el resultado. Al analizar los estudios publicados se observa que los niveles de corte del índice de Clark utilizados son muy variables, haciendo la comparación de los resultados dificultosa por lo que no existe un nivel de Clark establecido como el óptimo para predecir la presencia de BGC positiva.

### **6.2.3 BGC y ulceración**

La presencia de ulceración en nuestro estudio se asocia de manera muy significativa a la presencia de BGC positiva (P=0,000). Muchos autores han encontrado esta asociación en las series publicadas <sup>(39;47;52)</sup> y la ulceración está asociada negativamente con la supervivencia en todos los subgrupos de Breslow del melanoma <sup>(39)</sup> , lo que ha hecho que esté incluida en la clasificación TNM de la AJCC desde su sexta edición <sup>(12)</sup> . En contraste con estos datos, Sondak et al. <sup>(32)</sup> no encuentran asociación entre la presencia de ulceración y el resultado positivo de la BGC, lo que atribuyen a las distintas posibles causas de la ulceración y al error que puede inducir su presencia al medir el Breslow. En nuestro

estudio se incluyó para la técnica de la BGC a los pacientes con Breslow >0.75mm y presencia de ulceración según las recomendaciones de la AJCC. Nuestro resultado apoya la realización de la BCG en los pacientes que presentan ulceración, aunque el Breslow sea menor de 1mm.

#### **6.2.4 BGC y edad**

Las variables edad, sexo y regresión no fueron significativas en el análisis univariado. La edad ha sido un tema debatido en los resultados del ganglio centinela<sup>(30;32;40;46)</sup>. Algunos autores han detectado una menor afectación ganglionar en los pacientes de mayor edad pese a tener menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia<sup>(32;53;56;57)</sup>. Estas diferencias podrían explicarse por una disfunción linfática asociada a la edad como muestra el estudio de Conway et al. en el que encuentran una disminución del flujo y captación de radiocoloide con el incremento de edad<sup>(58)</sup>.

#### **6.2.5 BGC y sexo**

La relación entre el sexo y el ganglio centinela no está establecida, habiendo estudios que muestran relación<sup>(32;38;47)</sup> y otros que no la encuentran<sup>(30;32;39;46)</sup>. En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de hombres con ganglio centinela positivo (28,6% hombres frente a 19,4% en mujeres), pero este resultado no fue estadísticamente significativo.

#### **6.2.6 BGC y regresión**

La regresión histológica es un parámetro presente entre un 10 y 35% de todos los melanomas<sup>(59)</sup>. Está compuesta por cantidades variables de tejido fibroso, linfocitos, neoformación vascular y melanófagos que sustituyen al melanoma primario. El problema

con la regresión es que su ponderación no está estandarizada <sup>(60)</sup>. Su medición da lugar a resultados dispares porque depende de la definición de la misma y de la subjetividad del dermatopatólogo. En nuestro estudio no hallamos relación significativa entre la presencia de regresión y la positividad de la BGC <sup>(60;61)</sup>.

### **6.2.7 BGC y factores pronósticos en el análisis multivariado**

Realizamos un análisis multivariado para identificar los factores predictivos del a BGC independientes entre los factores que habían sido significativos en el análisis univariado. En el resultado sólo fue significativa la ulceración (P=0,000). El espesor de Breslow, reconocido como uno de los factores predictivos más reproducibles <sup>(30;32;40;46;50-52)</sup> no mostró una relación estadísticamente significativa. Este resultado podría explicarse porque muchas variables histológicas como el espesor de Breslow, los niveles de Clark y la ulceración están correlacionadas entre sí y actúan como factores de confusión <sup>(32)</sup>.

### **6.3 BGC, tiempo libre de enfermedad y mortalidad**

El resultado de la BGC es considerado el factor pronóstico más específico y sensible para el tiempo libre de enfermedad y la mortalidad por melanoma <sup>(3;62;63)</sup>. En nuestro estudio la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en los pacientes con BGC positiva fue de 67% frente a un 82% en los pacientes con BGC negativa, diferencia no significativa estadísticamente (P=0,132); y la tasa de mortalidad a los 5 años fue de 70,2% para los pacientes con BGC positiva y de 79% en los que la BGC fue negativa, diferencia no estadísticamente significativa (P=0,153). Aunque estos resultados sí que muestran una mayor supervivencia en los pacientes con BGC negativa, la ausencia de significación puede estar influenciada por el tratamiento posterior al que son

sometidos los pacientes con BGC positiva. En el Melanoma Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1)<sup>(26)</sup> los pacientes con BGC positiva solamente eran sometidos a linfadenectomía selectiva del área ganglionar afecta con observación evolutiva posterior. En nuestro estudio la presencia de BGC positiva hizo que se considerara enfermedad regional avanzada y los pacientes recibieron tratamiento oncológico adyuvante en el caso de considerarse necesario. Esta diferencia en el tratamiento finalmente aplicado a los pacientes con BGC positiva puede haber influenciado en las diferencias de mortalidad y tiempo libre de enfermedad encontradas.<sup>(64;65)</sup> Otra posible causa de diferencia con el primer análisis del MSLT-1 es el espesor de los melanomas analizados: Morton et al<sup>(26)</sup> escogieron para el análisis el subgrupo de pacientes con melanomas entre 1.2 y 3.5mm de espesor<sup>(26)</sup>, mientras que nuestro estudio incluye a los que tienen melanomas entre 0.75mm y más de 4mm. El motivo por el que Morton et al escogieron este nivel de corte para el análisis fue el resultado de los estudios preliminares que sugerían que en este subgrupo de pacientes la diferencia entre la linfadenectomía electiva o tras la detección clínica de afectación ganglionar sí que afectaría a la supervivencia<sup>(42;66)</sup>. En una actualización reciente de los resultados del MSLT-1 publicada por Morton et al el resultado de la BGC sí que muestra su valor pronóstico en la mortalidad independientemente del espesor del melanoma primario, pero los datos que aporta vuelven a ser los del análisis del subgrupo de pacientes mencionado<sup>(26;64;67)</sup>. Dada la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, otra limitación para la interpretación de los resultados obtenidos se deriva del tamaño muestral de nuestra serie, no pudiendo descartar que la tendencia observada de un mejor pronóstico de los pacientes con BGC negativa pueda ser significativa con un tamaño muestral superior. Nuestros resultados apoyan la utilización de la BGC como

procedimiento para determinar el pronóstico y la clasificación del melanoma, pero hacen falta más estudios para establecer su valor terapéutico.

