



Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

PROGRAMA: AVANCES EN TRAUMATOLOGIA. MEDICINA DEL DEPORTE.
CUIDADOS DE HERIDAS.

Título de la Tesis

**“ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DE LA LINFADENECTOMIA
EN PACIENTES CON MELANOMA CUTANEO MALIGNO Y
GANGLIO CENTINELA POSITIVO. VALORACIÓN PREDICTIVA
DEL ESTADO DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS POSITIVOS
EN NUESTRO MEDIO”**

Doctorando:

María Teresa Sánchez Medina

**SERVICIO DE CITUGÍA PLÁSTICA, REPARADORA Y ESTÉTICA
Hospital Universitarios de Gran Canaria Dr. Negrín.**

INDICE



Las bañistas. Picasso. 1918. Musée Picasso. París (Francia)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Melanoma Maligno	7
1.1.1. Formas anatomoclínicas	9
1.1.2. Diagnóstico	11
1.1.3. Factores pronósticos.....	15
1.1.4. Evolución en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo maligno	25
1.2. Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC).....	29
1.2.1. Selección de pacientes	31
1.2.2. Contraindicaciones y situaciones especiales	32
1.2.3. Descripción y evolución de la técnica.....	33
1.2.4. Factores de riesgo para ganglio centinela positivo.....	36
1.3. Linfaderectomía ganglionar	39
1.3.1. Selección de pacientes	39
1.3.2. Descripción de la técnica	40
1.3.3. Factores de riesgo para ganglio no centinela positivo.....	42
1.3.4. Controversias	46

2. JUSTIFICACIÓN

2.1. Justificación	48
---------------------------------	-----------

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1. Objetivos	50
3.2. Hipótesis de trabajo	51

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio	52
4.2 Variables estudiadas y su definición.....	54
4.3 Datos y análisis estadístico.....	59
4.4 NSNS Score (Non Sentinel Node State Score).....	60
4.5 Limitaciones	66
4.6 Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes.....	66

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la serie	69
5.2. Variables y su relación con la BSGC.....	72
5.3. Variables y su relación con el Vaciamiento Ganglionar	79
5.4. Características de la metástasis del Ganglio Centinela.....	85
5.5. NSNS Score	93

6. DISCUSIÓN

6.1. Discusión	97
----------------------	----

7. CONCLUSIONES

7.1. Conclusiones.....	111
------------------------	-----

8. BIBLIOGRAFÍA

8.1. Bibliografía.....	113
------------------------	-----

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1	131
9.2. Anexo 2	133

REFERENCIA DE TABLAS

Tabla I	TNM del Melanoma cutáneo maligno según NCCN.....	14
Tabla II.	Estadios del Melanoma cutáneo maligno según NCCN.....	15
Tabla III.	Márgenes quirúrgicos para la escisión de melanoma cutáneo maligno (NCCN Practice guidelines in Oncology -v.2.2010)	27
Tabla IV	NSNS score.....	64
Tabla V	Probabilidad de riesgo de ganglio no centinela (GNC) positivo...	65
Tabla VI	Distribución de pacientes según ganglios centinelas extirpados	71
Tabla VII	Distribución de la serie respecto al sexo	73
Tabla VIII	Niveles de Clark en ambos grupos en función del resultado de la BSGC	76
Tabla IX	Resultados del Modelo de Regresión Logística	77
Tabla X	Localización de la micrometástasis del ganglio centinela	89
Tabla XI	Tamaño de la micrometástasis del ganglio centinela según clasificación de Rotterdam..	91
Tabla XII	Distribución del NSNS Score en la serie de CLND.	94
Tabla XIII	Intervalos de riesgo según NSNS Score.	95

REFERENCIA DE FIGURAS

Figura 1.	Descripción de la localización del melanoma primario en nuestra serie.....	69
Figura 2	Análisis de los niveles de Clark de los melanomas de la serie....	70
Figura 3	Localizaciones de la BSGC.....	72
Figura 4.	Localización del tumor primario y estado de la BSGC	73
Figura 5	Media de espesor de Breslow en pacientes con BSGC+ y BSGC-.....	75
Figura 6	Distribución porcentual de los resultados positivos de la BSGC en relación a la localización de la disección ganglionar	79
Figura 7	Distribución de resultados de la linfadenectomía respecto a la localización del melanoma primario.....	80
Figura 8	Media de espesor de Breslow en pacientes con CLND + y CLND	81
Figura 9.	Niveles de Clark en ambos grupos en función del resultado de la CLND.....	82
Figura 10	Media de ganglios centinelas extraídos según el resultado de la linfadenectomía	83
Figura 11	Media de ganglios extirpados en el vaciamiento en cada grupo de pacientes.....	84
Figura 12	Descripción de la localización de las metástasis en el ganglio Centinela	86

Figura 13 Distribución de las metástasis en función del resultado del estado de los ganglios no centinelas.....	87
Figura 14 Media del tamaño de la micrometástasis en el ganglio centinela en pacientes con CLND positivo y CLND negativo	90
Figura 15 Media de distancia de la metástasis respecto a la cápsula ganglionar en ambos grupos en función del estado del CLND.....	92

ABREVIATURAS

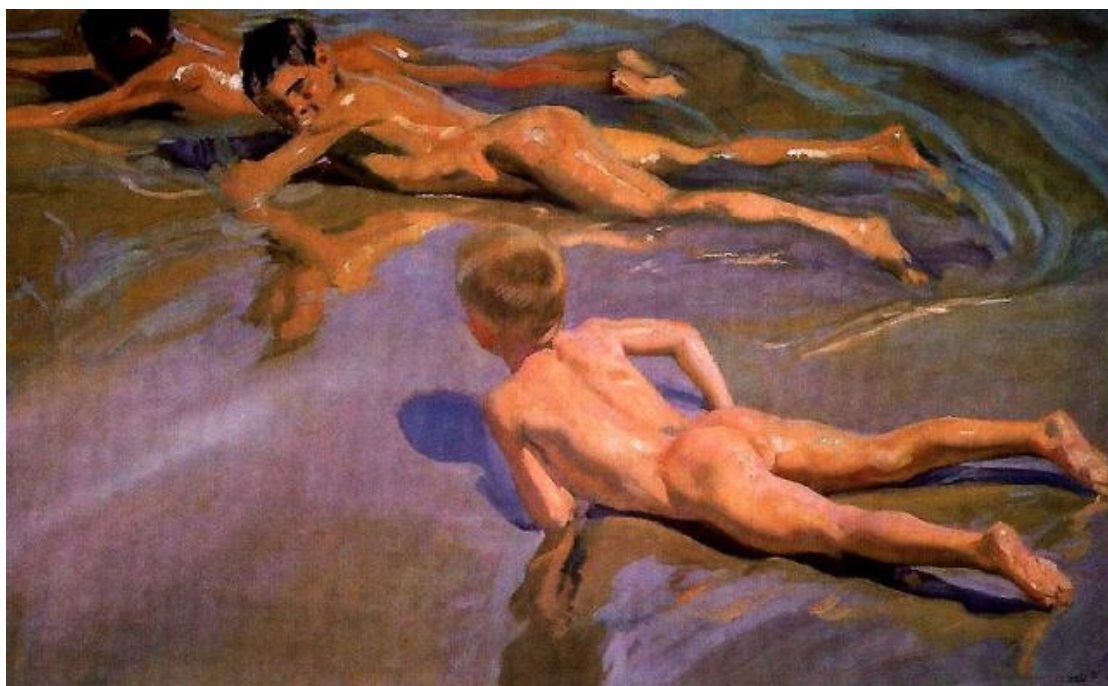


Bañistas. Paul Cezanne (1890). Museo de Orsay. París.

ABREVIATURAS

MES:	Melanoma de extensión superficial.
LMM:	Léntigo Maligno Melanoma.
MLA	Melanoma Lentiginoso Acral.
MN:	Melanoma nodular.
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network.
AJCC:	American Joint Committee on Cancer.
BSGC:	Biopsia selectiva del ganglio centinela.
TIL:	Tumor infiltrating lymphocytes. Infiltrado inflamatorio asociado al tumor.
VEGF:	Vascular endotelial growth factor o factor de crecimiento del endotelio vascular.
ELND:	Linfadenectomía electiva.
CLND:	Linfadenectomía completa.
GC:	Ganglio centinela.
MSLT:	Multicenter selective lymphadenectomy trial.
N-SNORE:	<u>Non-Sentinel Node Risk Score.</u>
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GNC:	Ganglios no centinelas.
NSNS Score:	Non Sentinel Node State Score (Score del estado de los ganglios no centinelas).

INTRODUCCIÓN



Niños en la Playa. Joaquín Sorolla (1910). Museo del Prado. Madrid

1. INTRODUCCION

1.1- **Melanoma Maligno**

El Melanoma cutáneo maligno es un tumor de origen melanocitario con elevado potencial metastático y una incidencia y mortalidad en aumento.

La primera descripción de un melanoma aparece en los escritos de Hipócrates, en el siglo V a.c. También se ha detectado la enfermedad en varias momias incas precolombinas de aproximadamente la misma época.

La primera publicación moderna sobre un paciente con la enfermedad, se debe a John Hunter en 1787. Inicialmente, la enfermedad fue denominada “melanosis” término acuñado por René Laennec en 1812, hasta que Robert Carswell, en 1838, sugirió por primera vez el término melanoma. En 1907, William Sampson Handley describió las vías anatómicas de diseminación y su extensión linfática centrífuga.

El melanoma es un cáncer de mal pronóstico cuya incidencia aumenta con regularidad. El aumento de la incidencia se acompaña de un incremento de la mortalidad. Entre 1969 y 1997, en Europa, la mortalidad por melanoma se multiplicó por 2,7 en las mujeres y por 2,9 en los varones. En el año 2000, se atribuyeron en Europa 1.364 fallecimientos al melanoma.¹

La incidencia de la enfermedad en el mundo es variable. La población blanca de Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y el sur de Estados Unidos tienen los índices más elevados, mientras que la población asiática de Hong Kong, Singapur, China, India y Japón presentan las tasas más bajas. Estos

datos sugieren que la población blanca que vive en regiones con exposición solar prolongada presenta mayor riesgo de padecer esta enfermedad. Un ejemplo lo tenemos con las cifras de Estados Unidos donde la incidencia de melanoma cutáneo maligno continúa aumentando. Se estima que 34.000 personas desarrollaron melanoma maligno en Estados Unidos en 2005, con 7.200 muertes. Este dato supone un incremento de 27.600 nuevos casos respecto a 1990 y 6.300 muertes. Además, aproximadamente 44.200 nuevos casos de melanoma fueron diagnosticados en 1999 y unas 7.300 muertes fueron registradas por esta patología.²

Es el responsable del 1% de las muertes por cáncer. Produce, actualmente, 5.000 muertes al año en la Unión Europea y se le considera como el cáncer cutáneo de mayor mortalidad, aunque sólo represente el 4% del total de los cánceres.³

Según los datos publicados en la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS, se han descrito 1.051.080 casos de melanoma cutáneo maligno en la población mundial entre 1998 y 2002. Según la misma fuente de datos y durante el mismo período de tiempo, en España la incidencia de casos de melanoma fue de 1.577. De estos datos, Canarias representó un 6,67% con 423 casos de pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo maligno, por debajo de la media de las comunidades costeras donde Cataluña y, concretamente Tarragona y Girona presentan las cifras más elevadas (15.3% y 10.6% de la incidencia de melanomas diagnosticados en mujeres y hombres, respectivamente durante 1998 y 2002).⁴

1.1.1. Formas Anatomoclínicas

El melanoma presenta distintos aspectos clínicos, histológicos y evolutivos que dan lugar a una clasificación anatomoclínica en la que se distinguen cuatro tipos de melanomas: el melanoma de extensión superficial (MES), el melanoma nodular de crecimiento vertical de entrada (MN), el melanoma acrolentiginoso (MLA) y el léntigo maligno melanoma (LMM). Algunos autores consideran al melanomaacrómico como una forma de melanoma nodular, mientras que otros lo incluyen en una categoría aparte.⁵

Melanoma de extensión superficial (MES): Es la forma de presentación más frecuente en individuos de raza blanca. La localización preferente es en miembros inferiores en mujeres y espalda en hombres. Es clínicamente muy polimorfo, pudiendo aparecer como un tumor pigmentado, policromo, que al principio es plano, con bordes irregulares y asimétricos y, que posteriormente se eleva, como un nódulo azulado negruzco, negro, marrón, gris o amelanótico, que pronto tiende a ulcerarse con una secreción serohemorrágica. La aparición de metástasis por vía linfática y/o hemática es frecuente. El cuadro anatomopatológico se caracteriza por cúmulos de melanocitos atípicos relativamente uniformes, de citoplasma grande con abundancia de pigmento fino y polvoriento. Es poco frecuente el pleomorfismo celular, más característico del LMM. También lo diferencia del LMM, en fases avanzadas, la agrupación de melanocitos en tecas en todas las capas de la piel.⁶

Léntigo Maligno Melanoma (LMM): Constituye el 15% de todos los tumores de cabeza y cuello. Se localiza, casi exclusivamente, en la piel fotoexpuesta de

la cabeza y cuello en personas de edad avanzada. Su historia natural es lenta, con un promedio de entre 5 y 50 años, mayor que en el MES (1 a 5 años). Lo más frecuente es que se presente como tumores planos con varios tonos de negro y grises, de contorno geográfico y tamaño variable sobre los que desarrolla un nódulo de pocos milímetros que corresponde a la segunda fase de crecimiento. Cuando es palpable nos indica melanoma cutáneo invasor con plana capacidad metastásica.

Melanoma Lentiginoso Acral (MLA): Su frecuencia varía en función de las razas, siendo poco frecuente en raza blanca y muy frecuente en individuos de raza negra (60-70%). Como en los casos anteriores, su crecimiento también es bifásico, pero el MLA presenta una fase radial de corta e inadvertida duración que puede conllevar a un retraso en el diagnóstico. El mal pronóstico del MLA se debe más a este hecho que a diferencias en el comportamiento biológico del tumor. Se localiza más frecuentemente en palmas de manos, plantas de pies y aparato ungueal.

Melanoma nodular (MN): Este tipo de tumor presenta un patrón de crecimiento monofásico, invasor desde el principio, sin fase de crecimiento radial. Es la forma anatomoclínica más agresiva, con una evolución media de 6 a 18 meses. Se localiza principalmente en tronco, cabeza y cuello. Clínicamente se presenta como un tumor globuloso, nodular, pigmentado, aunque en un 5% es amelanótico, situación que dificulta el diagnóstico. Se origina en la unión dermoepidérmica y se extiende hacia dermis como un tumor

invasivo de aspecto cupuliforme, con células atípicas de diferente morfología, fusiformes o epitelioides entremezcladas.

Otras formas de melanoma menos frecuentes son los **melanomas nevoides**, **melanomas spitzoides**, **melanomas desmoplásicos**, **melanomas con desviación mínima**, **nevus azul maligno** o **melanomas de las mucosas**.

1.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico del melanoma cutáneo maligno comienza con la exploración física y se confirma con el estudio anatomopatológico.

Como en todas las neoplasias malignas, el diagnóstico precoz es fundamental para lograr la curación de la enfermedad.⁷ Se estima que el 82-85% de los pacientes con melanoma se diagnostican con la enfermedad localizada, el 10-13% con diseminación regional y el 2-5% con diseminación metastásica a distancia. En general el pronóstico es excelente para aquellos pacientes que presentan enfermedad localizada y tumores primarios de 1 mm o menos de espesor, con una supervivencia a los 5 años en más del 90% de los casos. En aquellos casos que presentan también enfermedad localizada pero el espesor es mayor de 1 mm, la tasa de supervivencia es del orden del 50 al 90% a los 5 años. Asimismo, la probabilidad de afectación ganglionar regional es mayor cuanto mayor sea el índice de Breslow o espesor de la lesión. Cuando esto ocurre la probabilidad de supervivencia se reduce aproximadamente a la mitad.⁸

Los esfuerzos para reducir la incidencia de melanoma están enfocados en identificar y diagnosticar precozmente a las personas de alto riesgo, susceptibles de desarrollar la enfermedad, y en la protección solar.