#### **6.4 IM, tiempo libre de enfermedad y mortalidad**

El índice mitótico, como marcador de proliferación del tumor primario, ha sido incorporado a la última edición de la clasificación TNM de la AJCC por su valor pronóstico en la supervivencia del melanoma. El estudio realizado en los pacientes con estadios I y II de la AJCC staging database muestra una correlación inversa significativa entre el IM y la supervivencia<sup>(57)</sup>. No ocurre lo mismo en pacientes en estadio III, en los que el IM solamente fue predictivo en la supervivencia de los pacientes con micrometástasis ganglionares y no en los que presentaron macrometástasis<sup>(68)</sup>. Nuestro resultado muestra unas tasas mayores de tiempo libre de enfermedad y supervivencia en los pacientes con  $IM < 1$ , pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P = 0,396$  y  $P = 0,230$  respectivamente). Hay que destacar que en nuestros pacientes incluimos a todos los que se realizó la técnica de la BGC y no excluimos a los que presentaron una afectación ganglionar con macrometástasis (estadio III), lo que puede haber influido en el resultado.

Otros estudios han mostrado relación significativa entre el IM y la supervivencia, pero de nuevo otra vez encontramos que falta estandarización en la medida del IM y los estudios son difícilmente comparables<sup>(32;37;46;50;51;69-71)</sup>.

Por otra parte, Attis et al. en 2007<sup>(71)</sup> encuentran que el IM se correlaciona estadísticamente con la supervivencia pero al estar asociado con la ulceración y el espesor del tumor pierde su valor como factor pronóstico independiente. Estos autores proponen

que no se utilice como factor pronóstico de rutina por ser un procedimiento costoso y realizar la estratificación del riesgo del paciente con otros datos como el espesor, ulceración, edad del paciente y localización del tumor. Coincidimos con los autores en que es laborioso y, aunque el procedimiento de medida del IM esté estandarizado en la actualidad <sup>(72)</sup>, pensamos que no está exento de cierto grado de subjetividad. Otras formas de medir la proliferación celular, como con marcadores inmunohistoquímicos, no están aceptadas de rutina en la actualidad para la estadificación <sup>(73)</sup>.

### **6.5 Edad, Sexo, Clark, Breslow, ulceración, regresión y supervivencia**

La mayoría de los estudios sobre melanoma en adultos muestran peor pronóstico en los pacientes de mayor edad <sup>(74;75)</sup>. Un posible motivo de este peor pronóstico podría ser que la edad también estuviera asociada a otros factores de mal pronóstico conocidos como el espesor, la ulceración, la regresión o el predominio masculino <sup>(76)</sup>. En nuestra muestra la tasa de supervivencia libre de enfermedad para pacientes  $\leq 60$  años fue significativamente mayor en el análisis univariado que la que presentaron los mayores de 60 años (86% vs 63%,  $P=0,001$ ), al igual que la tasa de supervivencia global (88% en  $\leq 60$  años vs 65% en  $>60$  años,  $P=0,001$ ). Tras realizar el análisis multivariado la edad mostró valor predictivo independiente para tiempo libre de enfermedad y mortalidad. Nuestro resultado apoya su independencia como factor pronóstico de otras variables arriba mencionadas.

El sexo femenino parece ser un factor protector para la recurrencia y mortalidad por melanoma <sup>(74)</sup>. Parece ser que la mujer presenta una tasa de supervivencia un 10% mayor que el hombre en cualquier grupo de edad por debajo de 75 años <sup>(77)</sup>. En

nuestro estudio también encontramos una diferencia estadísticamente significativa mediante el análisis univariado en el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia entre ambos sexos ( $P=0,003$  y  $P=0,009$  respectivamente), pero sólo se mantuvo como factor pronóstico independiente en el tiempo libre de enfermedad mediante el análisis multivariado ( $P=0,022$ ). Esta protección que parece ofrecer el sexo femenino podría estar explicada por distintos motivos<sup>(74)</sup>:

- Las mujeres suelen presentarse con melanomas más finos que los hombres. En nuestra muestra, para el punto de corte establecido en Breslow de 2mm no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres ( $P=0,172$ ), por lo que no podemos apoyar esta hipótesis.
- Las mujeres presentan melanoma más jóvenes que los hombres. En nuestra muestra las mujeres sí mostraban una edad media menor que los hombres, por lo que los datos de nuestro estudio apoyan este supuesto.
- La localización anatómica es distinta en el hombre y la mujer, predominando el tronco en los primeros y las piernas en las segundas. Los melanomas localizados en tronco se asocian a un peor pronóstico que los localizados en miembros inferiores<sup>(78)</sup>. En nuestra muestra la localización más frecuente en el hombre es el tronco (70,1% de pacientes masculinos vs 25,8% en femeninos) y los miembros inferiores en mujeres (48,4% de pacientes femeninas vs 14,3% en hombres), diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,00$ ).

En 1969 Clark observó que existía una relación entre la profundidad del melanoma y el pronóstico. Determinó 5 niveles

de invasión del melanoma en la piel en función de la supervivencia media de los pacientes<sup>(79)</sup>. Estos niveles han seguido vigentes en la estadificación del melanoma hasta la 6ª clasificación de la AJCC<sup>(11;12)</sup>. Los estudios posteriores han confirmado una relación inversa entre el nivel de Clark y la supervivencia<sup>(15;80;81)</sup> pero, al incluir en el análisis el espesor tumoral de Breslow, estos niveles pierden o disminuye su valor pronóstico<sup>(57;78)</sup>. De forma similar en nuestros pacientes el nivel de invasión de Clark se relacionó de forma estadísticamente significativa con un menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia si comparamos los niveles III y V, pero no ocurre lo mismo entre los niveles III y IV. Este resultado se podría explicar por dos motivos:

- la dificultad de la división entre los niveles III y IV según el grado de invasión en la dermis reticular está sujeto a cierto grado de subjetividad<sup>(37)</sup>.

- por la presencia en nuestra muestra de un escaso número de melanomas <1mm de espesor que constituyen el subgrupo en el que los niveles de Clark parecen tener mayor valor pronóstico<sup>(3;82)</sup>.

En el análisis multivariado los niveles de Clark no mostraron una relación significativa con el tiempo libre de enfermedad ni la supervivencia, lo que apoya la hipótesis de su menor potencia pronóstica frente a otras variables como la ulceración o el espesor de Breslow<sup>(57;78)</sup>.

El espesor tumoral y su correlación con la supervivencia descrito por Breslow<sup>(14)</sup> es el factor pronóstico más consistente en la literatura de melanoma. Aunque la AJCC ha dividido el espesor del melanoma en cuatro subgrupos en función de diferencias significativas en el pronóstico<sup>(3;82)</sup>, el espesor de Breslow es una

variable continua que se asocia inversamente con la supervivencia<sup>(83)</sup>. Nosotros establecimos el punto de corte en 2mm como el que mejor discriminaba subgrupos de pacientes para el análisis ya que nuestra muestra presentaba, por los criterios de selección, muy pocos valores por debajo de 1mm y por encima de 4mm. El resultado del análisis univariado mostró diferencias estadísticamente significativas tanto en el tiempo libre de enfermedad ( $P=0,034$ ) como en la supervivencia ( $P=0,007$ ). Sin embargo, en el análisis multivariado perdió la significación, probablemente por estar correlacionado con la ulceración, factor que se mostró más potente en el grupo de pacientes analizados.

La ulceración está definida como la interrupción de todo el espesor del epitelio. Aunque la ulceración puede estar originada por diversas causas<sup>(32;37)</sup>, se piensa que la ulceración en el melanoma está producida por la isquemia secundaria al rápido crecimiento del tumor<sup>(83)</sup>, por lo tanto, sería marcador de mayor agresividad. Diversos estudios han mostrado una relación entre la presencia de ulceración, menor supervivencia y tiempo libre de enfermedad<sup>(3;32;78;84-86)</sup>. En nuestro estudio la ulceración se mostró como factor pronóstico del tiempo libre de enfermedad y supervivencia en el análisis univariado ( $P=0,002$  en ambos casos), pero no mostró independencia al analizarlo con otras variables.

Entre un 10 y un 35% de melanomas primarios presentan regresión histológica<sup>(59)</sup>. La regresión es un proceso dinámico en el que el tumor es sustituido por un estroma fibroso. Según el momento en el que se evalúe puede predominar la presencia de inflamación en grado variable (regresión temprana) o la presencia de fibrosis (regresión tardía)<sup>(60)</sup>. Como ya hemos comentado antes no hay unanimidad de criterio para definir la regresión en los distintos estudios ni el grado de extensión que ha de tener para

que sea significativa. En nuestro estudio la regresión no mostró asociación significativa con el tiempo libre de enfermedad ni con la supervivencia en el análisis univariado ( $P=0,827$  y  $P=0,796$ , respectivamente). Este resultado puede ser consecuencia de la subjetividad en su evaluación<sup>(87)</sup>, del subgrupo de pacientes elegido para nuestro estudio que, debido a los factores de inclusión, tenían un espesor tumoral medio<sup>(60;74)</sup> o, simplemente que no exista asociación<sup>(38;61;88-91)</sup>. La mayoría de estudios que identifican la regresión como factor pronóstico en el melanoma han sido realizados en tumores finos<sup>(92-94)</sup>, no obstante también hay desacuerdo con el valor pronóstico de la regresión en estos tumores<sup>(89;90)</sup>. Nuestro resultado coincide con muchos otros estudios que no han encontrado valor pronóstico significativo a esta variable<sup>(38;61;88;91)</sup>.



## **7. CONCLUSIONES**



- La relación entre el IM y el resultado de la BGC no está bien establecida. Nuestro resultado no muestra relación entre ambas variables cuando incluimos los melanomas <1mm en el análisis por lo que coincidimos con Attis et al.<sup>(71)</sup> en que no debería de realizarse de rutina al ser una técnica laboriosa. Creemos que en los tumores de menos de 1mm hay otros parámetros que pueden ayudar a seleccionar correctamente a los pacientes candidatos a la BGC (ulceración, nivel de invasión) y en los tumores con espesor  $\geq 1\text{mm}$  ya se tiene la indicación de la técnica. Apoyamos los criterios de la sexta edición de la clasificación de la AJCC en los que no se considera el IM para seleccionar a los pacientes candidatos para la realización de la técnica de la BGC.
- La BGC muestra relación significativa con el espesor de Breslow, el nivel de invasión de Clark y la ulceración. Estos factores están correlacionados a la vez entre sí. Consideramos que la indicación de la BGC debe estar supeditada a la determinación de estas variables. El espesor de Breslow, como variable principal como avalan la mayoría de estudios, y para melanomas entre 0,75 y 1mm de espesor un nivel de Clark igual o mayor de III o la presencia de ulceración. Estas indicaciones coinciden con las de la sexta edición de la clasificación TNM de la AJCC.
- El resultado de la BGC sirve para estadificar el pronóstico y decidir tratamientos, su valor terapéutico no está establecido.
- Existe una relación entre el IM y la supervivencia, pero esta parece estar muy influenciada por otras variables como el espesor de Breslow.

- La edad es un factor pronóstico de tiempo libre de enfermedad y supervivencia de forma independiente a otras variables.
- El sexo se relaciona significativamente con la supervivencia pero presenta una asociación fuerte con la localización. Hay que tener en cuenta estos dos factores para el pronóstico.
- Los niveles de invasión de Clark se correlacionan significativamente con la supervivencia, pero habría que simplificar y/o estandarizar su medición para mejorar su reproducibilidad y, probablemente, su valor predictivo.
- El espesor de Breslow se relaciona con la supervivencia, como también lo hacen el nivel de Clark y la presencia de ulceración. Todas estas variables están correlacionadas por lo que su medida se recomienda para afinar el pronóstico del paciente.
- La regresión no está bien definida y no parece aportar mucha información respecto al resultado de la BGC ni el pronóstico de los pacientes. Sería recomendable estandarizar su medida para luego evaluar su validez como factor pronóstico.