Los pacientes con factores de riesgo incluyen aquellos con historia familiar positiva de la enfermedad, antecedentes personales de melanoma previo, portadores de múltiples lunares clínicamente atípicos (nevi displásicos) y mutaciones genéticas inherentes.⁹ Se han encontrado en algunas familias con melanoma hereditario mutaciones en los genes CDKN2A y CDK4, otorgando entre un 60% y 90% de riesgo de padecer melanoma durante toda la vida.¹⁰ Además de los factores genéticos, la exposición solar puede contribuir al desarrollo del melanoma.¹¹ Individuos con fototipo I y II de Fitzpatrick tienen un riesgo tres veces mayor de padecer melanoma.¹² Las exposiciones solares intermitentes y las quemaduras solares severas, especialmente durante la infancia han sido también relacionadas con un mayor riesgo de melanoma.

Clínicamente, es muy importante diferenciar la naturaleza benigna o maligna del tumor. Es importante realizar una historia clínica y una exploración detallada del tumor pigmentado sospechoso. Para ello nos basamos en el ABCD clínico y en los siete puntos de Glasgow.

El **ABCD** consiste en el acróstico asimetría, bordes, color y diámetro que sirven para recordar los signos típicos del melanoma: diseño **A**simétrico, **B**ordes irregulares, poli**C**romáticos y **D**íámetro mayor de 6 milímetros.¹³

Los siete puntos de Glasgow consisten en una serie de criterios mayores (cambios en el tamaño, en la forma y en el color) y menores (presencia de inflamación, sangrado o costras, dolor, picor o escozor y tamaño mayor de siete milímetros).¹⁴

El primer paso para el diagnóstico definitivo es la biopsia. Podemos realizar una exéresis parcial de la lesión (biopsia incisional) o una exéresis

completa (biopsia excisional). Para una lesión clínicamente sospechosa de melanoma cutáneo maligno el método diagnóstico ideal es la biopsia excisional con márgenes de 1-3 mm.^{5 15} La orientación de la biopsia debe ser realizada teniendo en mente el tratamiento completo posterior (por ejemplo, orientación longitudinal en extremidades). La biopsia excisional no sólo confirma el diagnóstico sino que también aporta información histopronóstica, especialmente el índice de Breslow, que nos permitirá realizar una planificación del tratamiento posterior.

Con la biopsia incisional (escisión tangencial o punch) sólo obtenemos el diagnóstico clínico. Sin embargo es aceptable en determinadas localizaciones en las que la biopsia excisional es inadecuada como la cara o localizaciones acrales como la palma de la mano, orejas o planta de los pies, en el caso de que la lesión sea de gran dimensión y en aquellas circunstancias en las que tengamos una sospecha clínica baja o diagnóstico incierto.

Si la biopsia incisional es inadecuada para confirmar el diagnóstico o el microestadío de la lesión primaria se recomienda repetir la biopsia con márgenes excisionales.

El informe de la biopsia debe incluir, al menos, el espesor de Breslow (distancia desde la capa granulosa hasta la zona más profunda del tumor expresado en milímetros), la presencia o no de ulceración, número de mitosis por mm², estado de los márgenes en superficie y profundidad, presencia o no de satelitosis, niveles de Clark (representa el grado de penetración del tumor en las capas cutáneas) para los tumores igual o menores de 1 mm, la presencia o no de fenómenos de regresión, fase de crecimiento vertical,

invasión angiolinfática, neurotropismo, forma anatomoclínica y localización del tumor.¹⁶

Siguiendo las recomendaciones de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹⁷, el estadiaje del melanoma se aplica recogiendo los datos del TNM según se expone en las siguientes tablas.

Tabla I. TNM del Melanoma cutáneo maligno según NCCN.

T (Tumor primario)	N (ganglios linfáticos)	M (Metástasis)
TX-Tumor primario no puede ser determinado (ej. Curetaje o melanoma en regresión severa)	NX: Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.	M0-Ningunas pruebas perceptibles de metástasis distante.
T0-No hay evidencia de tumor primario.	N0: No se ha detectado metástasis regionales.	M1a: Metástasis en piel, subcutáneo o ganglios linfáticos distantes,
Tis-Melanoma in situ.	N1: 1 ganglio a: Micrometástasis b: Macrometástasis	M1b-Metástasis pulmonares
T1-Melanomas 1.0 mm o menos de espesor. a: con/sin ulceración y mitosis <1/mm ² b: con ulceración o mitosis ≥1/mm ²	N2: 2-3 ganglios a: Micrometástasis b: Macrometástasis c: En tránsito/satélite sin ganglios metastáticos.	M1c-Metástasis otros órganos o metástasis a distancia en cualquier sitio asociado a una elevación sérica de LDH.
T2-Melanomas 1.01—2.0mm a: con/sin ulceración b: con ulceración	N3: 4 o más ganglios metastáticos, o agrupados, o en tránsito/satélites con ganglios metastáticos.	
T3-Melanomas 2.01—4.0 mm a: con/sin ulceración b: con ulceración		
T4-Melanomas > 4.0 mm. a: con/sin ulceración b: con ulceración		

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.2.2010

Tabla II. Estadios del Melanoma cutáneo maligno según NCCN.

ESTADÍO 0	Tis	N0	M0
ESTADÍO IA	T1a	N0	M0
ESTADÍO IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
ESTADÍO IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
ESTADÍO IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
ESTADÍO IIC	T4b	N0	M0
ESTADÍO IIIA	T1-4 ^a	N1a	M0
	T1-4 ^a	N2a	M0
ESTADÍO IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T14a	N1b	M0
	T14a	N2b	M0
	T14a	N2c	M0
ESTADÍO IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Cualquier T	N3	M0
ESTADÍO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.2.2010

1.1.3. Factores Pronósticos

Pese a los grandes esfuerzos que se han realizado en las últimas décadas en la identificación de factores pronósticos en el melanoma cutáneo localizado (estadio I y II), la estadificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) recoge únicamente el grosor tumoral, la ulceración y el número de mitosis (este último sólo incluido para los melanomas finos [T1]) como los factores pronósticos que mejor discriminan las curvas de supervivencia.¹⁷

Sin embargo, se han identificado distintos factores que, en mayor o menor medida, influyen en la progresión de la enfermedad y supervivencia de los pacientes con melanoma.

- a) **Sexo.** En la mayoría de las series sobre población caucásica la incidencia de melanoma es superior en mujeres. Sin embargo, en las últimas décadas la incidencia en hombres ha experimentado un gran aumento, relativamente superior al de mujeres.¹⁸ Esta tendencia de predominancia masculina es inversa en los adultos jóvenes, entre 20-24 años, donde la proporción de mujer-hombre es mayor del 1.8.¹⁹ Este hecho puede ser explicado por comportamientos asociados más a mujeres en estas edades, como son la exposición a luz UV, incluyendo la exposición voluntaria a radiación ultravioleta artificial (UVA).²⁰ No obstante, existen numerosos estudios epidemiológicos que demuestran que las mujeres presentan mejor supervivencia ²¹ siendo la incidencia de ganglios linfáticos afectados en la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) menor que en hombres de la misma edad. En un primer momento se sugirió que el melanoma pudiera tener un efecto estrogénico dependiente, pero la evidencia actual basada en la ausencia de receptores estrogénicos o la falta del tratamiento con antiestrógenos permite descartar esta posibilidad.²² Para algunos autores, el grosor y la localización pueden ser los responsables de esta diferencia. De esta forma, las mujeres tienden a presentar melanomas más finos y más frecuentemente localizados en extremidades inferiores, mientras que en el caso de los hombres estos aparecen más frecuentemente en tronco, localización de peor pronóstico.²³

- b) **Localización.** Para muchos autores la localización del melanoma primario es un factor independiente de supervivencia. En general, los melanomas localizados en extremidades, salvo los que se encuentran ubicados en manos y pies, han demostrado tener mayor supervivencia que los localizados en cabeza-cuello, tronco y zonas acras.²⁴ Además, se ha visto que la localización influye sobre otros factores como son el espesor del tumor y la presencia de recidivas locales, regionales o a distancia. La supervivencia es mayor en tumores delgados y los melanomas localizados en miembros inferiores son más finos que los localizados en brazos o tronco.²⁵ Otra explicación del peor pronóstico de los pacientes con melanomas ubicados en tronco con respecto a las extremidades puede deberse a las diferencias en el drenaje linfático entre estas áreas. Para el tronco no sólo existe la posibilidad de drenaje a las áreas axilares o inguinales, sino también la posibilidad de drenaje a mediastino y los ganglios de localización paraórtica, lo que justificaría la existencia de un patrón de diseminación diferente a la de otras localizaciones y, por tanto, peor supervivencia.²⁶
- c) **Edad.** Según se ha constatado en múltiples estudios,^{27 28} la edad avanzada se ha relacionado con el diagnóstico de melanomas con un fenotipo más agresivo, principalmente un mayor grosor y la presencia de ulceración y regresión tumoral. De manera paradójica, la tasa de metástasis ganglionares identificadas en la BSGC es menor. Esto puede

ser explicado por una menor sensibilidad de la técnica, o por un comportamiento biológico del tumor diferente en estas edades.²⁹

- d) **Tipo histológico.** Como norma general, de mejor a peor pronóstico serían el LMM, MES, MLA y MN. Hoy en día, se ve poco útil seguir empleando estos términos puesto que no son pocos los casos en los que se observa un solapamiento de los hallazgos histopatológicos clásicos y, además, no tiene utilidad pronóstica más allá de la que se produce por la propia localización del melanoma. Por el contrario, parece más probable una futura clasificación a partir de alteraciones moleculares con mayor trascendencia pronóstica y terapéutica. Entre las variedades menos frecuente de melanoma tenemos el melanoma desmoplásico constituido por células fusiformes en un estroma fibrótico. Suele iniciarse con un grosor tres veces superior a cualquier otro. La implicación que esto tiene en la supervivencia es contradictoria porque unos estudios concluyen con una mejor supervivencia de estos melanomas con respecto a los convencionales de grosor equiparable,³⁰ mientras que otros han demostrado que cuando se ajustan por el grosor tumoral la supervivencia es similar.³¹
- e) **Historia personal y familiar de melanoma.** Los pacientes con antecedentes personales de melanoma presentan nueve veces más posibilidades de presentar otro melanoma.⁶

- f) **Espesor del tumor (Breslow)**. Representa la distancia desde la capa granulosa hasta la zona más profunda del tumor en milímetros. Existe una correlación estrecha entre el índice de Breslow, la aparición de metástasis y la supervivencia. Constituye el factor pronóstico independiente más importante.⁸ Los pacientes con tumores finos tienen mayor supervivencia que aquellos que presentan melanomas de mayor grosor. Las variedades en el espesor están relacionadas también con la edad (a mayor edad, mayor Breslow), sexo (mayor en los hombres) y en la localización anatómica de la lesión primaria.
- g) **Niveles de invasión de Clark**. Se divide en 5 niveles en función de la capa de la piel a la que ha llegado el tumor. Nivel I: Epidermis, Nivel II: Alcanza la dermis papilar, Nivel III: Llena la dermis papilar Nivel IV: Llena la toda la dermis reticular, Nivel V: Hipodermis. Actualmente en la nueva clasificación de la AJCC no se considera factor pronóstico. En la clasificación anterior sólo se consideraba para tumores finos de menos de 1 mm de espesor, donde se suponía que el nivel de Clark predecía mejor la supervivencia que la presencia de ulceración, al contrario de lo que ocurre en los de mayor grosor.¹⁷
- h) **Presencia de ulceración**. La ulceración se relaciona con tumores más profundos, con mayor índice mitótico y con pronóstico similar al de tumores con un pT del nivel inmediatamente superior. La presencia de ulceración está incluida en la nueva clasificación TNM como factor pronóstico que aumenta el riesgo de metástasis y disminuye la

supervivencia, comparado con un tumor no ulcerado del mismo espesor. Aunque se considera como un factor pronóstico independiente, la presencia de ulceración está relacionada con el espesor del tumor y su índice mitótico, de tal forma que la ulceración es mayor conforme aumenta el espesor y el número elevado de mitosis va asociado a la presencia de ulceración.³²

i) **Índice mitótico.** Es un indicador de proliferación tumoral y se mide con el número de mitosis por mm cuadrado. En la clasificación de la AJCC, un índice mitótico igual o mayor de uno se considera factor independiente de peor pronóstico en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, especialmente en pacientes con melanomas con espesor menor o iguales a 1 mm. Para muchos ha reemplazado al índice de Clark como criterio pronóstico en este tipo de melanomas, estadio IA-IB.^{33 34}

j) **Presencia de signos de regresión.** Pese a que está presente entre un 10 y un 35% de los casos de melanoma, probablemente sea, entre los factores pronósticos clásicos, el que adolece de una mayor falta de consenso a todos los niveles, tanto en su descripción como en su actitud pronóstica.³⁵ Clínicamente la regresión se manifiesta como áreas de despigmentación que pueden adoptar, según el momento evolutivo colores que varían entre blanco, rojizo, azulado y gris. La presencia de regresión se ha considerado, clásicamente, como un factor de mal pronóstico, especialmente para los tumores delgados en los que se

evidenciaba una extensión de la regresión mayor del 75% del tumor. En un estudio sobre más de 9.500 pacientes la presencia de regresión mayor del 75% estaba presente en todos los casos de melanomas finos (<0,8 mm) que presentaban metástasis linfáticas regionales.³⁶ Se ha demostrado también su mal pronóstico cuando se ha considerado una extensión mayor o igual al 50% del tumor. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar este peor pronóstico.³⁷

k) **Fase de progresión tumoral.** Se consideran dos fases de progresión o de crecimiento, la fase radial y la vertical. Se considera fase radial cuando el melanoma sólo muestra un componente intraepidérmico, es decir un melanoma “in situ”, o aquellos que también presentan células en la dermis papilar, pero que pueden ser células aisladas o tecas que tienen menor tamaño que las que se encuentran en la epidermis y siempre en ausencia de mitosis. Por el contrario, la fase de crecimiento vertical, muestra la presencia de mitosis o nidos de células de mayor tamaño que en la epidermis. En 1989, Clark sugirió por primera vez que los melanomas con crecimiento vertical presentaban peor pronóstico que los de progresión radial que tenían una supervivencia cercana al 100%.³⁸ En estudios posteriores no se ha demostrado que sea un factor pronóstico independiente. No obstante, se ha visto que los melanomas en fase radial no presentan metástasis en el ganglio centinela, por lo que este factor podría considerarse como criterio de exclusión para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.³⁹ Por el contrario, la presencia de componente vertical es un factor de riesgo

para la diseminación en el ganglio centinela, incluso en melanomas finos menores de 1 mm. Este aumento del riesgo está condicionado por la presencia o no de mitosis y, en menor medida, por el género masculino.⁴⁰

l) Infiltrado inflamatorio. La presencia de un infiltrado inflamatorio asociado al tumor (tumor infiltrating lymphocytes [TIL]) se ha considerado una respuesta inmune del huésped hacia el melanoma y, por lo tanto, como un factor pronóstico favorable al suponer una respuesta citotóxica útil frente a las células tumorales y un freno a la progresión tumoral. Sin embargo continúa siendo un hecho discutido. La ausencia de TIL ha demostrado ser factor pronóstico independiente predictivo de metástasis en el ganglio centinela, así como de recidivas regionales. No obstante, no se ha evidenciado que la supervivencia sea peor que en presencia de TIL.⁴¹

m) Satelitosis microscópica (microsatélites). Es un término empleado por primera vez por Day en 1981.⁴² Se refieren a la existencia de nidos de células de melanoma de un tamaño mayor de 0.05 mm de diámetro a dos centímetros del tumor primario. Se ha estimado que un 20% de las recidivas de melanoma cutáneo corresponde a satelitosis, un 50% a metástasis ganglionares y un 30% a metástasis viscerales. Se relaciona con mal pronóstico, con la aparición posterior de ganglios afectados y enfermedad metastásica. La AJCC incluye la presencia de

microsatelitos en la categoría N2c de la clasificación TNM, lo que implica estadio III.¹⁷

n) **Linfangiogénesis tumoral.** La mayoría de los melanomas cutáneos metastatizan a través de los ganglios linfáticos regionales como primera localización metastásica.²⁶ Se sabe que la linfangiogénesis inducida por el tumor desempeña un papel activo en la génesis de las metástasis linfáticas regionales. El proceso se produce a través de la formación de un “nicho premetastásico” inducido por la expresión de VEGF (vascular endotelial growth factor o factor de crecimiento del endotelio vascular) en el melanoma primario.⁴³ Se ha correlacionado la extensión de la linfangiogénesis en el melanoma primario con la presencia de metástasis en el ganglio centinela en el momento de la cirugía.⁴⁴ De hecho, en un análisis multivariante la linfangiogénesis tumoral fue el factor pronóstico independiente con una mayor capacidad para predecir positividad del ganglio centinela, incluso por delante del grosor tumoral.⁴⁵ También se ha relacionado inversamente con la supervivencia libre de enfermedad y con la supervivencia global.⁴⁶

o) **Invasión vascular.** Se considera que existe invasión vascular en el melanoma cuando se observa inequívocamente células de melanoma en la luz vascular, siendo un factor pronóstico independiente de mal pronóstico.⁴⁷ La presencia de invasión vascular es infrecuente para melanomas menores de 1.5 mm, aumentando su frecuencia con el grosor.⁴⁸

- p) **Neurotropismo.** Se define como la infiltración neoplásica de las fibras nerviosas con la consecuente extensión del tumor a través de estos nervios. La presencia de neurotropismo determina la variante de melanoma desmoplásico neurotrópico, dentro de los melanomas desmoplásicos.
- q) **Asociación con nevus melanocítico previo.** La presencia de un nevus en el estudio histológico de un melanoma ocurre en un 25% de los casos aproximadamente. En un estudio clásico de hace casi treinta años, Friedman determinó sobre 557 pacientes un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en aquellos melanomas con presencia de nevus asociado (91 vs 78%). En un estudio más reciente también se evidenció que la presencia de nevus previo se relacionaba con una menor proporción de metástasis, aunque no es un hecho que se haya podido corroborar en otros estudios.⁴⁹
- r) **Citología.** No existen estudios que hayan considerado el tipo celular como factor pronóstico. En general, los melanomas con un tipo celular epiteliode son más susceptible de desarrollar metástasis. Por el contrario, el tipo celular fusiforme le confiere mayor supervivencia.
- s) **Factores biológicos.** Con los avances en el conocimiento sobre la historia natural y progresión de la enfermedad han aparecido diversos marcadores inmunohistoquímicos con relevancia pronóstica. No

obstante, no existe ningún marcador que pueda predecir de forma precisa el comportamiento biológico del tumor. Son por ejemplo, el Ki67, p53, p16, p21 waf1, p27 kip1, S-100, HMB-45, LDH, MART-1/Melan A o RT-PCR.

1.1.4. Evolución en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo maligno

La historia natural del Melanoma Maligno es bien conocida e incluye el crecimiento local de la neoplasia y la producción de metástasis vía linfática y hematógena que originan la diseminación de la enfermedad y la muerte del paciente. Su pronóstico está en relación directa con la precocidad del diagnóstico y la eficacia del tratamiento.

El tratamiento inicial del melanoma cutáneo maligno es la escisión quirúrgica. Después de que el diagnóstico de melanoma haya sido histopatológicamente confirmado y la lesión primaria adecuadamente microestadiada, es necesaria una exéresis amplia y profunda para asegurar la eliminación completa del tumor. Es bien conocido el hecho de que las células del melanoma pueden extenderse de manera subclínica unos milímetros o unos centímetros más allá de la lesión visible. Por este motivo, se han establecido unos márgenes quirúrgicos recomendables basados en ensayos prospectivos randomizados controlados y en la opinión de expertos.⁸

En un estudio prospectivo internacional llevado a cabo por la World Health Organization (WHO/OMS) en 1988, 612 pacientes con melanoma primario con Breslow no mayores de 2 mm fueron sometidos a resecciones

randomizadas de 1 cm y 3 cm de márgenes.⁵⁰ Tras un seguimiento de 90 meses la tasa de recurrencias locales, período libre de enfermedad y supervivencia fue similar en ambos grupos.

En 1993, el ensayo del National Intergroup estudió a 468 pacientes con melanomas entre 1 y 4 mm de espesor y realizó la exéresis del mismo con márgenes de 2 ó 4 cm. Tras una media de seguimiento de 10 años, no se encontraron diferencias en cuanto a la recurrencia local, período libre de enfermedad y supervivencia.⁷

Posteriormente, ensayos clínicos prospectivos randomizados suecos han confirmado que el control local y la supervivencia específica por melanoma no se encontraban comprometidos por márgenes estrechos.^{51 52}

En ensayos clínicos prospectivos randomizados más recientes, comparando 1 cm versus 3 cm de margen para melanoma mayores de 2 mm de espesor, los márgenes amplios se asociaban a una ligera reducción de la tasa de recurrencias locales, regionales o ganglionares, pero sin influir en la recurrencia local sola o en la supervivencia específica de la enfermedad.⁵³

En 2003, Haigh, en su revisión sistemática y el metaanálisis publicó que resecciones con márgenes no mayores de 2 cm son adecuados y que la resección quirúrgica no debería hacerse con márgenes inferiores a 1 cm de la lesión primaria.⁵⁴

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network), basándose en estos ensayos clínicos enumerados anteriormente, recomienda los siguientes márgenes que se muestran en la tabla III.¹⁷

Tabla III. Márgenes quirúrgicos para la escisión de melanoma cutáneo maligno (NCCN Practice guidelines in Oncology -v.2.2010).

<i>Espesor tumoral (Breslow)</i>	<i>Márgenes clínicos recomendados</i>
In situ	0.5cm
Igual o menor a 1.0mm	1.0cm
1.01 - 2mm	1 - 2cm
2.01 – 4mm	2.0cm
Más de 4mm	2.0cm

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.2.2010

La guía del manejo del melanoma cutáneo que publicó la American Academy of Dermatology en 2001 no incluía el índice mitótico como parámetro pronóstico. En la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC), publicado en 2009 se reflejan ya cambios.⁵⁵ En el sistema de estadiaje, el índice mitótico ha reemplazado al nivel de invasión de Clark como el segundo factor predictivo de supervivencia en el melanoma tras el índice de Breslow para tumores menores o iguales a 1 mm de espesor.

Actualmente muchos autores consideran que el factor pronóstico más importante en el Melanoma cutáneo maligno en términos de supervivencia libre de enfermedad es la presencia o no de patología ganglionar,⁵⁶ sobre todo en el caso de melanomas de espesor intermedio y grueso. Otros autores señalan al índice de Breslow como mejor factor pronóstico de la enfermedad.⁸

El estudio de la afectación ganglionar ha sufrido una espectacular evolución con el desarrollo de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC), técnica impulsada tras el trabajo clave de Morton en 1992,⁵⁷ que ha permitido la identificación de los pacientes con enfermedad nodal oculta con una mínima morbilidad. En pacientes con melanoma localizado, el estado ganglionar es el factor predictivo más importante de recurrencia y supervivencia de la enfermedad.⁵⁸ Hasta la descripción de la BSGC en los años 90, el manejo de los ganglios linfáticos regionales clínicamente negativos variaba desde una linfadenectomía electiva (ELND) a la mera observación. Hoy en día, con la aparición de la BSGC, la linfadenectomía completa (CLND) se reserva, selectivamente, para aquellos pacientes con metástasis oculta, proporcionando teóricamente de este modo, control de la enfermedad regional, disminución del riesgo de recurrencia y, posiblemente, una ventaja terapéutica en la supervivencia.^{59 60}

No obstante, todavía quedan cuestiones por resolver en el manejo quirúrgico del melanoma cutáneo maligno respecto a la necesidad de realizar linfadenectomía en todos los casos en los que se identifican metástasis ganglionares tras la BSGC.^{61 62} Para resolver esta duda se ha diseñado un estudio, el MSLT II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II). Se trata de un estudio randomizado en fase III para saber si la observación en pacientes con ganglio centinela positivo obtiene los mismos resultados que la disección ganglionar inmediata después de ganglios centinelas positivo. Dispondremos de los resultados en 2017.⁶³

1.2.- Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

En la actualidad muchos autores consideran que el factor pronóstico más importante en el Melanoma cutáneo maligno es la presencia o no de patología ganglionar.⁵⁷ El estudio de la afectación ganglionar ha desarrollado una espectacular evolución con el desarrollo de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC), técnica impulsada tras el trabajo clave de Morton en 1992,⁵⁸ que ha permitido la identificación de los pacientes con enfermedad nodal oculta con una mínima morbilidad.

En 1992, Morton extrapoló los estudios de Cabañas^{64 65} sobre el cáncer de pene al melanoma, introduciendo el concepto del ganglio centinela (GC) en el tratamiento del melanoma.

Morton, observando cómo en muchas de las linfadenectomías realizadas en caso de melanomas malignos en estadio I los ganglios eran negativos, intenta identificar con la inyección de azul patente en las proximidades de la lesión, el primer ganglio linfático regional que se tiñe y que sería el "ganglio centinela" (el ganglio linfático más cercano al sitio del melanoma primario, en la vía de drenaje directo), el cual era aislado y estudiado anatomopatológicamente. Poco tiempo después se comienzan a usar otros marcadores de ese ganglio centinela, como son los coloides marcados con tecnecio-99 que se inyectan subdérmicamente al tumor, localizando preoperatoriamente la zona donde teóricamente se encuentra el ganglio centinela y posteriormente de forma intraoperatoria, con el uso de una sonda que detecta el primer ganglio que capta el citado coloide marcado.⁶⁶

Veinte años después de estos comienzos, la técnica no siempre es un estándar reconocido, aunque cada vez más equipos integran el procedimiento del GC en el tratamiento inicial de la enfermedad. Actualmente, forma parte del manejo estándar de los pacientes con Melanoma en todos los centros especializados y se considera la prueba diagnóstica más rentable, siendo el estado del ganglio centinela el factor pronóstico independiente más importante.

La necesidad de realiza BSGC se basa en 3 aspectos fundamentales:

- Las áreas ganglionares regionales son el primer sitio de recidiva de en el 60-70% de los pacientes con melanoma cutáneo maligno.
- El estado de GC se considera un factor clínico independiente en los estadios clínicos I y II.
- La información que proporciona la BSGC se incluye en la clasificación de la AJCC y, sólo para aquellos en los que resulta positiva se realiza disección ganglionar completa.

La BSGC es un procedimiento mínimamente invasivo desarrollado para identificar pacientes con metástasis ganglionares y quienes podrían ser candidatos a linfadenectomía ganglionar. El MSLT-1 (Multicenter selective lymphadenectomy trial), es un ensayo multicéntrico internacional en fase III, que se inició para valorar la precisión, morbilidad y el uso del mapeo linfático y BSGC para estadificar a los pacientes con estadios precoces de melanoma.⁶⁷ En una publicación inicial, Morton describe una identificación del ganglio centinela en un 95% de los casos y la BSGC fue asociada a una tasa baja de falsos negativos y complicaciones.

1.2.1. Selección de pacientes

Según las recomendaciones de la NCCN la técnica de detección y biopsia del GC está indicada en pacientes con melanomas clínicamente localizado con grosor de Breslow mayor de 1 mm y menor de 4 mm o entre 0,75 y 1 mm si presenta ulceración, una mitosis o más por campo, fenómenos de regresión vertical o si el paciente es joven, en ausencia de ganglios palpables.¹⁷

La NCCN no recomienda la biopsia para pacientes con melanoma *in situ* (estadio 0) o estadio IA (melanomas de menor o igual 1mm de espesor) sin factores adversos. Pacientes con melanomas T1a o T1b de 0,5 mm o menos de Breslow presentan un bajo riesgo de micrometástasis ganglionares y las probabilidades de supervivencia a los 5 años es del 97%.⁵⁶

En pacientes con estadio T1b con espesor mayor de 0,75 mm, la BSGC debe ser discutida y ofrecida. En pacientes con melanoma T1b con menor o igual de 0,75 mm de espesor, la BSGC no debería ser considerada a menos que presente otros parámetros adversos además de la ulceración o el índice mitótico como son la presencia de márgenes positivos, invasión linfovascular o que se trate de un paciente joven.⁶⁸ La presencia de factores de regresión es debatible, pues los estudios recientes no objetivan asociación entre la incidencia de regresión y positividad del GC.

Según los datos del AJCC 2010, la positividad de la BSGC se relaciona con el índice mitótico, de tal forma que al aumentar el índice mitótico aumentan la posibilidad de metástasis ganglionar. Por ello, un melanoma de 0.5-0.75 mm de espesor con 2 o más mitosis/mm², particularmente en presencia de efectos

adversos adicionales, como los enumerados anteriormente, pueden tener un riesgo de presentar micrometástasis ganglionares que podrían justificar la realización de la BSGC. Contrariamente, un melanoma de espesor entre 0,76-1 mm con un índice mitótico de exactamente 1 mitosis/mm² presenta menor probabilidad de metástasis oculta.⁶⁹

La BSGC debe también ser considerada en pacientes en estadio III con una única metástasis solitaria en tránsito resecable. No obstante, aunque la BSGC es una herramienta útil de estadiaje, su impacto sobre la supervivencia global en estos pacientes no está del todo claro.

En pacientes con melanomas mayores o iguales a 4 mm de Breslow (T4) la probabilidad de metástasis ganglionares no palpables es del 30-40%. A pesar de esto, todos los estudios retrospectivos han demostrado que el estado del ganglio centinela ofrece una buena información pronóstica.⁷⁰

En pacientes que son candidatos a someterse a la BSGC, la decisión de no llevarla a cabo debe basarse en comorbilidades relevantes del paciente o en preferencias individuales del mismo.

1.2.2. Situaciones especiales. Contraindicaciones

En el embarazo, el riesgo de exposición del feto a la radiación es insignificante, por lo que no se considera contraindicación absoluta en caso de encontrarse la paciente embarazada. Durante la lactancia se recomienda interrumpirla 24 horas antes y después de realiza la técnica.

Los niños y adolescentes presentan las mismas recomendaciones que los adultos.⁷¹

Las únicas contraindicaciones que podemos encontrarnos para no realiza la técnica, aparte lógicamente de la presencia de ganglios palpables, sería en caso de enfermedad grave asociada o mal estado del paciente, falta de consentimiento, enfermedad generalizada o la realización de una exéresis anterior amplia con empleo de plastias cutáneas que pudieran modificar el drenaje linfático.⁷⁰

1.2.3. Descripción y Evolución de la técnica

La tendencia actual en el tratamiento quirúrgico de las distintas neoplasias, fundamentalmente del melanoma y el cáncer de mama, ambos en estadios iniciales, es una cirugía lo más conservadora posible, siempre dentro de unos límites oncológicos.

Llevados de esa idea quirúrgica conservadora y con el objetivo de evitar vaciamientos ganglionares regionales de forma rutinaria y a veces innecesarios, surge una potencial alternativa que son las linfadenectomías en ganglios selectivos, para aquellos casos de tumores que se propagan por vía linfática, con ganglios regionales clínicamente negativos. De esta forma, además, se van a evitar toda una serie de complicaciones o morbilidad asociadas a las linfadenectomías radicales.

Muchos eran los problemas en cuanto a qué se podía hacer para identificar aquellos casos en los que una linfadenectomía selectiva era suficiente y cómo realizarla. Con esta inquietud, ya en el año 1963 Oliver Cope se refería al *Delphian node* como el ganglio linfático que pronosticaría el proceso natural de la enfermedad en cuanto a la afección de un órgano próximo.⁷² De esta forma identificando ese ganglio regional, extirpándolo y

analizándolo, se podría valorar el estado ganglionar regional en determinados tumores.

Con estos antecedentes aparece el término de ganglio centinela, que lo definimos como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un tumor. La BSGC consiste en la detección y biopsia del primer ganglio o ganglios en recibir el drenaje linfático aferente del Melanoma cutáneo (centinelas), de tal manera que si estos están libres de enfermedad, el resto de la cadena ganglionar también lo estará. Constituye, por tanto, un procedimiento preciso, mínimamente invasivo, capaz de identificar a los pacientes con enfermedad nodal oculta con las implicaciones pronósticas y terapéuticas conocidas que ello conlleva.

En el caso de que el ganglio centinela fuera negativo, había un 99% de posibilidades de ausencia de adenopatías afectadas por el tumor, y en caso de estar afectado el ganglio centinela estaría indicada la disección ganglionar regional completa.

La técnica consta de dos partes, la identificación y extracción quirúrgica del ganglio y el estudio anatomopatológico.