El pronóstico del melanoma sigue siendo un problema en la actualidad pues siguen habiendo melanomas con factores pronósticos favorables y con desenlace fatal. Esto hace que se busquen y evalúen nuevas variables predictivas continuamente. Todavía estamos lejos de tener un modelo de estratificación pronóstica ideal, hay que seguir estudiando esta enfermedad.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



- (1) Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966 May;19(5):607-10.
- (2) Mihm MC, Jr., Sober AJ. Melanoma before and after Thomas B. Fitzpatrick. *J Invest Dermatol* 2004 Feb;122(2):xxxii-xxxiii.
- (3) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001 Aug 15;19(16):3622-34.
- (4) Petro A, Schwartz J, Johnson T. Current melanoma staging. *Clin Dermatol* 2004 May;22(3):223-7.
- (5) Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. [Melanoma epidemiology in Spain]. *Actas Dermosifiliogr* 2005 Sep;96(7):411-8.
- (6) cancer facts and figures 2012. American cancer society .Online Source:  
<http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2012>. Consultado el 24-06-2012
- (7) Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002 Apr;146 Suppl 61:1-6.
- (8) Ocana-Riola R, Martinez-Garcia C, Serrano S, Buendia-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol* 2001;17(2):169-74.
- (9) Burton RC, Armstrong BK. Recent incidence trends imply a nonmetastasizing form of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1994 Apr;4(2):107-13.
- (10) Bosetti C, La VC, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res* 2004 Aug;14(4):301-9.

- (11) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- (12) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001 Aug 15;19(16):3635-48.
- (13) Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote HA, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 2011 Nov;65(5):1032-47.
- (14) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970 Nov;172(5):902-8.
- (15) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol* 2011 Sep;104(4):379-85.
- (16) Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907 Jul;46(1):1-19.
- (17) Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part I. *J Am Acad Dermatol* 2010 May;62(5):723-34.
- (18) Medalie NS, Ackerman AB. Sentinel lymph node biopsy has no benefit for patients with primary cutaneous melanoma metastatic to a lymph node: an assertion based on comprehensive, critical analysis: part II. *Am J Dermatopathol* 2003 Dec;25(6):473-84.
- (19) 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 Apr;127(4):392-9.

- (20) Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000 Jan;30(1):4-10.
- (21) 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 Oct;230(4):453-63.
- (22) Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control* 2009 Jul;16(3):234-9.
- (23) Chai CY, Zager JS, Szabunio MM, Marzban SS, Chau A, Rossi RM, et al. Preoperative Ultrasound is Not Useful for Identifying Nodal Metastasis in Melanoma Patients Undergoing Sentinel Node Biopsy: Preoperative Ultrasound in Clinically Node-Negative Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011 Dec 23.
- (24) Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, Rayhanabad JA, Weng-Grumley JG, Ji L, et al. Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination, Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging. *Ann Surg Oncol* 2012 Jan 7.
- (25) Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006 Jan;54(1):19-27.
- (26) 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 Sep 28;355(13):1307-17.
- (27) Spanknebel K, Coit DG, Bieligg SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol* 2005 Mar;29(3):305-17.

- (28) 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 Aug 15;86(4):617-27.
- (29) Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma ( $\leq 1$  mm). *Cancer* 2009 Feb 15;115(4):869-79.
- (30) 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 Jan 1;109(1):100-8.
- (31) Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part II. *J Am Acad Dermatol* 2010 May;62(5):737-48.
- (32) 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 Mar;11(3):247-58.
- (33) Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller JR, III, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1998 Aug;134(8):983-7.
- (34) Memoria de actividad del año 2009, Hospital General Universitario de Valencia. 2012. Online Source: <http://chguv.san.gva.es/DireccionGerencia/Memoria2008.aspx>. Consultado el 25-3-2012.
- (35) Nagore E, Monteagudo C, Pinazo MI, Botella-Estrada R, Oliver V, Bañuls J, et al. Propuesta de protocolo para el informe histológico del tumor primario de los pacientes con un melanoma cutáneo del Grupo de Trabajo para el Melanoma Cutáneo de la Comunidad Valenciana. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2007 Sep;98(7):459-65.

- (36) Wen DR, Cochran AJ, Huang RR, Itakura E, Binder S. Clinically relevant information from sentinel lymph node biopsies of melanoma patients. *J Surg Oncol* 2011 Sep;104(4):369-78.
- (37) Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 2003 Dec;27(12):1571-6.
- (38) 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 Aug;20(4):330-7.
- (39) 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 Aug;130(2):151-6.
- (40) Mocellin S, Thompson JF, Pasquali S, Montesco MC, Pilati P, Nitti D, et al. Sentinel node status prediction by four statistical models: results from a large bi-institutional series (n = 1132). *Ann Surg* 2009 Dec;250(6):964-9.
- (41) Morton DL. Sentinel lymphadenectomy for patients with clinical stage I melanoma. *J Surg Oncol* 1997 Dec;66(4):267-9.
- (42) Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991 Oct;214(4):491-9.
- (43) Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005 Sep;242(3):302-11.

- (44) Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE, Jr., Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery* 2003 Oct;134(4):542-7.
- (45) Morton RL, Howard K, Thompson JF. The cost-effectiveness of sentinel node biopsy in patients with intermediate thickness primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009 Apr;16(4):929-40.
- (46) 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 Dec;200(6):759-63.
- (47) Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2006 Apr;13(4):533-41.
- (48) Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003 Jun;10(5):558-61.
- (49) Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, Thomas NE, Hensing TA, Sansbury LB, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness < or =1.0 mm). *Ann Surg Oncol* 2004 Oct;11(10):900-6.
- (50) Minutilli E, Giannarelli D, Anza M, Garinei R, Perri P, Botti C, et al. Sentinel node biopsy in cutaneous melanoma: correlations between melanoma prognostic factors and sentinel node status. *J Exp Clin Cancer Res* 2007 Mar;26(1):71-6.
- (51) Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood-Chirchir A, Ming ME, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2006 Nov 15;107(10):2436-45.

- (52) 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 Mar 1;25(7):869-75.
- (53) Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003 Apr 1;21(7):1326-31.
- (54) Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA Cancer J Clin.* 2004 May-Jun;54(3):131-49
- (55) Wagner JD, Ranieri J, Evdokimow DZ, Logan T, Chuang TY, Johnson CS, et al. Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2003 Aug;112(2):486-97.
- (56) 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 Jun;10(5):569-74.
- (57) Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011 Jun 1;29(16):2199-205.
- (58) 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 Jun;16(6):1548-52.
- (59) Blessing K, McLaren KM. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. *Histopathology* 1992 Apr;20(4):315-22.