- La **identificación** del ganglio la llevamos a cabo a través de la *linfogammagrafía*. Consiste en el transporte de un radiotrazador de forma fisiológica a través de la vía natural de drenaje del tumor hasta el primer ganglio de la cadena donde queda retenido y que posteriormente pasará al resto de ganglios. Se realiza mediante la inyección intradérmica de un radiocoloide (azufre coloidal marcado con Tc99) en los cuatro puntos alrededor del tumor primario o cicatriz de la anterior biopsia escisional. Posteriormente, con una

radiocámara se obtiene imágenes en dos fases, estática y dinámica. La dinámica se realiza inmediatamente después de la inyección tomando imágenes secuenciales cada minuto durante 30 minutos y la fase estática a las 2 horas. Cuando el drenaje linfático es lento, la posibilidad de que el GC sea positivo es mínima, mientras que si el trazador difunde de manera rápida lo más probable es que sea positivo.⁷³

- Después de localizar el ganglio centinela con la radiosonda de mando se procede a la **disección y extirpación del ganglio**. Una vez realizada la exéresis, se comprueba la región ganglionar por la posibilidad de que el radiotrazador haya difundido a otro ganglio y si la radiación es de al menos el 10% de las cuentas que el GC debe extirparse para estudio histológico.
- **Anatomopatológicamente**, para aumentar la sensibilidad y especificidad en la identificación de micrometástasis ganglionares se distinguen tres técnicas:
 - Técnica Hematoxilina-Eosina (HE) → La sensibilidad de la tinción HE aislada es limitada, no identificando un 12 % de los ganglios positivos.⁷⁴
 - Técnicas de Inmunohistoquímica → Con tinciones con la proteína HMB-45 y S-100 se incrementa la sensibilidad del diagnóstico en un 10%. En los últimos años se ha producido una proliferación de marcadores inmunohistoquímicos, pero el de mayor sensibilidad sigue siendo el S-100 y, los demás como HMB-45, MART-1/Melan A, tirosinasa y MITF, tienen

una especificidad bastante buena pero una sensibilidad menor que la S-100.

- Técnicas de biología molecular (PCR) → El uso de marcadores moleculares como el RT-PCR tirosinasa, es un complemento al estudio histológico pudiendo demostrar la existencia de metástasis submicroscópicas. Permite realizar un examen completo de todo el tejido ganglionar con una sensibilidad mucho mayor, pero de baja especificidad, lo que le resta validez diagnóstica a la prueba.

1.2.4. Factores de riesgo para ganglio centinela positivo

Numerosos estudios han identificado características morfológicas, bioquímicas, fisiopatológicas y moleculares predictoras de metástasis ganglionar.^{75 76} Podemos clasificarlas, según Nathanson,⁷⁷ en factores clínicos, histológicos y moleculares.

1.- Factores clínicos:

- **Edad:** Para algunos autores existe una relación lineal entre la edad y la positividad del ganglio centinela.⁷⁸ Para otros, la proporción de ganglio centinela positivo aumenta hasta los 40 años y a partir de esa edad comienza a disminuir.⁷⁹ En términos generales, los pacientes jóvenes tienen un riesgo mayor de ganglio centinela positivo independientemente del espesor tumoral, mientras que los pacientes de mayor edad muestran un patrón dependiente del espesor del tumor.

- **Sexo:** En pacientes con melanoma de menos de 1 mm de espesor, el sexo varón se asocia con la invasión del ganglio centinela.⁸⁰

- **Localización:** Las localizaciones axiales y, sobre todo, los Melanomas Lentiginosos Acrales (MLA) subungueales tienen mayor posibilidades de ganglio centinela positivo.⁸¹ Los melanomas de tronco y extremidades superiores son los que muestran mayor asociación con el estado del ganglio centinela.

2.- Factores histológicos:

- **Índice de Breslow:** Según la AJCC, el espesor de Breslow junto con la ulceración constituyen los mejores factores predictivos de supervivencia y para predecir el estado del ganglio centinela.⁵⁵ A medida que aumenta el espesor, aumentan las probabilidades de que el ganglio sea positivo. Si valoramos el espesor de manera independiente, el riesgo de obtener ganglio centinela positivo en melanomas de menos de 1 mm de Breslow es inferior al 5%, mientras que los que tienen entre 1 y 4 mm presentan un 20% y los que superan los 4 mm alcanzan hasta un 50%.^{78 82} Por este motivo, en melanomas con menos de 1 mm de espesor la BSGC es de dudosa eficacia ya que el riesgo de mortalidad es muy bajo y la tasa de supervivencia a los 5 años alcanza el 90%, aunque el riesgo de metástasis existe.

A pesar de todo, el índice de Breslow no debe emplearse como factor predictivo único pues de manera aislada posee una sensibilidad y especificidad baja. Unido a la edad y al índice mitótico, sobre todo en melanomas menores de 1 mm y mayores de 4 mm de espesor, presenta un gran valor predictivo.^{62 78}

- **Nivel de Clark:** Algunos estudios ^{80 83} sugieren que en melanomas de menos de 1 mm de espesor, niveles IV-V de Clark se asocian a un mayor riesgo de metástasis y mortalidad. Por el contrario, para otros,⁸⁴ el nivel de Clark no supone factor de riesgo.

- **Ulceración:** Como dijimos anteriormente, según la AJCC, es junto con el espesor de Breslow los mejores factores predictivos de supervivencia y predicción del estado del ganglio centinela.⁵⁵ En la mayoría de los estudios se considera un factor asociado a GC positivo ⁷⁸ pero hay otros que no lo consideran.⁸⁵

- **Infiltrado linfocitario:** Los TILs (tumor-infiltrating lymphocytes) se consideran relacionados con la respuesta inmune del huésped frente al tumor aunque su significado pronóstico está sometido a controversias.

- **Regresión:** La ausencia de regresión se asocia significativamente a GC positivo, especialmente en melanomas de menos de 1 mm de espesor.⁸⁶

3.- Factores moleculares:

- **Número de mitosis:** El principal papel como factor de riesgo para ganglio centinela positivo se produce en pacientes jóvenes, menores de 35 años, en los que el aumento del número de mitosis se relaciona con una mayor probabilidad de positividad del GC.^{55 80} Asimismo, los pacientes jóvenes con melanomas de menos de 1 mm de espesor pero con elevado número de mitosis tienen un riesgo elevado de GC positivo, por lo que está justificado realizar la BSGC.⁷⁸

- **Mutaciones del p53, moléculas de adhesión, proteasas, factores de angiogénesis, la expresión de glicoesfingolípidos, VEGF-C y CCR7** también se relacionan con GC positivo.⁷⁷

1.3.- Linfadenectomía Ganglionar

1.3.1. Selección de pacientes

Si el ganglio centinela es negativo no está indicado realizar linfadenectomía ganglionar (CLND).

Pacientes en estadio III, basados en la positividad del ganglio centinela, deberían someterse a vaciamiento ganglionar de la cuenca afecta.¹⁷ Según algunos estudios, en un 15-20% de estos vaciamientos se obtienen ganglios no centinelas positivos.^{87 88} Sin embargo, el impacto de la linfadenectomía sobre el control regional y la supervivencia no está claramente demostrado. El ensayo clínico MSLT-II, que se basa en la opción de mantener una actitud expectante observacional en los pacientes con ganglios centinelas positivos, está aún sin finalizar, por lo que la opción de vaciamiento ganglionar en los pacientes con ganglio centinela positivo es aún la indicada.

Pacientes en estadio clínico III y ganglios palpables, sin evidencia radiológica de enfermedad a distancia, también son candidatos a someterse a una linfadenectomía completa.

En el caso de linfadenopatía inguinal, se recomienda disección profunda en la región púbica si el PET o el CT de pelvis revela ganglios

patológicos ilíacos y/o obturadores o si se encuentra el ganglio linfático de Cloquet positivo intraoperatoriamente.

1.3.2. Descripción de la técnica

Según la cuenca ganglionar de drenaje del ganglio centinela afecto podemos realizar distintos tipos de vaciamientos ganglionares:

1.- El **vaciamiento inguinal** incluye la exéresis de los grupos ganglionares inguinales y pélvicos. Los ganglios inguinales se sitúan en el triángulo femoral. Se trata de un triángulo anatómico cuya base es el ligamento inguinal, y su vértice lo forma la unión de los músculos aductor largo y sartorio. La disección de los ganglios pélvicos se realiza en un triángulo cuyo vértice es la bifurcación de la arteria ilíaca común y su base la fascia situada por encima del agujero obturador.

2.- La **linfadenectomía axilar** es, en lo fundamental, la misma operación, con independencia de que esté indicada para el tratamiento de un tumor maligno de la extremidad superior o para un cáncer de mama.⁸⁹ Se trata de un vaciamiento subvenoso, en todos los casos, que difiere según la indicación en el número de paquetes ganglionares incluidos. El tejido adiposo y linfático situado bajo la vena axilar debe extirparse en bloque desde el borde anterior del dorsal ancho al tendón del pectoral menor en el vaciamiento para el cáncer de mama, e incluso hasta la clavícula en caso de melanoma maligno. Si debe realizarse la exéresis de los ganglios del nivel 3 de Berg, hay que extirpar el músculo pectoral menor (los ganglios del nivel 3 se encuentran en la cara interna de

dicho músculo en la fosa subclavia. Reciben el drenaje de los otros dos niveles ganglionares). El pedículo toracodorsal, así como el nervio torácico largo deberán conservarse si no están invadidos por el tumor.

3.- La **linfadenectomía cervical** es variable según la indicación. La evolución, como es la norma en los últimos treinta años en cirugía oncológica, se dirige hacia una menor agresividad de las intervenciones, para disminuir la morbilidad a la vez que se conserva una eficacia óptima terapéutica y de clasificación. Se distinguen los vaciamientos radicales, que incluyen todos los elementos céluloganglionares de los niveles 1-5, frente a los vaciamientos selectivos que conservan un grupo ganglionar o más.

Vaciamiento radical:

- Incluye todas las estructuras linfáticas de las regiones I-V con exéresis del nervio espinal accesorio, el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna.
- No incluye la exéresis de los ganglios suboccipitales, periparotídeos, bucales, retrofaríngeos y paratraqueales.

Vaciamientos radicales modificados:

Se diferencian del vaciamiento radical por los elementos no linfáticos que se respetan:

- **I:** conserva el nervio espinal accesorio.
- **II:** conserva el nervio espinal accesorio y la vena yugular interna.
- **III:** conserva el nervio espinal, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo.

Por lo general, en el caso del melanoma, la mayor parte de los equipos recomienda un vaciamiento ganglionar radical modificado de tipo I si el ganglio centinela está invadido.

1.3.3. Factores de riesgo para ganglio no centinela positivo

Después de realizar la disección ganglionar en pacientes con BSGC positiva, como recomiendan las guías actuales,^{8 17 55} en el estudio anatomopatológico no se identifican metástasis en el 80-85% de los casos.⁶² En otras palabras, 4 de cada 5 pacientes sometidos a linfadenectomía (CLND) no presentan afectación de otros ganglios adicionales a parte del centinela. Este hallazgo invita a plantearse la necesidad de realizar o no disección ganglionar en todos los pacientes con ganglio centinela positivo, ya que sólo se beneficiarían de esta intervención de alta morbilidad los pacientes con enfermedad en otros ganglios no centinelas.

Varias investigaciones han examinado factores clínicos y patológicos que puedan ser relevantes para identificar un subgrupo de pacientes en los que la enfermedad esté confinada al GC y que, por lo tanto, no se beneficien de realizar linfadenectomías.

Lee⁹⁴, en 2004, observó que el 35% de los pacientes con ganglio centinela positivo murieron dentro de los 10 años a pesar de ser sometidos a vaciamiento ganglionar y recibir tratamientos adyuvantes. Estos resultados despiertan una duda significativa sobre la eficacia de realizar CLND para prevenir el desarrollo de enfermedad metastásica a distancia. Asimismo, se cuestiona la necesidad de realizarla de manera rutinaria en todos los pacientes con BSGC positiva. Por esta razón algunos investigadores han examinado los

factores clínicos y patológicos que puedan ser relevantes en identificar un subgrupo de pacientes en los que la enfermedad esté confinada al ganglio centinela y, por lo tanto, no se beneficiarían de someterse a linfadenectomía.

Algunos ⁹⁰ sugieren la posibilidad de evitar realizar linfadenectomía completa (CLND) en pacientes con tumor primario de menos de 1.5 mm de espesor. Otros ⁹¹ sugieren que la CLND debe evitarse en pacientes con ganglio centinela positivo y lesiones de menos de 2.8 mm. McMasters ⁹² no encontró ningún factor asociable a la ausencia de metástasis en los ganglios no centinelas, lo que añade controversias y confusión.

Un índice de Breslow mayor de 2 mm y una carga tumoral mayor de 2mm² se consideran factores predictores independientes de metástasis en ganglios no centinelas.^{93 94} Para concretar más la situación hay estudios que incluyen el diámetro y el área de la metástasis ganglionar, encontrando mayor probabilidad de ganglios no centinelas positivos cuando el área ganglionar afecta en el ganglio centinela es mayor del 10%.⁹⁵

La presencia de fenómenos de ulceración mantiene un papel aún por confirmar ya que hay investigaciones que la consideran factor predictivo⁹⁶ mientras que en otras no se ha encontrado asociación.⁹⁴

Según Satzger, ⁹⁵ cuando la metástasis en el ganglio centinela se demuestra en la tinción de Hematoxilina Eosina, el riesgo de encontrar otros ganglios positivos en la disección ganglionar es de 3.84, asociación que no se encuentra en otros trabajos.⁹²

La localización de la metástasis en el ganglio también puede considerarse una variable para estudiar los posibles factores predictivos para otros ganglios positivos. Cuando hay afectación extraganglionar con células de

melanoma intralinfáticas, el riesgo de encontrar otros ganglios invadidos es de 3.⁹⁵ Otros autores también han encontrado asociación pronóstica con la invasión extracapsular del ganglio y el número de ganglios invadidos.⁹⁷

La carga tumoral dentro del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante para melanomas en estadios precoces.⁶⁰ Según el número, la agrupación y la localización anatómica de las células neoplásicas dentro del ganglio centinela se ha propuesto la siguiente clasificación:

- Macrometástasis: metástasis de más de 2 mm.
- Micrometástasis: metástasis de menos de 2 mm o grupos de células (10-30 células) agrupadas en el espacio subcapsular o interfolicular o células aisladas (10 a 20 células individuales) en los senos subcapsulares.
- Submicrometástasis: grupos de más de 10 células pero de menos de 0.1 mm.

En un intento por identificar factores predictivos de positividad en ganglios no centinelas (GNC), en estudios epidemiológicos recientes, existe una tendencia a estudiar las características micromorfométricas de la metástasis en el ganglio centinela, basándose en la clasificación de Starz (profundidad de invasión tumoral desde la cápsula),⁹⁸ Criterio de Rotterdam (diámetro máximo de la metástasis de mayor tamaño)⁹⁹ y Criterio de Dewar (localización tumoral dentro del ganglio).¹⁰⁰

Según Dewar, la metástasis en el ganglio centinela la podemos describir como subcapsular (confinada a dicha región), combinada (de localización subcapsular y parenquimatosa), parenquimatosa (confinada al parénquimas),

multifocal (múltiples depósitos) y extensa (metástasis mayores de 5 mm o abarque todo el ganglio).

Según la nueva clasificación de Starz, se describe como SI, cuando la profundidad de invasión del tumor es menor de 0.3 mm; SII, cuando se encuentra entre 0.3-1 mm y SIII, cuando es mayor de 1 mm.

El Criterio de Rotterdam lo divide en tres grupos bien definidos, sub-micrometástasis, cuando carga tumoral es menor de 0.1 mm o afecta a más de 10 células; carga tumoral con un tamaño entre 0.1 y 1 mm y los que presentan un tamaño mayor de 1 mm.

Recientemente Murali ¹⁰¹ propuso un nuevo sistema de tanteo (non-sentinel node risk score, N-SNORE) para predecir el riesgo de encontrar metástasis de ganglios no centinelas en pacientes con GC positivo. El score tiene un máximo de 11 puntos basado en las siguientes características: sexo, factores de regresión, número de ganglios centinelas positivos menores o mayores al 50%, invasión linfática perinodal y tamaño máximo de carga tumoral en el ganglio. Los autores crearon 5 grupos de riesgo basados en N-SNORE para valorar la probabilidad de encontrar ganglios no centinelas positivos. Muy bajo riesgo, para los de puntuación 0, bajo riesgo, para los comprendidos entre 1-3, intermedio, para valores entre 4-5, alto, en valores de 6-7 y muy alto para puntuaciones mayores de 8.