- (60) Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillen C. [Problems in defining melanoma regression and prognostic implication]. *Actas Dermosifiliogr* 2009 Nov;100(9):759-66.
- (61) Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, Garrido I, Lauwers F, Lopez R, et al. Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. *Br J Dermatol* 2010 Apr;162(4):830-4.
- (62) Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006 Jan;54(1):19-27.
- (63) Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010 Jun;17(6):1475-7.
- (64) Gonzalez U. Cloud over sentinel node biopsy: unlikely survival benefit in melanoma. *Arch Dermatol* 2007 Jun;143(6):775-6.
- (65) Morton DL, Elashoff R. Sentinel node biopsy: facts to clear the alleged clouds. *Arch Dermatol* 2008 May;144(5):685-6.
- (66) Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present, and future. *Ann Surg Oncol* 2001 Oct;8(9 Suppl):22S-8S.
- (67) Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012 Jun 24.
- (68) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010 May 10;28(14):2452-9.
- (69) Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful

prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003 Mar 15;97(6):1488-98.

- (70) Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005 Apr;32(4):268-73.
- (71) Attis MG, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol* 2007 Mar;127(3):380-4.
- (72) McGovern VJ, Cochran AJ, Van der Esch EP, Little JH, MacLennan R. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology* 1986 Jan;18(1):12-21.
- (73) Carlson JA, Ross JS, Slominski AJ. New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma. *Clin Dermatol* 2009 Jan;27(1):75-102.
- (74) Payette MJ, Katz M, III, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol* 2009 Jan;27(1):53-74.
- (75) Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* 1994 Nov;1(6):487-94.
- (76) Chao C, Martin RC, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004 Mar;11(3):259-64.
- (77) MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K, et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979-94. The Scottish Melanoma Group. *BMJ* 1997 Nov 1;315(7116):1117-21.
- (78) Elsaesser O, Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Meier F, Weide B, et al. Prognosis of Sentinel Node Staged Patients

with Primary Cutaneous Melanoma. PLoS One 2012;7(1):e29791.

- (79) 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 Mar;29(3):705-27.
- (80) Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2011 Apr;64(4):655-62.
- (81) Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer* 1993 Jun 1;71(11):3737-43.
- (82) Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004 May-Jun;54(3):131-49
- (83) Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol* 2006 Feb;19 Suppl 2:S71-S87.
- (84) de VM, Speijers MJ, Bastiaannet E, Plukker JT, Brouwers AH, van Ginkel RJ, et al. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2011 Aug;37(8):681-7.
- (85) Zettersten E, Sagebiel RW, Miller JR, III, Tallapureddy S, Leong SP, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm). *Cancer* 2002 Feb 15;94(4):1049-56.

- (86) Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin North Am* 2003 Feb;83(1):61-75.
- (87) Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Jr., Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol* 1993 Apr;20(2):126-9.
- (88) Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2010 Mar 15;116(6):1535-44.
- (89) Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer* 1985 Nov 1;56(9):2287-91.
- (90) McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology* 1983 Sep;7(5):673-80.
- (91) Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res* 2005 Jun;15(3):169-77.
- (92) Blessing K, McLaren KM, McLean A, Davidson P. Thin malignant melanomas (less than 1.5 mm) with metastasis: a histological study and survival analysis. *Histopathology* 1990 Nov;17(5):389-95.
- (93) Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer* 1978 Nov;42(5):2282-92.
- (94) Slingluff CL, Jr., Seigler HF. "Thin" malignant melanoma: risk factors and clinical management. *Ann Plast Surg* 1992 Jan;28(1):89-94.



## **9. ANEXO**



## ANEXO. Formulario de recogida de datos

 <b>HOSPITAL GENERAL DIPUTACION PROVINCIAL VALENCIA</b>	<b>HOJA DE CODIFICACION DE MELANOMA MALIGNO</b>	1.º apellido ..... 2.º apellido ..... Nombre ..... Fecha de nacimiento ..... Historia clínica número .....
<b>SERVICIO DERMATOLOGIA UNIDAD ONCOLOGICA</b>	N.º Registro: .....	
<b>DATOS IDENTIFICATIVOS</b>		
DOMICILIO ..... TELEFONO ..... EDAD:                    41 a 50 años <input type="checkbox"/> SEXO: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> 0 a 10 años <input type="checkbox"/> 51 a 60 años <input type="checkbox"/> 11 a 20 años <input type="checkbox"/> 61 a 70 años <input type="checkbox"/> PROCEDENCIA: Servicio Dermatología <input type="checkbox"/> 21 a 30 años <input type="checkbox"/> 71 a 80 años <input type="checkbox"/> Otros servicios H. General <input type="checkbox"/> 31 a 40 años <input type="checkbox"/> Más de 80 años <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>		
<b>DATOS CLINICOS</b>		
MELANOMA ..... BIOPSIA N.º ..... Fecha 1.ª visita ..... Fecha 1.º tratamiento ..... Fecha fallecimiento .....		
<b>01. ANTECEDENTES</b> 01-01. <b>Color de la piel</b> 01-01-01. Albino. 01-01-02. Blanco-rubio. 01-01-03. Blanco-rojo. 01-01-04. Blanco-castaño. 01-01-05. Negro. 01-01-06. Otros.  01-02. <b>Antecedentes melánicos benignos</b> 01-02-01. Nevus preexistente. 01-02-02. Nevus displásico. 01-02-03. Síndrome B. K.  01-03. <b>Antecedentes melánicos malignos</b> 01-03-01. L. M. M. 01-03-02. S. S. M. 01-03-03. M. M. N. 01-03-04. M. L. A. 01-03-05. M. desmosómico. 01-03-06. M. mucosas. 01-03-07. M. inclasificable.  01-04. <b>Antecedentes malignos no névicos.</b> 01-04-01. Epitelioma espinocelular. 01-04-02. Epitelioma basocelular. 01-04-03. Otros tumores cutáneos. 01-04-04. Otros tumores no cutáneos.  01-05. <b>Antecedentes familiares melánicos malignos</b> 01-05-01. L. M. M. 01-05-02. S. S. M. 01-05-03. M. M. N. 01-05-04. M. L. A. 01-05-05. M. desmosómico. 01-05-06. M. mucosas. 01-05-07. M. inclasificable.	<b>02. COINCIDENCIA CON LA VIDA GENITAL</b> 02-01. <b>Coincidencia con la pubertad</b> 02-01-01. Coincide con la pubertad.  02-02. <b>Coincidencia con el embarazo</b> 02-02-01. Coincide con el embarazo.  02-03. <b>Coincidencia con la menopausia</b> 02-03-01. Coincide con la menopausia.  <b>03. CIRCUNSTANCIAS DEL DESCUBRIMIENTO</b> 03-01. <b>Traumatismo</b> 03-01-01. Existencia de traumatismo.  03-02. <b>Hemorragia</b> 03-02-01. Existencia de hemorragia.  03-03. <b>Dolor</b> 03-03-01. Existencia de dolor.  03-04. <b>Aumento de volumen</b> 03-04-01. Aumento de volumen.  03-05. <b>Cambio de color</b> 03-05-01. Cambio de color.	04-05. <b>De 2 a 4 años</b> 04-05-01. De 2 a 4 años .....  04-06. <b>Más de 4 años</b> 04-06-01. Más de 4 años .....  <b>05. TOPOGRAFIA DE LA LESION INICIAL</b> 05-01. <b>Exposición solar</b> 05-01-01. Sí. 05-01-02. No.  05-02. <b>Localización Bans</b> 05-02-01. Sí. 05-02-02. No.  05-03. <b>Topografía general</b> 05-03-01. Derecha. 05-03-02. Izquierda. 05-03-03. Centro. 05-03-04. Anterior. 05-03-05. Posterior. 05-03-06. Cara externa. 05-03-07. Cara interna.  05-04. <b>Localización</b> 05-04-01. Cuero cabelludo. 05-04-02. Región mastoidea. 05-04-03. Ojo. 05-04-04. Párpado superior. 05-04-05. Párpado inferior. 05-04-06. Cara: frente. 05-04-07. Cara: mejilla. 05-04-08. Cara: región mentoniana. 05-04-09. Cara: región peribucal. 05-04-10. Nariz. 05-04-11. Pabellón auricular. 05-04-12. Cuello.

HG-277

05-04-13. Tórax.  
 05-04-14. Abdomen.  
 05-04-15. Región suprapúbica.  
 05-04-16. Región lumbosacra.  
 05-04-17. Surco interglúteo.  
 05-04-18. Hombro.  
 05-04-19. Axila.  
 05-04-20. Brazo.  
 05-04-21. Codo.  
 05-04-22. Antebrazo.  
 05-04-23. Mano.  
 05-04-24. Dedo pulgar.  
 05-04-25. Dedo índice.  
 05-04-26. Dedo medio.  
 05-04-27. Dedo anular.  
 05-04-28. Dedo meñique.  
 05-04-29. Región subungueal.  
 05-04-30. Nalgá.  
 05-04-31. Ingle.  
 05-04-32. Muslo.  
 05-04-33. Rodilla.  
 05-04-34. Pierna.  
 05-04-35. Región maleolar.  
 05-04-36. Talón.  
 05-04-37. Pie.  
 05-04-38. Dedo primero pie.  
 05-04-39. Dedo segundo pie.  
 05-04-40. Dedo tercero pie.  
 05-04-41. Dedo cuarto pie.  
 05-04-42. Dedo quinto pie.  
 05-04-43. Pene.  
 05-04-44. Prepucio cara cutánea.  
 05-04-45. Prepucio cara mucosa.  
 05-04-46. Glánde.  
 05-04-47. Escroto.  
 05-04-48. Vulva.  
 05-04-49. Vagina.  
 05-04-50. Mucosa anal.  
 05-04-51. Mucosa palpebral.  
 05-04-52. Mucosa labio superior.  
 05-04-53. Mucosa labio inferior.  
 05-04-54. Lengua.  
 05-04-55. Mucosa yugal.  
 05-04-56. Paladar duro.  
 05-04-57. Paladar blando.  
 05-04-58. Uvula.  
 05-04-59. Encía superior.  
 05-04-60. Encía inferior.  
 05-04-61. Pilar faríngeo anterior.  
 05-04-62. Pilar faríngeo posterior.  
 05-04-63. Localización desconocida.

**06. CLÍNICA**

**06-01. Tamaño: Diámetro mayor**

06-01-01. 0 a 5 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-02. 6 a 10 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-03. 11 a 15 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-04. 16 a 20 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-05. 21 a 30 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-06. 31 a 40 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-07. 41 a 50 mm. \_\_\_\_\_  
 06-01-08. Más de 50 mm. \_\_\_\_\_

**06-02. Tamaño: Diámetro menor**

06-02-01. 0 a 5 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-02. 6 a 10 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-03. 11 a 15 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-04. 16 a 20 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-05. 21 a 30 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-06. 31 a 40 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-07. 41 a 50 mm. \_\_\_\_\_  
 06-02-08. Más de 50 mm. \_\_\_\_\_

**06-03. Altura**

06-03-01. 0 a 5 mm. \_\_\_\_\_  
 06-03-02. 6 a 10 mm. \_\_\_\_\_  
 06-03-03. 11 a 20 mm. \_\_\_\_\_  
 06-03-04. Más de 20 mm. \_\_\_\_\_

**06-04. Color del melanoma**

06-04-01. Ausente.  
 06-04-02. Discreto.  
 06-04-03. Intenso y uniforme.  
 06-04-04. Intenso y policromo.

**06-05. Ulceración**

06-05-01. No ulcerado.  
 06-05-02. 0 a 6 mm. \_\_\_\_\_  
 06-05-03. 7 a 15 mm. \_\_\_\_\_  
 06-05-04. Más de 15 mm. \_\_\_\_\_

**06-06. Superficie**

06-06-01. Plano.  
 06-06-02. Convexo.  
 06-06-03. Polipoidal.  
 06-06-04. Verrucoso.

**06-07. Clínica del melanoma primitivo**

06-07-01. L. M. M.  
 06-07-02. S. S. M.  
 06-07-03. M. M. N.  
 06-07-04. M. L. A.  
 06-07-05. M. mucosas.  
 06-07-06. M. in clasificable.

**07. METASTASIS EN EL MOMENTO DEL DESCUBRIMIENTO DEL MELANOMA**

**07-01. Primera metástasis**

07-01-01. Cutánea regional única.  
 07-01-02. Cutánea regional múltiple.  
 07-01-03. Cutáneas diseminadas.  
 07-01-04. Linfáticas en tránsito.  
 07-01-05. Ganglionar regional única.  
 07-01-06. Ganglionar regional múltiple.  
 07-01-07. Ganglionar a distancia en un territorio.  
 07-01-08. Ganglionar a distancia en varios territorios.  
 07-01-09. Pulmonares.  
 07-01-10. Digestivas.  
 07-01-11. Hepáticas.  
 07-01-12. Esplénicas.  
 07-01-13. Oseas.  
 07-01-14. Cerebrales.  
 07-01-15. Espinales.  
 07-01-16. Nervios periféricos.  
 07-01-17. Renales.  
 07-01-18. Cardíacas.  
 07-01-19. Médula ósea.  
 07-01-20. Sanguíneas.  
 07-01-21. Otras localizaciones.  
 07-01-22. Melanuria.