El sistema de Hannover (Hannover-II) evalúa las características histopatológicas de ganglio centinela basándose en tres criterios: el mayor tamaño tumoral en el ganglio, la invasión del tumor y la afectación de la cápsula.¹⁰²

El grupo de melanoma EORTC sugirió en 2011 la combinación de los criterios de Rotterdam y Dewar, como el factor predictivo que más fuertemente se asociaba a la aparición de ganglios no centinelas positivos y supervivencia de los pacientes con melanoma.¹⁰³

Todos estos trabajos son estudios retrospectivos con la desventaja de no ofrecer garantías como lo serían un ensayo clínico controlado randomizado. Actualmente están abiertos dos ensayos en esta área, el MSLT-II que aleatoriza la linfadenectomía inmediata vs seguimiento, y su contrapartida europea de la EORTC (MINITUB) que aleatoriza en pacientes con mínima carga tumoral entre realizar linfadenectomía a los pacientes con BSGC positiva o seguir un control ecográfico. Estos resultados ayudarán a determinar qué pacientes se beneficiarían del vaciamiento ganglionar y quiénes podrían someterse a seguimiento evitando la realización de este tipo de cirugías.¹⁰⁴

1.3.4. Controversias

Las linfadenectomías regionales conllevan una morbilidad considerable para el paciente, pérdida de la productividad, mayor tiempo de convalecencia y coste para el Sistema Sanitario.

La morbilidad de los vaciamientos es muy elevada, y debe tenerse en cuenta en la relación beneficio/riesgo. Las principales complicaciones encontradas en la literatura son linforreas, infecciones, linfedemas y trastornos de la cicatrización. La localización inguinocrural es la más afectada con gran diferencia.

La tasa global de complicaciones es del orden del 10-15% en las mejores series, con una tasa de linfedema tardío del 15%.¹⁰⁵

JUSTIFICACIÓN



Lujo, calma y voluptuosidad. (*Luxe, calme et volupté*).
Henri Matisse. Musée d'Orsay de París, Francia

2. JUSTIFICACIÓN

Antes de la introducción de la BSGC se realizaba linfadenectomía ganglionar electiva a todos los pacientes con melanoma cutáneo maligno. Para los que presentaban ganglios palpables, se consideraba terapéutica y suponía un beneficio para el paciente. Para los que no presentaban enfermedad metastásica se realizaba de manera profiláctica, sometiéndolos a una intervención innecesaria en la mayoría de los casos pues se observó que sólo el 20% de los pacientes con ganglios no palpables presentaban metástasis ganglionar. Debido a esta observación, se comienzan las investigaciones de las cadenas ganglionares de drenajes tumorales y se introduce el término de ganglio centinela. Actualmente la realización de la BSGC está recogida en todas las guías de manejo del Melanoma cutáneo maligno.

Después de realizar la disección ganglionar, en los casos de que el ganglio centinela resulte positivo, en el estudio anatomopatológico no se identifican metástasis en el 80-85% de los casos, lo que induce a plantearse si es necesario o no realizar la disección ganglionar en todos los pacientes con ganglio centinela positivo. Para algunos autores, el vaciamiento complementario en caso de ganglios centinelas positivos no sería necesario, debido al bajo riesgo de encontrar otros ganglios positivos en el caso de melanomas con índices de Breslow bajo (de 1 a 2.8 mm). Esto se ha corroborado con la publicación de Wong sobre la utilidad del vaciamiento complementario en el estudio del Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT), que demuestra que no existen diferencias significativas en

términos de supervivencia específica en los pacientes ganglio centinela positivo que se hayan sometido a un vaciamiento complementario o a simple vigilancia. Dado que se ha documentado que la metástasis en el ganglio no centinela aparece en un 15 a 20% de las linfadenectomías, las últimas publicaciones están dirigidas a seleccionar los pacientes con ganglio centinela positivo que realmente se beneficiarían del vaciamiento ganglionar. Para ello se están estudiando factores predictivos que permitan realizar esta selección.

Nuestra experiencia con esta técnica es equiparable a la recogida en la literatura mundial y nos lleva a plantearnos las mismas opciones de manejo de la enfermedad. Dentro de las tendencias quirúrgicas generales de hipersselectividad en las indicaciones quirúrgicas, minimizar la morbilidad de las cirugías, realizar abordajes mínimos, o preservación del máximo de estructuras, entre otras, nos planteamos la posibilidad de realizar seguimiento observacional a los pacientes con melanomas malignos de Breslow intermedios, aún obteniendo metástasis en la biopsia del ganglio centinela, pues consideramos que la metástasis se encuentra limitada a ese ganglio.

Es por ello que nos preguntamos acerca de la necesidad real de realizar linfadenectomía complementaria en determinados casos de melanoma con ganglio centinela positivo.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS



Nadadores, Jávea. 1905. Sorolla. Museo Sorolla.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Objetivos:

- Evaluar los resultados de la linfadenectomía en nuestro medio en pacientes con Melanoma cutáneo maligno y biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) positiva.
- Evaluar los factores predictivos del estado del resto de ganglios de la estación-cuenca afecta (ganglios no centinelas-GNC):
 1. Papel pronóstico del índice de Breslow de la lesión primaria en la aparición de metástasis en los ganglios no centinelas.
 2. Papel de la localización del melanoma primario en la aparición de metástasis en los ganglios no centinelas.
 3. Papel de la localización microanatómica de las metástasis en el ganglio centinela en la aparición de metástasis en los ganglios no centinelas.
 4. Papel del tamaño y grado de invasión de la micrometástasis en el ganglio centinela en la aparición de metástasis en los ganglios no centinelas.
 5. Diseño de un sistema de clasificación-Score para predecir el estado de los ganglios no centinelas.

Hipótesis:

- Las características de la población afecta de Melanoma con BSGC positiva en nuestro Hospital es equiparable a la descrita en la literatura universal.
- La incidencia de ganglios metastásicos encontrados en la linfadenectomía tras BSGC positivo en Melanomas en nuestro Hospital es equiparable a la recogida en la literatura Universal.
- La incidencia de ganglios metastásicos encontrados en la linfadenectomía tras BSGC positivo en Melanomas de espesor intermedio, es nula.
- Las características microanatómicas de la metástasis en el ganglio centinela se consideran factores predictivos fuertemente asociados a la aparición de metástasis en los ganglios no centinelas.

MATERIAL Y MÉTODO



Los grandes bañistas (Les grandes baigneuses)
Paul Cézanne. 1900-1905. National Gallery de Londres

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo maligno en el Hospital Dr. Negrín y sometidos a Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela durante el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2011.

Los sujetos del estudio serán todos los pacientes con melanoma cutáneo maligno derivados al Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Dr. Negrín procedentes de otros Servicios Hospitalarios del mismo Hospital, principalmente de Dermatología, de centros de Atención Primaria del área Norte de la isla de Gran Canaria y de todos los centros sanitarios y hospitalarios de la isla de Lanzarote, que fueron sometidos a Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela por parte de nuestra Unidad.

Según el último dato censal del 1 de enero de 2011, el área Norte de Gran Canaria cuenta con 339.000 habitantes y la isla de Lanzarote con 130.000, por tanto, la cobertura del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Dr. Negrín incluye a 470.000 habitantes.

Los pacientes fueron seleccionados tras realiza una búsqueda en los archivos quirúrgicos del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Dr. Negrín durante los años 2004, fecha en la que se empezó a realizar la BSGC en melanoma en nuestro Hospital, y 2011. Se seleccionaron aquellos pacientes que durante esa época fueron sometidos a biopsia selectiva de ganglio

centinela. La fuente de información para realizar el estudio se obtuvo de la revisión de las Historias Clínicas. Se recogieron datos referidos a la anamnesis, informes de Anatomía Patológica previos y posteriores a la realización de la ampliación de márgenes de la exéresis previa, tanto los realizados en nuestro Hospital como los aportados de otros centros, si los hubiere. Informes histopatológicos del resultado de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela y de la linfadenectomía, en los caso de indicación. Informes quirúrgicos, de Medicina Nuclear y los obtenidos de las notas clínicas de los Servicios de Dermatología, Cirugía Plástica y Oncología Médica durante el seguimiento hasta el término del estudio.

Los pacientes fueron citados en consultas externas de Cirugía Plástica y, aprovechando las revisiones protocolizadas, se comprobó su evolución, se informó del estudio y se les pidió consentimiento para la participación en el mismo.

El estudio anatomopatológico del ganglio centinela se realizó de acuerdo al protocolo del Ganglio Centinela para Melanoma que se realiza en el Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria. Este estudio no se realiza de manera intraoperatoria, se fija en formol 24 horas, aproximadamente. El o los ganglios centinelas se cortan en secciones de 1 mm de espesor, incluyendo la muestra en su totalidad e introduciendo como máximo dos muestras por casete. En el laboratorio se realizan 3 secciones secuenciales por bloque a cuatro niveles diferentes (con un total de 12 secciones por bloque). Las 3 secciones van seguidas unas de otras y son de 4 micras de espesor. Cada nivel dista del siguiente en 100 micras. Las técnicas a realizar por sección son 4 secciones de hematoxilina-eosina, 4 de S100 y 4 de HMB45. Asimismo, las

preparaciones deben presentar los ganglios completos, sin roturas y se utiliza un corte de un caso control que exprese HMB45.

El screening del ganglio centinela se realiza con el objetivo de 10X y las células sospechosas se evalúan en conjunto con las diferentes técnicas para evitar diagnósticos falsos positivos.

En caso de recibirse ganglios secundarios, se realiza el mismo estudio que al propio ganglio centinela.

Si se recibe la pieza de linfadenectomía, se debe incluir una sección completa de cada ganglio, no sobrepasando 4 muestras por casete. En el laboratorio se realiza sólo un corte para teñir con hematoxilina-eosina.

4.2. Variables estudiadas y su definición:

Datos Personales.

- *Número de Historia Clínica*
- *Sexo*
- *Fecha de Nacimiento*
- *Edad*

Características del Melanoma cutáneo maligno.

- *Fecha del diagnóstico*
- *Localización anatómica:* La dividimos en 5 categorías: Cabeza-Cuello; Extremidad superior; Extremidad inferior; Tronco (tanto región tóraco-abdominal como dorso-lumbar) y Acral.

- *Índice de Breslow*: Este indicador de invasión profunda fue descrito por primera vez como factor pronóstico del melanoma por Alexander Breslow en 1970.¹⁰⁶ Representa la distancia desde la capa granulosa hasta la zona más profunda del tumor expresado en milímetros. Lo recogemos con dato numérico exacto con dos decimales máximo, sin agrupar en intervalos.

- *Nivel de Clark*: Representa el grado de penetración del tumor en las capas cutáneas. En los primeros esquemas de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) se consideraba un importante factor pronóstico. No obstante, estudios posteriores han ido demostrando que el nivel de Clark tiene un valor predictivo bajo y es menos reproducible que el espesor de Breslow. Actualmente, parece que sólo tiene valor pronóstico en el caso de melanomas de poco espesor.¹⁵

Lo dividimos en 5 posibilidades de acuerdo con sus teóricos niveles en función de la capa de la piel a la que ha llegado el tumor. Nivel I: Epidermis; Nivel II: Alcanza la dermis papilar; Nivel III: Llena la dermis papilar; Nivel IV: Llena la toda la dermis reticular; Nivel V: Alcanza la hipodermis.

- *Clasificación TNM*: Este sistema de estadiaje, que describe la extensión de todos los tumores sólidos en el paciente, fue descrito por Pierre Denoix entre 1943 y 1952. Para clasificar la progresión del cáncer estudiaba las dimensiones y extensión del tumor primario, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis.¹⁰⁷ Esta clasificación es usada por la International Union Against Cancer (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrique (FIGO). En el melanoma viene definida de la siguiente manera:

T: Describe el espesor del tumor y presencia o ausencia de ulceración.

N: Describe la presencia de afectación ganglionar.

M: Describe la presencia de metástasis a distancia.

- *Clasificación AJCC (American Joint Committee on Cancer)*: Esta organización se estableció en 1959 para definir y publicar los sistemas de clasificación de los cánceres. Proporciona información para llevar a cabo el tratamiento más efectivo, determinar el pronóstico y recomendar el seguimiento posterior de los tumores. En el sistema de estadiaje del Melanoma Cutáneo Maligno lo divide en estadios dependiendo del TNM. Lo dividimos en 9 posibilidades: estadio IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC o IV.

- *Presencia o ausencia de fenómenos de ulceración*: Obtenido tras el estudio histopatológico, la ulceración se relaciona con tumores más profundos, con mayor índice mitótico y con pronóstico similar al de tumores con un pT del nivel inmediatamente superior.

- *Presencia o ausencia de signos de regresión*: Clínicamente la regresión se manifiesta como áreas de despigmentación que pueden adoptar, según el momento evolutivo, colores que varían entre blanco, rojizo, azulado y gris. En la mayoría de los estudios se considera un factor de mal pronóstico. Es un dato que se recoge histopatológicamente.

- *Formas anatomoclínicas*: MES (melanoma de extensión superficial), MLA (melanoma lentiginoso acras), MN (melanoma nodular), LMM (léntigo maligno melanoma). Estos datos únicamente se recogieron en pacientes con BSGC positiva.

Características del Ganglio Centinela:

- *Estado del ganglio centinela:* positivo o negativo.
- *Fecha de la BSGC.*
- *Número de ganglios centinelas:* Normalmente sólo hay un ganglio centinela. Consideramos que hay más de uno cuando tienen vías linfáticas distintas y/o proporcionan un número de cuentas en la cámara portátil mayor del 10% del ganglio que tiene más cuentas. Se incluyen todos los ganglios extirpados para el estudio anatomopatológico.
- *Número de ganglios no centinelas:* Obtenido del estudio anatomopatológico.
- *Número de ganglios centinelas positivos.*
- *Número de cuencas ganglionares.*
- *Localización de la/s cuenca/s ganglionar/es:* Divididas en 7 opciones: Axilar; Inguinal; Cervical: anterolateral y posterior; Facial: incluimos ganglios localizados en región parotídea, submandibular, mastoidea, retro y preauricular; Dorsal: incluimos ganglios extirpados en región subcostal-lateral y espalda; Poplíteo y Retroperitoneal.
- *Tamaño de la micrometástasis en los casos de ganglio centinela positivo, en milímetros (mm).*
- *Localización de la micrometástasis en los casos de ganglio centinela positivo.*
- *Distancia respecto a la cápsula ganglionar de la micrometástasis en los ganglios centinelas positivos, en milímetros (mm).*

Características de la linfadenectomía: Siguiendo las recomendaciones de todas las guías del manejo de la enfermedad es preciso realizar linfadenectomía terapéutica siempre que el estudio del GC resulte positivo.

- *Realización de vaciamiento ganglionar:* con dos posibilidades (si / no).
- *Localización del vaciamiento ganglionar.*
- *Fecha de la linfadenectomía.*
- *Número de ganglios extirpados:* Obtenido del estudio anatomopatológico de la pieza de disección ganglionar.
- *Número de ganglios positivos:* obtenido del estudio anatomopatológico.

Seguimiento

- *Presencia o ausencia de satelitos:* foco tumoral pequeño presente en el tejido conectivo alejado del tumor principal dentro de los 5 cm del melanoma primario.
- *Presencia o no de metástasis en tránsito:* foco tumoral alejado del tumor principal mas allá de los 5 cm del melanoma primario.
- *Presencia-fecha o no de recurrencia ganglionar:* si aparece o no recidiva en el área ganglionar previamente disecada.
- *Presencia o no de metástasis a distancia:* si aparece metástasis en cualquier órgano distinto al área ganglionar de drenaje del tumor primario.
- *Localización de la metástasis.*
- *Éxito (si/no). Situación al cierre del estudio.*
- *Fecha del éxito.*

4.3. Datos y análisis estadístico

Se diseñó una base de datos mediante el programa informático Microsoft Access en la que se recogían cada una de las variables enumeradas previamente.

Para realizar el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS la versión 15.0. El nivel de significación estadística se estableció para una $\alpha=0.05$.

Desde el punto de vista **descriptivo**, las variables cuantitativas se trataron analizando los índices de centralización (media aritmética y mediana) y dispersión (desviación típica y rango) y un intervalo de confianza para la media. En las variables cuantitativas alejadas de la normalidad se presentaron también mediana y percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas se tratarán analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías así como las frecuencias relativas.