**07-02. Segunda metástasis**

07-02-01. Cutánea regional única.  
 07-02-02. Cutánea regional múltiple.  
 07-02-03. Cutáneas diseminadas.  
 07-02-04. Linfáticas en tránsito.  
 07-02-05. Ganglionar regional única.  
 07-02-06. Ganglionar regional múltiple.  
 07-02-07. Ganglionar a distancia en un territorio.  
 07-02-08. Ganglionar a distancia en varios territorios.  
 07-02-09. Pulmonares.  
 07-02-10. Digestivas.  
 07-02-11. Hepáticas.  
 07-02-12. Esplénicas.  
 07-02-13. Oseas.  
 07-02-14. Cerebrales.  
 07-02-15. Espinales.  
 07-02-16. Nervios periféricos.  
 07-02-17. Renales.  
 07-02-18. Cardíacas.  
 07-02-19. Médula ósea.  
 07-02-20. Sanguíneas.  
 07-02-21. Otras localizaciones.  
 07-02-22. Melanuria.

**07-03. Tercera metástasis**

07-03-01. Cutánea regional única.  
 07-03-02. Cutánea regional múltiple.  
 07-03-03. Cutáneas diseminadas.  
 07-03-04. Linfáticas en tránsito.  
 07-03-05. Ganglionar regional única.  
 07-03-06. Ganglionar regional múltiple.  
 07-03-07. Ganglionar a distancia en un territorio.  
 07-03-08. Ganglionar a distancia en varios territorios.  
 07-03-09. Pulmonares.  
 07-03-10. Digestivas.  
 07-03-11. Hepáticas.  
 07-03-12. Esplénicas.  
 07-03-13. Oseas.  
 07-03-14. Cerebrales.  
 07-03-15. Espinales.  
 07-03-16. Nervios periféricos.  
 07-03-17. Renales.  
 07-03-18. Cardíacas.  
 07-03-19. Médula ósea.  
 07-03-20. Sanguíneas.  
 07-03-21. Otras localizaciones.  
 07-03-22. Melanuria.

**08. HISTOLOGÍA**

**08-01. Displasia melanocítica**

08-01-01. Indeterminada.  
 08-01-02. Patrón lentiginoso.  
 08-01-03. Patrón pagetoide.  
 08-01-04. Patrón moteado.

**08-02. Tipo histológico**

08-02-01. L. M. M.  
 08-02-02. S. S. M.  
 08-02-03. M. M. N.  
 08-02-04. M. L. A.  
 08-02-05. M. desmosómico.  
 08-02-06. M. in clasificable.

**08-03. Grados de Clark**

08-03-01. Grado I.  
 08-03-02. Grado II.  
 08-03-03. Grado III.  
 08-03-04. Grado IV.  
 08-03-05. Grado V.

**08-04. Espesor de Breslow**

08-04-01. 0 a 075 mm. \_\_\_\_\_  
 08-04-02. 076 a 1'5 mm. \_\_\_\_\_  
 08-04-03. 1'6 a 3 mm. \_\_\_\_\_  
 08-04-04. Más de 3 mm. \_\_\_\_\_

**08-05. Mitois por campo (400 x)**

08-05-01. Menos de 1 x 5 campos.  
 08-05-02. Entre 1 x 5 y 1 x 1 campo.  
 08-05-03. Más de 1 x 1 campo.

**08-06. Índice mitoisico**

08-06-01. Menos de 1 mitosis/mm<sup>2</sup>  
 08-06-02. Entre 1 y 5 mitosis/mm<sup>2</sup>  
 08-06-03. Entre 5 y 10 mitosis/mm<sup>2</sup>  
 08-06-04. Más de 10 mitosis/mm<sup>2</sup>

**08-07. Índice pronóstico**

08-07-01. Igual o menor a 1 \_\_\_\_\_  
 08-07-02. Entre 1 y 13 \_\_\_\_\_  
 08-07-03. Igual o mayor de 13 \_\_\_\_\_

**08-08. Infiltración del estroma**

08-08-01. Sin infiltración.  
 08-08-02. Escasa infiltración.  
 08-08-03. Gran infiltración.

**08-09. Tipo celular**

08-09-01. Fusiformes bien organizadas.  
 08-09-02. Fusiformes mal organizadas.  
 08-09-03. Epiteloides bien organizadas.  
 08-09-04. Epiteloides mal organizadas.  
 08-09-05. Tipo mixto.

08-09-06. Predominio cel. fusiformes.	11-03. <b>Gangliectomía uni o bilateral</b>	12-02-13. Esplénicas.
08-09-07. Predominio cel. epitelioides.	11-03-01. Unilateral.	12-02-14. Oseas.
08-09-08. Nevoides en tecas.	11-03-02. Bilateral.	12-02-15. Cerebrales.
08-09-09. Nevoides mal organizadas.	11-04. <b>Reconstrucción quirúrgica</b>	12-02-16. Espinales.
08-09-10. Cédulas atípicas.	11-04-01. Sutura directa.	12-02-17. Nervios periféricos.
08-09-11. Cédulas balón.	11-04-02. Injerto.	12-02-18. Renales.
08-10. <b>Satélites microscópicos</b>	11-04-03. Colgajo.	12-02-19. Cardíacas.
08-10-01. Con satélites microscópicos.	11-05. <b>Inmunoterapia</b>	12-02-20. Médula ósea.
08-11. <b>Ulceración</b>	11-05-01. BCG.	12-02-21. Sanguíneas.
08-11-01. 0 a 3 mm. _____	11-05-02. <i>Corynebacterium Parvum</i> .	12-02-22. Otras localizaciones.
08-11-02. 3'1 a 6 mm. _____	11-05-03. Metisoprinol	12-02-23. Melanuria.
08-11-03. Mayor de 6 mm. _____	11-06. <b>Quimioterapia</b>	12-03. <b>Tercera metástasis</b>
08-12. <b>Signos de regresión</b>	11-06-01. Protocolo 4 NK-76.	12-03-01. Recidiva local.
08-12-01. Con signos de regresión.	11-06-02. Protocolo 5 NK-76.	12-03-02. Cutánea regional única.
08-13. <b>Metástasis histológicas</b>	11-06-03. Protocolo 7 NK-76.	12-03-03. Cutánea regional múltiple.
08-13-01. Con metástasis linfáticas.	11-06-04. Protocolo 9 NK-76.	12-03-04. Cutáneas diseminadas.
08-13-02. Con metástasis hemáticas.	11-06-05. Protocolo 6 NK-81.	12-03-05. Linfáticas en tránsito.
08-14. <b>Melanización</b>	11-07. <b>Complicaciones del tratamiento con quimioterapia</b>	12-03-06. Ganglionar regional única.
08-14-01. Nula.	11-07-01. Medulares.	12-03-07. Ganglionar regional múltiple.
08-14-02. Escasa.	11-07-02. Hemáticas.	12-03-08. Ganglionar a distancia en un territorio.
08-14-03. Abundante.	11-07-03. Neurológicas.	12-03-09. Ganglionar a distancia en varios territorios.
08-15. <b>Histología ganglionar</b>	11-07-04. Circulatorias.	12-03-10. Pulmonares.
08-15-01. Adenopatía palpable y positiva.	11-07-05. Cardiológicas.	12-03-11. Digestivas.
08-15-02. Adenopatía palpable y negativa.	11-07-06. Pulmonares.	12-03-12. Hepáticas.
08-15-03. Adenopatía no palpable positiva.	11-07-07. Digestivas.	12-03-13. Esplénicas.
08-15-04. Adenopatía no palpable negativa.	11-07-08. Hepáticas.	12-03-14. Oseas.
09. <b>GRUPO ANATOMOCLINICO</b>	11-07-09. Renales.	12-03-15. Cerebrales.
09-01. <b>Grupo</b>	11-07-10. Oseas.	12-03-16. Espinales.
09-01-01. Grupo 1.	11-07-11. Psíquicas.	12-03-17. Nervios periféricos.
09-01-02. Grupo 2.	11-07-12. Dermatológicas.	12-03-18. Renales.
09-01-03. Grupo 3.	11-07-13. Alérgicas.	12-03-19. Cardíacas.
09-01-04. Grupo 4.	12. <b>METASTASIS TARDIAS</b>	12-03-20. Médula ósea.
09-01-05. Grupo 5.	12-01. <b>Primera metástasis</b>	12-03-21. Sanguíneas.
10. <b>TESTS EPICUTANEO DE INMUNIDAD</b>	12-01-01. Recidiva local.	12-03-22. Otras localizaciones.
10-01. <b>Tuberculosis</b>	12-01-02. Cutánea regional única.	12-03-23. Melanuria.
10-01-01. Positiva.	12-01-03. Cutánea regional múltiple.	13. <b>APARICION DE LA PRIMERA METASTASIS DESPUES DEL TRATAMIENTO</b>
10-01-02. Negativa.	12-01-04. Cutáneas diseminadas.	13-01. <b>Tiempo de aparición</b>
10-02. <b>Candidina</b>	12-01-05. Linfáticas en tránsito.	13-01-01. De 0 a 6 meses _____
10-02-01. Positiva.	12-01-06. Ganglionar regional única.	13-01-02. De 6 meses a 1 año _____
10-02-02. Negativa.	12-01-07. Ganglionar regional múltiple.	13-01-03. De 1 a 2 años _____
10-03. <b>Varidasa</b>	12-01-08. Ganglionar a distancia en un territorio.	13-01-04. De 2 a 4 años _____
10-03-01. Positiva	12-01-09. Ganglionar a distancia en varios territorios.	13-01-05. De 4 a 6 años _____
10-03-02. Negativa.	12-01-10. Pulmonares.	13-01-06. De 6 a 8 años _____
10-04. <b>DNCB</b>	12-01-11. Digestivas.	13-01-07. De 8 a 10 años _____
10-04-01. Positivo.	12-01-12. Hepáticas.	13-01-08. De 10 a 15 años _____
10-04-02. Negativo.	12-01-13. Esplénicas.	13-01-09. De 15 a 20 años _____
11. <b>TRATAMIENTO</b>	12-01-14. Oseas.	13-01-10. Más de 20 años _____
11-01. <b>Método</b>	12-01-15. Cerebrales.	14. <b>TRATAMIENTO DE LA METASTASIS</b>
11-01-01. Electrocoagulación.	12-01-16. Espinales.	14-01. <b>Cirugía</b>
11-01-02. Criocirugía.	12-01-17. Nervios periféricos.	14-01-01. Cirugía.
11-01-03. Escisión simple con margen de 0 a 1 cm.	12-01-18. Renales.	14-02. <b>Inmunoterapia</b>
11-01-04. Escisión simple con margen de 1 a 3 cm.	12-01-19. Cardíacas.	14-02-01. Inmunoterapia.
11-01-05. Escisión simple con margen de 3 a 5 cm.	12-01-20. Médula ósea.	14-03. <b>Quimioterapia</b>
11-01-06. Escisión simple con margen superior a 5 cm.	12-01-21. Sanguíneas.	14-03-01. Quimioterapia.
11-01-07. Incluyendo aponeurosis.	12-01-22. Otras localizaciones.	14-04. <b>Radioterapia</b>
11-01-08. Amputación.	12-01-23. Melanuria.	14-04-01. Radioterapia
11-02. <b>Gangliectomía</b>	12-02. <b>Segunda metástasis</b>	15. <b>CONTROLES Y SUPERVIVENCIA</b>
11-02-01. Profiláctica en continuidad con la lesión.	12-02-01. Recidiva local.	15-01. <b>Postoperatorio</b>
11-02-02. Profiláctica sin continuidad con la lesión.	12-02-02. Cutánea regional única.	15-01-01. Vive.
11-02-03. Terapéutica en continuidad con la lesión.	12-02-03. Cutánea regional múltiple.	15-01-02. Fallece por su neoplasia.
11-02-04. Terapéutica sin continuidad con la lesión.	12-02-04. Cutáneas diseminadas.	15-01-03. Fallece por causa ajena.
	12-02-05. Linfáticas en tránsito.	15-02. <b>Revisión a los 6 meses</b>
	12-02-06. Ganglionar regional única.	15-02-01. Vive sin metástasis.
	12-02-07. Ganglionar regional múltiple.	15-02-02. Vive con metástasis.
	12-02-08. Ganglionar a distancia en un territorio	15-02-03. Fallece por causa ajena.
	12-02-09. Ganglionar a distancia en varios territorios.	15-02-04. Fallece por su neoplasia.
	12-02-10. Pulmonares.	
	12-02-11. Digestivas.	
	12-02-12. Hepáticas.	