Para el **análisis bivariante**, se aplicó el test de chi cuadrado y la corrección de Fisher en caso de que fuera necesario para testar las asociaciones entre las variables cualitativas. Para comparar las diferencias de medias se utilizó la t de Student si las variables seguían una distribución normal; si no era así, se utilizó la U de Mann Whitney.

Para estudiar los factores de riesgo relacionados con la aparición de ganglios centinelas positivos y obtener predicciones sobre el riesgo que tiene un paciente de obtener un resultado patológico, se ajustaron **modelos de regresión logística** a los datos obtenidos. Con este modelo de función

logística podemos expresar la probabilidad de que un paciente tenga resultado positivo en función de las variables asociadas.

Se estimó un modelo de regresión logística cuya variable dependiente es el estado de la biopsia selectiva del ganglio centinela, 0/1 (0, si el ganglio centinela es negativo y 1 si el estado del ganglio centinela es positivo). Como covariables se incluyeron las características relacionadas con el sexo de los pacientes, la edad, las distintas localizaciones anatómicas en las que podemos encontrar al melanoma primario (acral, miembros superiores e inferiores, cabeza y cuello o tronco, tomando este último como referencia), el índice de Breslow y la presencia o no de ulceración en el melanoma.

Se incluyeron en el análisis los 155 casos que componen nuestra serie, sin pérdidas de casos. El modelo ajusta globalmente en un 76.8%.

4.4 . NSNS Score (Non Sentinel Node State Score)

Hoy en día, en el estudio del melanoma y el estado del ganglio centinela, todas las líneas de investigación van dirigidas a describir y reconocer los factores predictivos que más fuertemente se asocian a la aparición de ganglios no centinelas positivos en el vaciamiento ganglionar complementario y, de esta manera, predecir qué pacientes con resultado positivo en la biopsia selectiva del ganglio centinela se beneficiarían de la linfadenectomía complementaria y quiénes no.

Basándonos en las clasificaciones propuestas en los últimos años hemos diseñado un Score para predecir el estado de los ganglios no centinelas (NSNS -non sentinel node status-). Las variables que se recogen en esta

clasificación se obtuvieron de las características que se han descrito en otras publicaciones acerca de los factores asociados a la aparición de ganglios no centinelas positivos y a la supervivencia de los pacientes con melanoma.

En 2003, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center introdujo un score basado en la extensión del tumor en el ganglio centinela y la ulceración de la lesión primaria. (S/U). La puntuación se realizó asignando 1 punto para la ulceración del tumor y 1 punto para el tamaño tumoral del ganglio centinela mayor de 2 mm. Según su estudio, para pacientes con melanomas no ulcerados y menos de 2 mm de carga tumoral en el ganglio, la probabilidad de metástasis en los GNC es baja (en su serie es de 0).⁹⁶

Murali, en 2010,¹⁰¹ propuso un sistema de tanteo (non-sentinel node risk score, N-SNORE) para predecir el riesgo de encontrar metástasis de ganglios no centinelas en pacientes con ganglios centinelas positivos. Los datos que se recogieron incluían el sexo, la presencia o no de factores de regresión, el número de ganglios centinelas positivos menores o mayores al 50% de los ganglios centinelas extirpados, la presencia o no de invasión linfática perinodal y el tamaño máximo de carga tumoral en el ganglio.

En el sistema de Hannover (Hannover-II), publicado en 2010, evalúa las características histopatológicas de ganglio centinela basándose en tres criterios: el mayor tamaño tumoral en el ganglio, la invasión del tumor y la afectación de la cápsula.¹⁰²

El Risk Score propuesto por The University of Alberta Hospital reunía los siguientes criterios: un punto para los pacientes con edades mayores de 55 años y un punto si el tamaño total de la metástasis en el ganglio centinela era mayor de 5 mm. Acorde a estos datos dividía la puntuación en 0, 1 y 2. La

máxima puntuación se asoció a un riesgo elevado de metástasis en el vaciamiento ganglionar ($p < 0.01$).¹⁰⁸

El grupo de melanoma EORTC sugirió en 2011 la combinación de los criterios de Rotterdam y Dewar, como el factor predictivo que más fuertemente se asociaba a la aparición de ganglios no centinelas positivos y supervivencia de los pacientes con melanoma.¹⁰³ Ya en 2008, van Akkooi propuso que el tamaño de la micrometástasis de acuerdo a la clasificación de Rotterdam era el factor pronóstico más importante respecto a la supervivencia de los pacientes con melanoma y su estudio multicéntrico estableció que la presencia de submicrometástasis inferiores a 0,1 mm tenían el mismo pronóstico que los pacientes con ganglio centinela negativo, por lo que podría evitarse realizar el vaciamiento ganglionar.

En el último meta-análisis publicado en Febrero de 2013,¹⁰⁴ se evidencia que los pacientes que presentan baja carga tumoral en el ganglio centinela podrían evitar la morbilidad asociada a la linfadenectomía. Se identifican nueve factores predictivos relacionados con la aparición de metástasis en los ganglios no centinelas que deberían ser evaluados de forma rutinaria en el estudio del ganglio centinela. Estas características son la ulceración en el tumor primario (OR=1.88; 1.53-2.31 IC 95%), la presencia de satelitosis (OR=3.25; 1.86-5.66 IC 95%), el neurotrofismo (OR=2.51; 1.39-4.53 IC 95%), la presencia de más de un ganglio centinela positivo (OR=1.77; 1.2-2.62 IC 95%), poseer S3 en la antigua clasificación de Starz (OR=1.83; 0.89-3.76 IC 95%), la presencia de invasión angiolinfática (OR=2.46; 1.34-4.54 IC 95%), la localización extensa de la metástasis en el ganglio (mayor de 5 mm o extracapsular) (OR=2.22; 1.74-2.81 IC 95%), la presencia de macrometástasis mayores de 2 mm (OR=1.95;

1.61-2.35 IC 95%), la extensión extraganglionar (OR=3.38; 1.79-6.40 IC 95%) y la afectación de la cápsula (OR=3.16; 1.37-7.27 IC 95%). Se describen, además tres características que no se asociaban a metástasis en los ganglios no centinelas: la presencia de metástasis ganglionares de localización subcapsular (OR=0.51; 0.38-0.67 IC 95%), un tamaño menor de 0.1 mm (OR=0.29; 0.17-0.50 IC 95%), y situarse en la S1 de la clasificación de Starz (OR=0.44; 0.22-0.91 IC 95%).

Un estudio prospectivo del EORTC MG, el EORTC1208 o “Minitub” está en proceso de estudiar si en los pacientes con mínimas carga tumoral en el ganglio centinela podemos realizar seguimiento de manera segura en lugar de realizar linfadenectomía. Estos pacientes están definidos como aquellos con metástasis menores de 0.1 mm o menores de 0.4 mm de localización subcapsular.

Una vez expuestas las últimas clasificaciones sugeridas y las últimas recomendaciones basadas en estudios multicéntricos, nuestra clasificación propone recoger las siguientes características basadas en la unificación de los datos recogidos en estas series y los resultados obtenidos de analizar nuestros datos.

Estos datos se recogen en la tabla IV mostrada a continuación con la correspondiente ponderación otorgada a cada variable. Se otorga la puntuación 0 a los datos que no se han asociado con la aparición de metástasis en la linfadenectomía. Con un valor de 1 a los datos que no han demostrado asociación fuertemente predictiva y con un 2, a los que se ha visto que se han

descritos como factores predictivos altamente asociados a la aparición de ganglios no centinelas positivos.

Tabla IV. NSNS score

Sexo	Mujer 0	Hombre 1	
Edad	Menor de 50 años 0	Mayor de 50 años 1	
Localización del melanoma primario	Cabeza y cuello 0	Miembros superiores, inferiores y acrales 1	Tronco 2
Breslow	<2 mm 0	2 – 4 mm 1	> 4 mm 2
Ulceración	Ausente 0	Presente 1	
Número de GC positivos	1 0	2 1	Más de 2 2
Localización metástasis ganglio (Dewar)	Subcapsular 0	Parenquimatosa- Combinada 1	Total 2
Tamaño Metástasis ganglio (Rotterdam)	< 1 mm 0	0.1 – 1 mm 1	>1 mm 2

Fuente: elaboración propia.

La puntuación mínima posible de la prueba era 0 y la máxima 13. La determinación de la puntuación del score en cada nivel la hemos realizado en función de los resultados obtenidos al someter a nuestra serie a este sistema de estimación de riesgo. Dado que no hallamos ningún caso de metástasis en la linfadenectomía en pacientes con puntuaciones inferiores o iguales a 4, este número ha sido considerado el límite superior de los de riesgo bajo. Al contrario sucede en los casos de puntuaciones mayores de 10, en los que todos presentaron vaciamiento ganglionar positivo. Poseer scores de 8 y 9 también se engloban en los que poseen riesgo alto de presentar ganglios no centinelas positivos dado que llegar a estas puntuaciones implica poseer factores pronósticos fuertemente relacionados con la aparición de ganglios no centinelas positivos en la linfadenectomía.

Una vez realizado la clasificación, la predicción del riesgo de encontrar ganglios no centinelas (GNC) positivo se distribuye de la siguiente manera.

Tabla V. Probabilidad de riesgo de ganglio no centinela (GNC) positivo.

Riesgo GNC positivo	Porcentaje	Score
BAJO	Inferior al 30%	0 - 4
INTERMEDIO	31% - 65%	5 - 7
ALTO	Mayor 65%	8-13

Fuente: elaboración propia.

En esta tabla, el interés fundamental y el motivo de realizar esta aproximación pronóstica es determinar los pacientes que se encontrarían en las dos primeras filas, es decir, los que presentarían un riesgo menor del 30% de presentar metástasis en el vaciamiento complementario y, por lo tanto, en los que, a priori, podría evitarse la realización del mismo y sustituirlo por un seguimiento ganglionar ecográfico, como proponen en el MSLT-II.

4.5. Limitaciones

Las limitaciones que encontramos en nuestro estudio provienen de la fuente de información resultante de pacientes que acuden con diagnóstico inicial de Melanoma cutáneo maligno, histopatológicamente diagnosticado en otro centro, y que no aporte informe del mismo. Estas limitaciones han sido solventadas con el diagnóstico patológico de la ampliación de márgenes que se ha realizado, en todos los pacientes, en nuestro Hospital.

Añádanse también las limitaciones inherentes a cualquier diseño observacional retrospectivo.

4.6. Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) así como la legislación vigente en España, la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter

personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El presente estudio no generó ningún riesgo al paciente, ya que su diseño observacional y retrospectivo no implica intervención alguna en la práctica clínica habitual del médico ni por tanto obliga a la prescripción de ningún fármaco determinado, ni a realizar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico. Se limita a una recogida de datos procedente de la historia clínica. Se realizó una recogida de datos procedentes del pasado que en ningún caso podría alterar la práctica clínica habitual del investigador.

El beneficio que recibe el paciente se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual del médico que está formando parte del presente estudio.

Los datos de los pacientes recogidos en este estudio se registraron de forma anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente) de manera que únicamente el investigador podría asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

Asimismo, se solicitó el consentimiento informado al paciente para participar en el estudio, salvo que dada la naturaleza de la enfermedad, los pacientes ya hayan fallecido en el momento de ser incluidos en el estudio.
(ANEXO 1)

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes.

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con los hábitos

de prescripción del médico, ya que se limita a una recogida retrospectiva de datos en la que todos los procedimientos, seguimientos y tratamientos provienen de la práctica clínica habitual y en todo caso eran anteriores al inicio del estudio.

Finalmente, el estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC/CEI) del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín con fecha del 26 de Julio de 2012. (ANEXO 2)

RESULTADOS



El Baño. Estudio de niños para “Triste herencia”. Soroya. 1899. Colección particular.

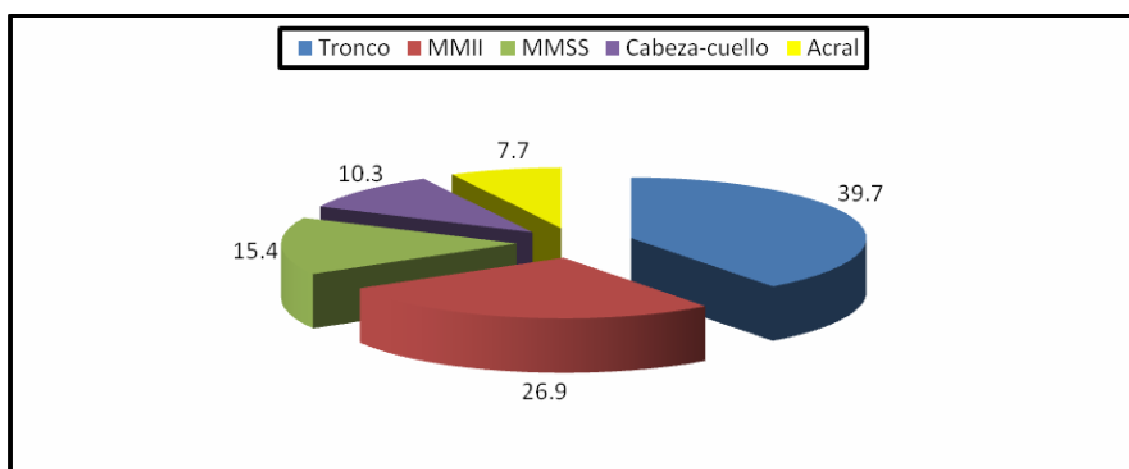
5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la serie

Nuestra serie, constituida por todos los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo maligno en el Hospital Dr. Negrín y sometidos a Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela durante el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2011, la constituyen 155 personas.

La edad media de los pacientes de nuestro estudio fue 56.2 ± 16 años, de los cuáles 80 (51.6%) eran mujeres y 75 (48.4%) eran hombres. El 39.7% de los pacientes tenía el melanoma localizado en tronco. El 26.9% en la extremidad inferior. El 15.4 % en la extremidad superior. El 10.3% en cabeza y cuello y el 7.7% en regiones acras.

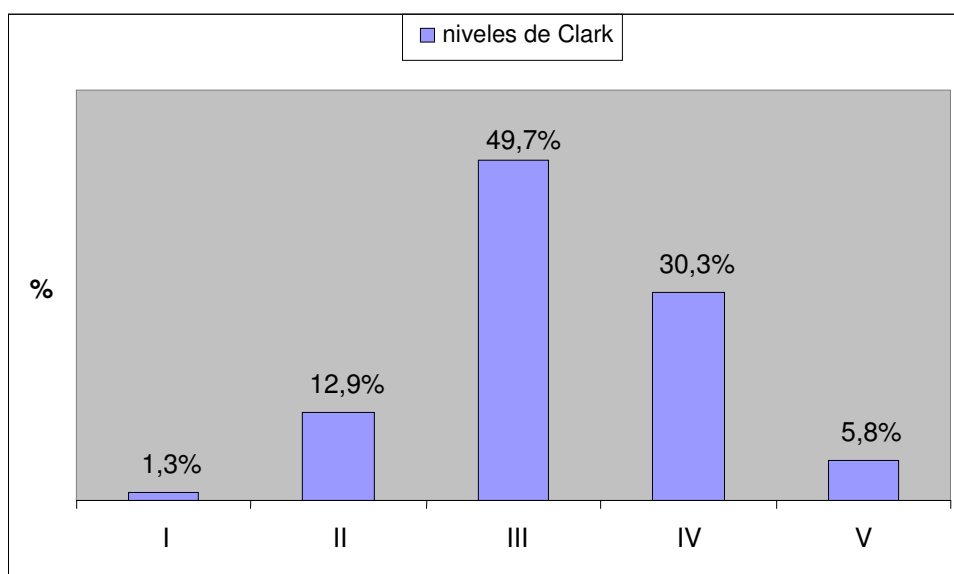
Figura 1. Descripción de la localización del melanoma primario en nuestra serie.



En el análisis de nuestra serie, constituida por 155 pacientes con melanoma cutáneo maligno, el 50% de los pacientes presentaba un espesor de Breslow de 1.5 mm (0.30-1.6) o inferior y la media del índice de Breslow de nuestro estudio fue de 2.34 mm.

Respecto a los niveles de Clark, (Figura 2) el 1.3% de los pacientes tenían un melanoma Clark I (n=2). El 12.9% (n=20) presentaban nivel II. El nivel III un 49.7% (n=77). El IV un 30.3% (n=47) y, finalmente, un 5.8% (n=9) el nivel V. Como vemos en la figura mostrada a continuación el 80% de los pacientes de nuestra serie (n=124) presentan niveles de Clark III y IV y sólo un 14.2% (n=22) fueron los que poseían el menor nivel de invasión.

Figura 2. Análisis de los niveles de Clark de los melanomas de la serie.



El 8.4% de los melanomas estudiados tuvieron fenómenos de regresión. De estos, ninguno presentó positividad en la biopsia selectiva del ganglio centinela. Sólo un 27.1% de los 155 melanomas presentaba fenómenos de ulceración.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en nuestro Hospital fue realizada a 155 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo maligno entre enero de 2004 y diciembre de 2011. En la 74.2% de los pacientes se extirpó más de un ganglio centinela (n=115) mientras que únicamente en 40 casos (25.8%) la exéresis abarcó a un solo ganglio en la biopsia selectiva. La mayoría de las veces, en el 36.1% de los casos en los que se ha realizado BSGC en los pacientes con melanoma, la extirpación corresponde a dos ganglios centinelas.

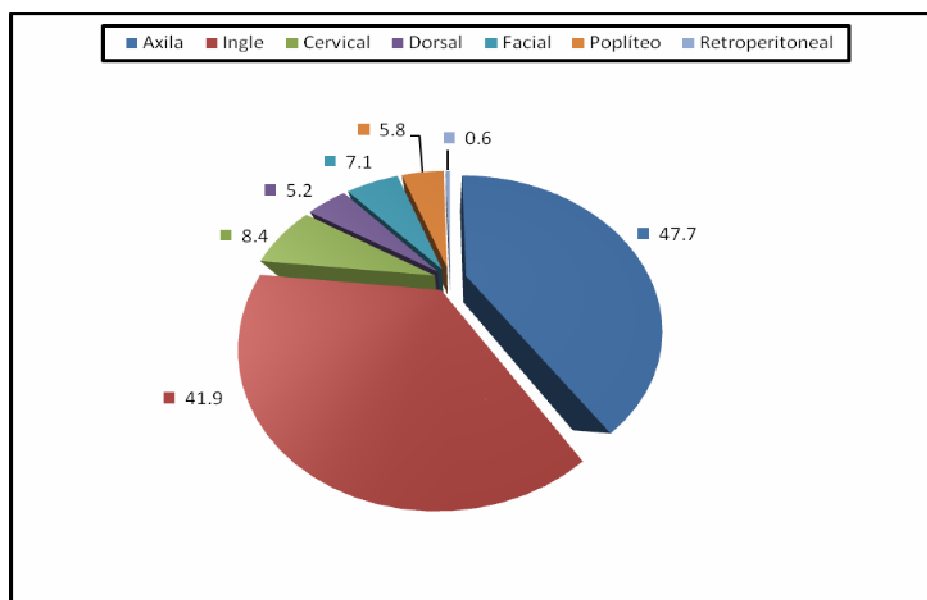
Tabla VI. Distribución de pacientes según ganglios centinelas extirpados.

Número de ganglios centinelas extirpados	Pacientes	
	N	%
1	40	25.8
2	56	36.1
3	33	21.3
4	16	10,3
5	6	3,9
6	4	2,6
Total	155	100

Las localizaciones más frecuentes de realización de la BSGC fueron la axilar y la inguinal (47.7% y 41.9%, respectivamente), mientras que pocos fueron los casos en los que el ganglio centinela se extrajo de cuencas poplíteas, dorsales o de regiones retroperitoneales (11.6%). En numerosos casos identificamos ganglios centinelas en distintas cadenas ganglionares que hemos agrupado en una localización general según su ubicación, así por ejemplo, ganglios parotídeos o preauriculares los clasificamos en localización

facial; ganglios ilíacos en inguinales y ganglios subcostales y supraescapulares en localización dorsal.

Figura 3. Localizaciones de la BSGC.



5.2. Variables y su relación con la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC)

Nuestra serie, constituida por el número total de pacientes a los que se les realizó BSGC, fue de 155, de los cuales 38 (24.51%) tuvieron ganglio centinela positivo y en 117 (75.49%), el ganglio centinela resultó negativo.

La media de edad de los pacientes con resultado positivo de la BSGC fue 57 años (51.7 - 62.1 IC 95%), muy similar al de los pacientes en los que no se observó ganglio patológico en la biopsia, que fue de 56 años (53 - 58.9 IC 95%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad de los pacientes en función del resultado de la BSGC.

El porcentaje de hombres que tuvieron BSGC positiva fue mayor que el encontrado en mujeres (32.9% y 17.5 %, respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.036$). La probabilidad de tener ganglio centinela positivo siendo hombre es de 2.2 (1.04 - 4.7 IC 95%).

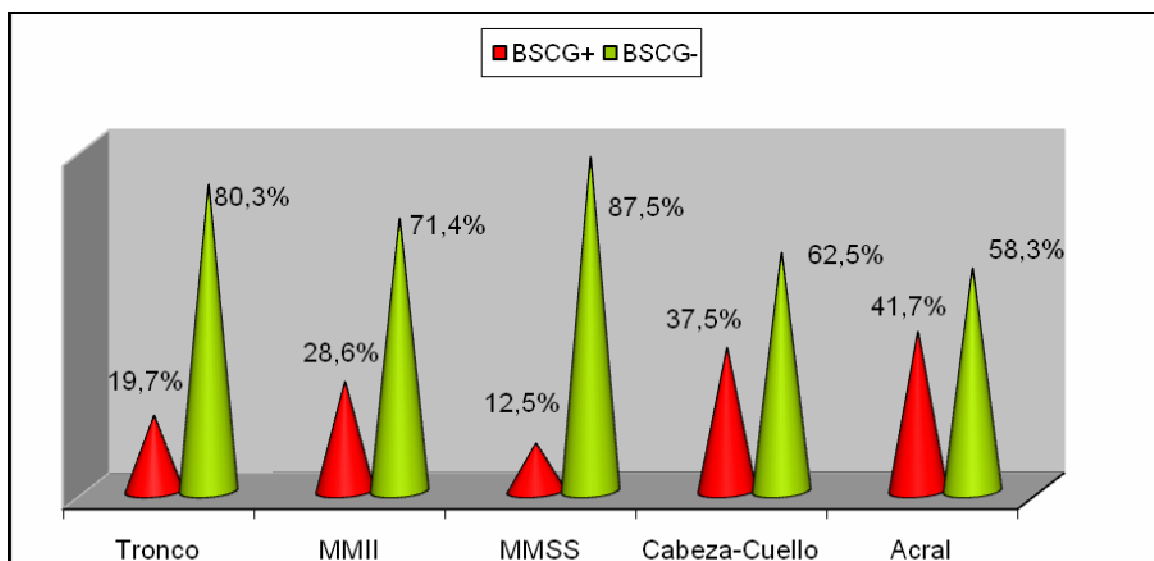
Tabla VII. Distribución de la serie respecto al sexo.

n=155	n=38 (24.5%)	n=117 (75.5%)	p 0,036*
SEXO	BSGC +	BSGC -	
Sexo Mujer (n=80)	14 (17.5%)	66 (82.5%)	
Sexo Hombre (n=75)	24 (32.0%)	51 (68.0%)	

*T-student muestras independientes.

Los resultados obtenidos del estado de los ganglios tras la realización de la BSGC en función de la localización del melanoma primario, fueron los siguientes:

Figura 4. Localización del tumor primario y estado de la BSGC.

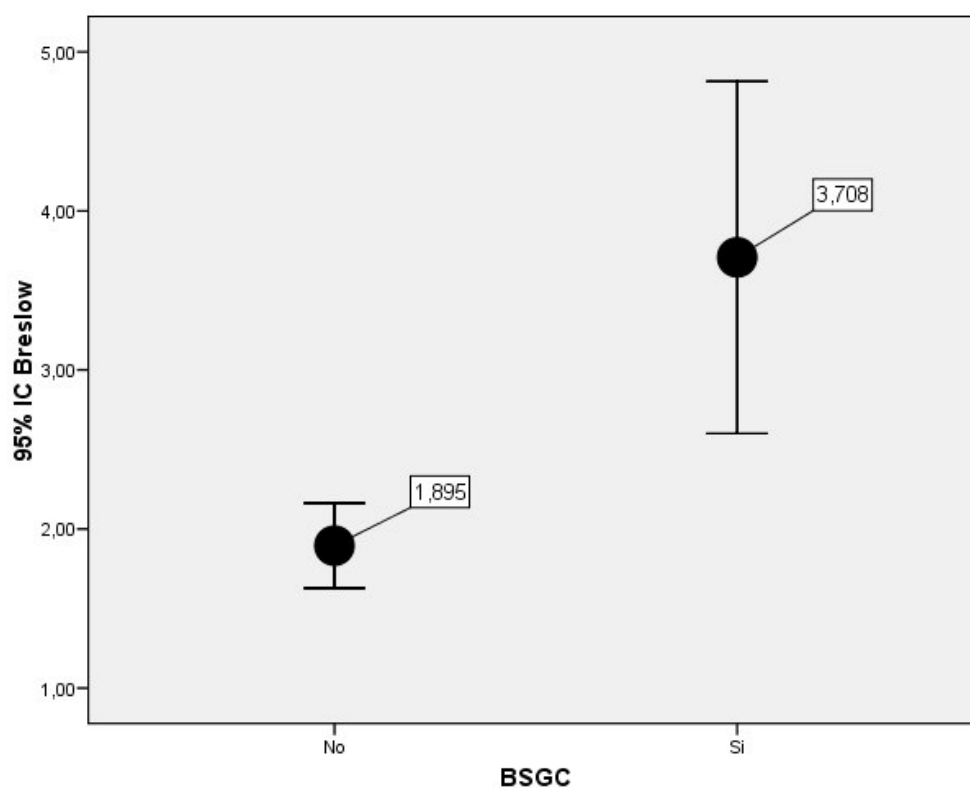


Los porcentajes más elevados de biopsia selectiva de ganglio centinela positiva los encontramos en los tumores localizados en regiones acrales (n=12), con un 41.7% de los casos (n=5) y en los localizados en cabeza y cuello (n=16), en los que un 37.5% presentó biopsia positiva (n=5). De los 42 melanomas localizados en miembros inferiores, 12 (28.6%) tuvieron ganglio centinela positivo. Lo mismo sucedió con el 19.7% (n=12) de los 61 melanomas con localización en tronco, y con el 12.5% (n=3) de los localizados en extremidades superiores (n=24).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la comparación de las distintas localizaciones del tumor primario y su relación con el estado del ganglio centinela ($p=0.172$). No obstante, en cuanto a la relación del estado positivo del ganglio centinela tras la realización de la biopsia en los casos de melanomas localizados en regiones acras obtenemos un OR de 2.4 (0.70 – 8 IC 95%) y en los localizados en cabeza-cuello un OR de 2 (0.67 – 6 IC 95%).

Analizando los datos referidos a la media de espesor de Breslow, observamos que los pacientes con BSGC positiva presentaban un índice de 3.7 mm (2.60 - 4.81 IC 95%). Por el contrario, en el caso de los pacientes que presentaron BSGC negativa la media del Breslow encontrada fue bastante menor, 1.89 mm (1.62 - 2.16 IC 95%). Esta diferencia es estadísticamente significativa.

Figura 5. Media de espesor de Breslow en pacientes con BSGC+ y BSGC-.



El nivel de Clark, representa el grado de penetración del tumor en las capas cutáneas. En nuestro análisis hemos observado cómo el porcentaje de pacientes con ganglio centinela positivo aumenta a medida que aumentamos el nivel de Clark, como vemos en la tabla VI mostrada a continuación donde de un nivel I con un 5% se va incrementando el porcentaje hasta llegar a un nivel V cercano al 45%.

Tabla VIII. Niveles de Clark en ambos grupos en función del resultado de la BSGC.

Niveles de Clark	BSGC positiva n=38 (24.5%)	BSGC negativa n=117 (75.5%)	p=0.003
I	1 (5%)	1 (50%)	
II	1 (5%)	19 (95%)	
III	14 (18.2%)	63 (81.8%)	
IV	18 (38.3%)	29 (61.7%)	
V	4 (44.4%)	5 (55.6%)	

Se analizó también la presencia de fenómenos de ulceración en ambos grupos de pacientes. De los 38 pacientes que presentaron BSGC positiva, 13 tenían melanomas ulcerados (30.96%). De las biopsias realizadas a pacientes con melanomas no ulcerados, sólo en 25 casos la BSGC resultó positiva (22.1%). Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas, $p=0.256$.

Se ha estimado un modelo de regresión logística cuya variable dependiente es el estado de la biopsia selectiva del ganglio centinela (0/1) y como covariables los factores analizados anteriormente a excepción de los valores de los niveles de Clark, al considerarse en las últimas revisiones de escasa relevancia pronóstica. Se han incluido en el análisis los 155 casos que componen nuestra serie, sin pérdidas de casos. El modelo ajusta globalmente en un 76.8%.

En la siguiente tabla se muestran los resultados en OR, ajustados por las variables de modelo de regresión logística.

Tabla IX.- Resultados del Modelo de Regresión Logística.

Variables	OR	I.C. 95,0%	
		Inferior	Superior
SEXO HOMBRE	2.91	1.19	7.13
EDAD	0.99	0.96	1.02
LOCALIZACIÓN ACRAL*	2.50	0.52	12.01
LOCALIZACIÓN CABEZA-CUELLO*	2.65	0.67	10.45
LOCALIZACIÓN MMII*	2.23	0.74	6.74
LOCALIZACIÓN MMSS*	0.88	0.20	3.75
BRESLOW	1.43	1.14	1.78
ULCERACIÓN	0.92	0.35	2.38

*Hemos tomado la localización tronco como referencia.

El mayor OR lo presenta el ser hombre (OR= 2.91). Esta variable, junto con el espesor del índice de Breslow (OR= 1.43) resultaron ser estadísticamente significativas.

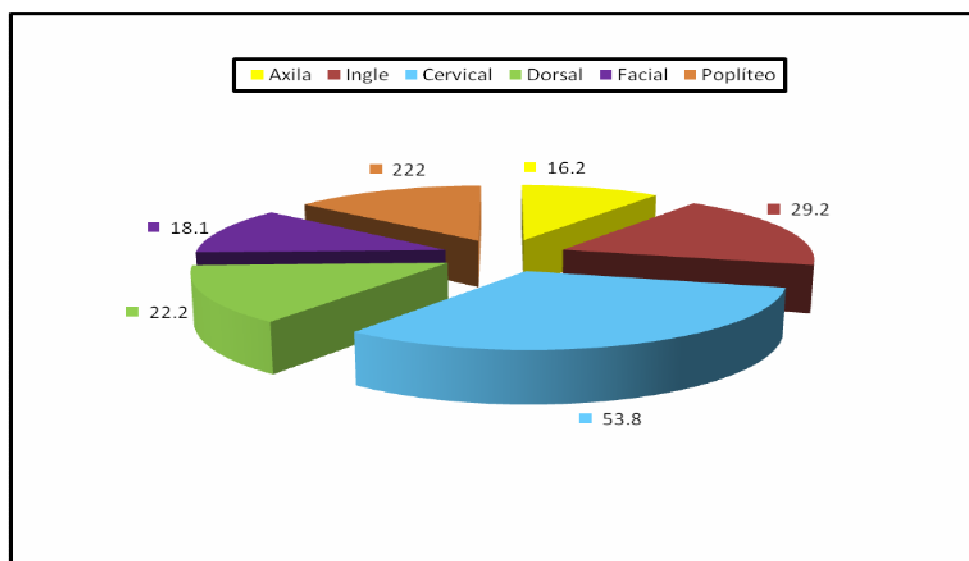
Una vez descritos y analizados los valores correspondientes a las características referidas al tumor cutáneo, se procede a exponer los datos correspondientes al análisis de los ganglios centinelas extirpados en ambos grupos, tanto los que obtuvieron resultado positivo y como los que tuvieron un resultado negativo.

En un 25.8% de todos los pacientes sometidos a esta técnica se extrajo solamente un ganglio en la biopsia y en un 74.2% de los casos fue analizado más de un ganglio tras la biopsia selectiva. La media de ganglios centinelas extirpados en pacientes con resultado positivo para la BSGC fue de 2.2 ± 1.2 ganglios. En caso de BSGC negativa, la exéresis abarcó a una media de 2.4 ± 1.2 ganglios.

De los 38 pacientes con BSGC positiva, en 11 de ellos (28.9%) se extrajo un único ganglio centinela en la biopsia, mientras que en los 27 casos restantes (71.1%) se extrajo más de un ganglio en la biopsia.

Respecto a la localización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, la cuenca ganglionar que más probabilidad tuvo de obtener un resultado positivo fue la cervical. De las 13 biopsias realizadas en esta área, 7 tuvieron resultado patológico del ganglio (53.8%). De los 65 casos en los que la localización fue en región inguinal, 19 tuvieron resultado positivo (29.23%). Para los localizados en región dorsal y poplítea, el resultado fue el mismo, 2 biopsias con ganglios positivos de los 9 procesos intervenidos en cada localización (22.2%). En los casos de localización facial, 2 fueron las biopsias positivas de los 11 casos intervenidos (18.18%). Lo mismo sucedió con 12 de los 74 intervenciones realizadas en área axilar (16.21%). En el único caso en el que la biopsia fue de localización retroperitoneal no se encontró ganglio centinela positivo (0%).

Figura 6. Distribución porcentual de los resultados positivos de la BSGC en relación a la localización de la disección ganglionar.



5.3. Variables y su relación con el Vaciamiento Ganglionar

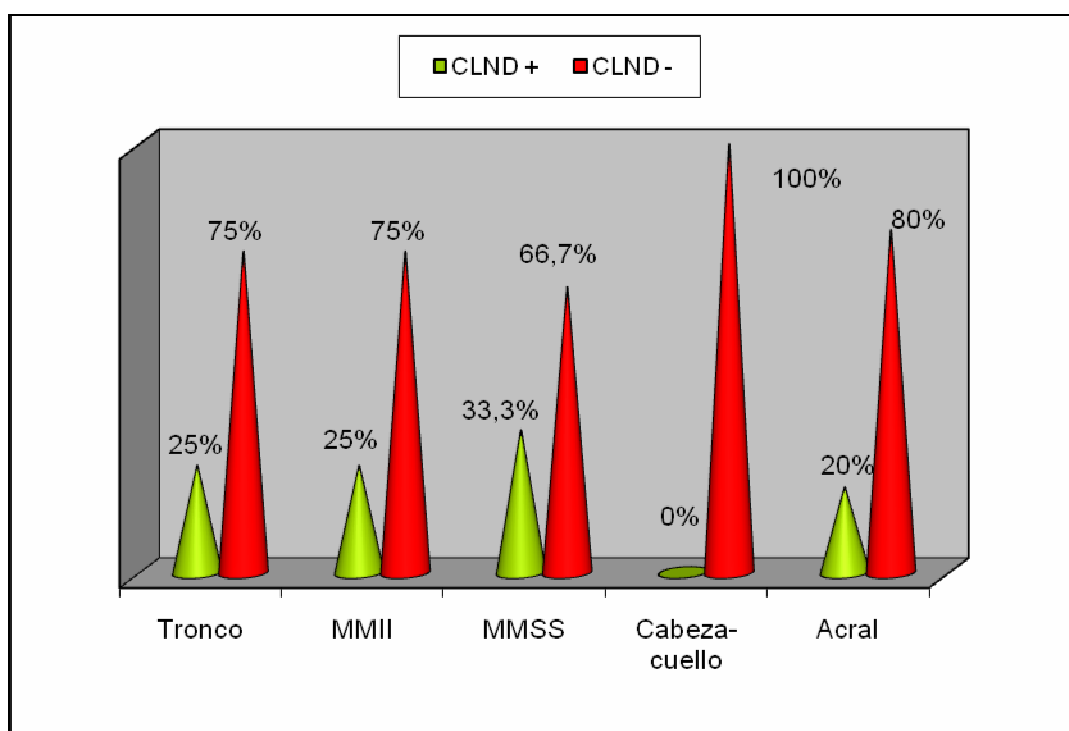
De acuerdo a las recomendaciones de las guías de manejo de melanoma cutáneo maligno, serán sometidos a vaciamiento ganglionar todos los pacientes que tengan resultado positivo en la BSGC. Como comentamos anteriormente, de nuestra serie de 155 pacientes sometidos a BSGC, 38 (24.51%) tuvieron ganglio centinela positivo. Todos ellos fueron sometidos a linfadenectomía. De estos 38 pacientes, 8 (21.05%) tuvieron linfadenectomía positiva. La media de edad para los pacientes con CLND positiva fue de 65.7 años (49.9 - 81.9 IC 95%), ligeramente mayores a los que tuvieron la disección negativa 54.6 años (49.1 - 60 IC 95%). Pero este resultado no es estadísticamente significativo. Respecto al cálculo de la mediana de la edad, la mitad de los pacientes con linfadenectomía positiva presentaban 72 años o más y de los que obtuvieron linfadenectomía negativa, la mitad contaba con al

menos 57 años. No obstante, estas diferencias no fueron significativas ($p=0.026$).

La disección ganglionar fue positiva en el 20.8% ($n=5$) de los hombres y en el 21.4% ($n=3$) de las mujeres.

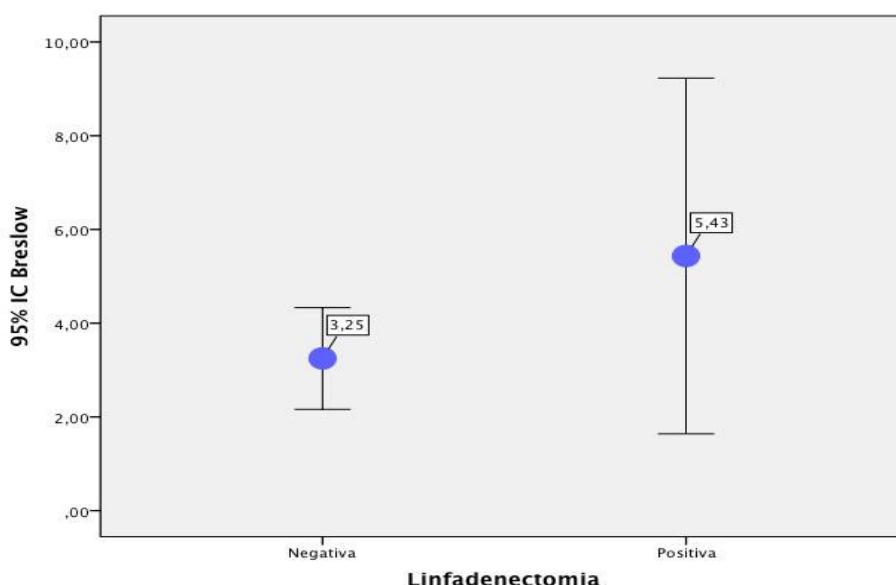
Los melanomas primarios localizados en tronco y en miembro inferior fueron los que más frecuentemente obtuvieron linfadenectomía positiva (25% en ambos casos). En los localizados en miembro superior se hallaron también ganglios patológicos en un 33.3% de los pacientes, pero el número de pacientes que presenta esta localización es de 3. En el caso de melanomas acrales, los resultados fueron positivos en el 20% de los pacientes y respecto a los localizados en región de cabeza y cuello, ningún paciente tuvo linfadenectomía positiva de los 6 sujetos intervenidos.

Figura 7. Distribución de resultados de la linfadenectomía respecto a la localización del melanoma primario.



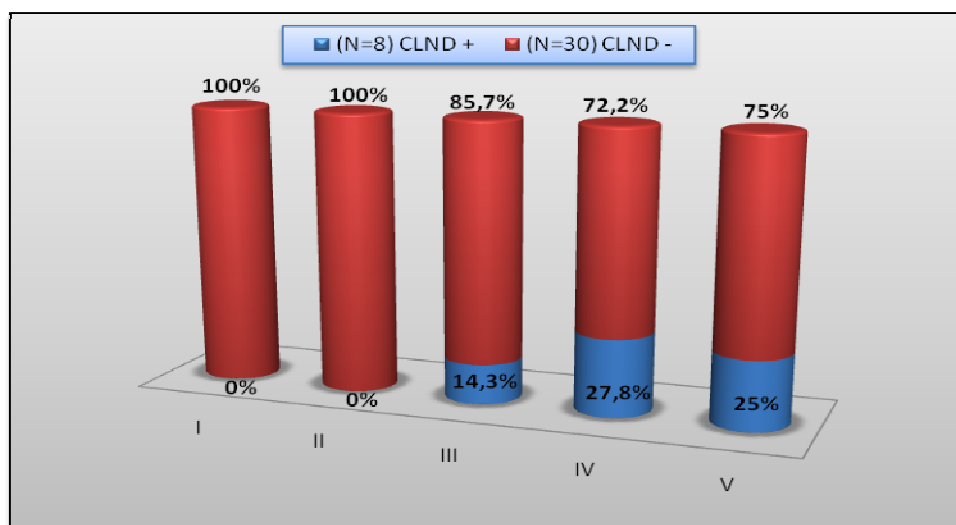
Al analizar los resultados de ambos grupos respecto al índice de Breslow vemos que cuanto mayor fue el espesor de Breslow, mayor era la probabilidad de que la disección resultase positiva. La media de Breslow en los casos de CLND positiva fue de 5.4 mm (1.6 – 9.2 IC 95%), comparado con los 3.2 mm (2.1 – 4.3 IC 95%) de los que resultaron negativos. Aunque existe diferencia de espesor entre los dos grupos este resultado no es estadísticamente significativo. Lo que si observamos, no obstante, es que no encontramos ningún ganglio no centinela positivo en melanomas menores de 1.6 mm de espesor.

Figura 8. Media de espesor de Breslow en pacientes con CLND + y CLND -.



Respecto al nivel de Clark, el vaciamiento ganglionar fue negativo para todos los pacientes con nivel I y II. El 14,3% con nivel III tuvieron vaciamiento ganglionar positivo, lo mismo que el 27.8% que pertenecía al grupo IV de Clark y al 25% de los del V.

Figura 9. Niveles de Clark en ambos grupos en función del resultado de la CLND.



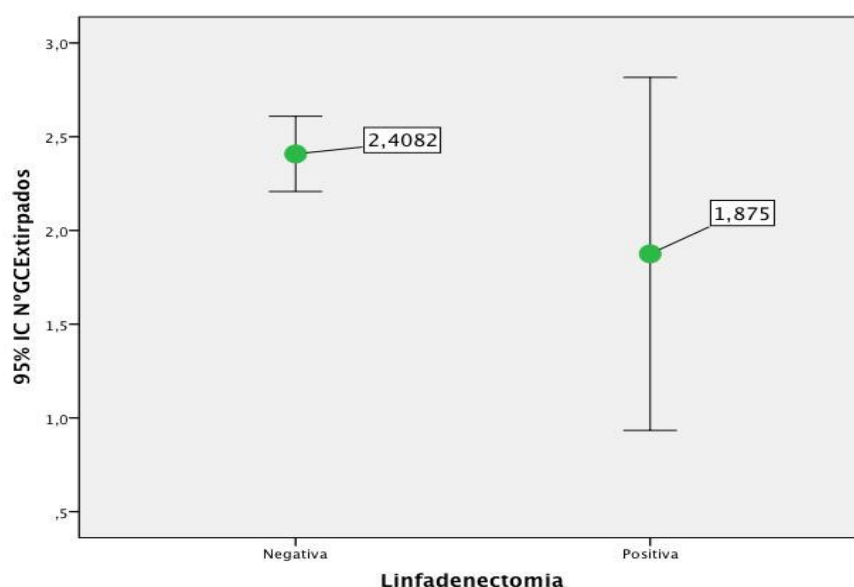
La presencia de fenómenos de ulceración confiere un mayor riesgo de ganglios positivos en la linfadenectomía. En nuestra serie, el 23.1% de los 13 pacientes con melanoma ulcerado y BSGC positiva tuvieron metástasis ganglionar ($p = 0.825$).

Una vez comentados los datos respecto a las características anatomopatológicas del tumor primario, se exponen los resultados obtenidos del análisis del número de ganglios centinelas extirpados, comparando los pacientes que tuvieron metástasis adicionales en el vaciamiento ganglionar complementario, con aquellos en que la enfermedad se limitó al ganglio centinela.

En un 28.9% de los pacientes sometidos a linfadenectomía se extrajo un único ganglio centinela, mientras que el 71.1% de los casos se extrajeron más de un ganglio en la biopsia. Los pacientes con linfadenectomía positiva ($n=8$) presentaron una media de 1.88 (0.93 – 2.82 IC 95%) ganglios centinelas

localizados y extirpados en la cirugía previa de la BSGC. Los que no presentaron metástasis adicionales en el ganglio no centinela presentaron una media de 2.41 (2.21 – 2.61 IC 95%) ganglios centinelas analizados.

Figura 10. Media de ganglios centinelas extraídos según el resultado de la linfadenectomía.

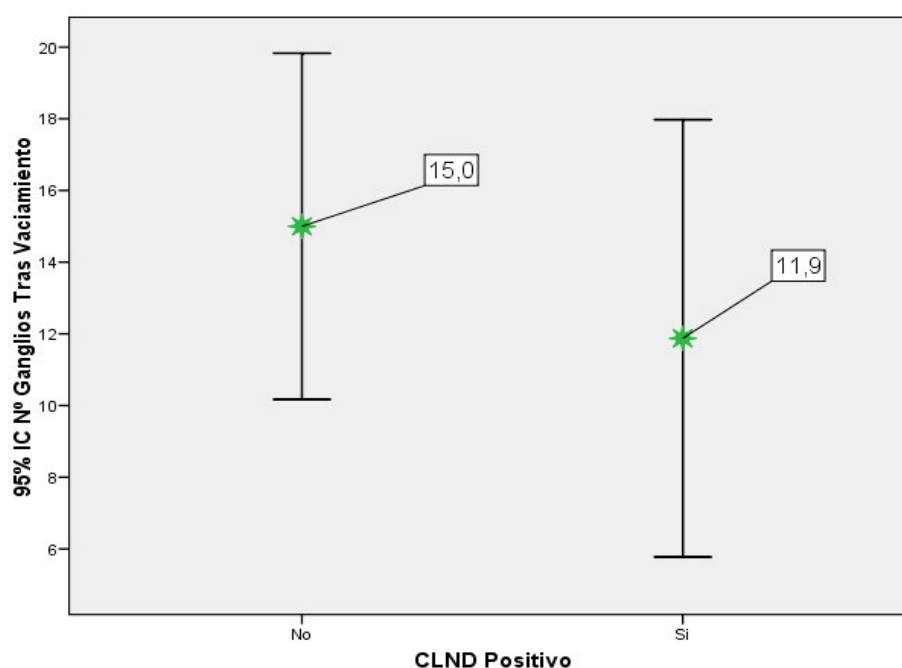


Hasta aquí se ha hablado de los ganglios centinelas localizados, extirpados y analizados en los pacientes que recibieron vaciamiento ganglionar complementario. A continuación se exponen los resultados del análisis de esos ganglios centinelas que resultaron positivos.

Como recomiendan todos los protocolos existentes actualmente en el manejo del melanoma, los pacientes con ganglio centinela positivo fueron sometidos a vaciamiento ganglionar. En el 71.1% de los casos los pacientes presentaban 1 ganglio centinela positivo y en el 28.9% más de un ganglio centinela resultó metastásico en la biopsia.

Analizados también los datos referentes al número de ganglios extirpados en la linfadenectomía en ambos grupos de pacientes, la media de ganglios extraídos en el vaciamiento fue similar.

Figura 11. Media de ganglios extirpados en el vaciamiento en cada grupo de pacientes.



Respecto a la relación de la ubicación anatómica del GC positivo y la probabilidad de encontrar más ganglios afectados en el vaciamiento subsiguiente, el 31.6% (n=6) de los pacientes en los que el ganglio centinela se extrajo de una cuenca inguinal (n=19) tuvieron metástasis en la linfadenectomía posterior. En uno de estos pacientes con localización inguinal de la cuenca ganglionar también se halló ganglio centinela en la región poplíteo. El 16.7% (n=2) de los localizados en región axilar (n=12) también resultó patológico. No se hallaron ganglios patológicos en la linfadenectomía en los pacientes que tuvieron

ganglios centinelas positivos localizados en el resto de las cuencas ganglionares.

5.4. Características de la metástasis del Ganglio Centinela

Las características microanatómicas de la metástasis en el ganglio centinela también fue objeto de nuestro análisis y estudio. Se analizaron los datos anatomopatológicos de 37 pacientes que obtuvieron resultado positivo en la BSGC. Como vemos falta un paciente por analizar y es debido a que la biopsia se realizó en otro centro y no se tuvo acceso a los cristales para el estudio histopatológico.

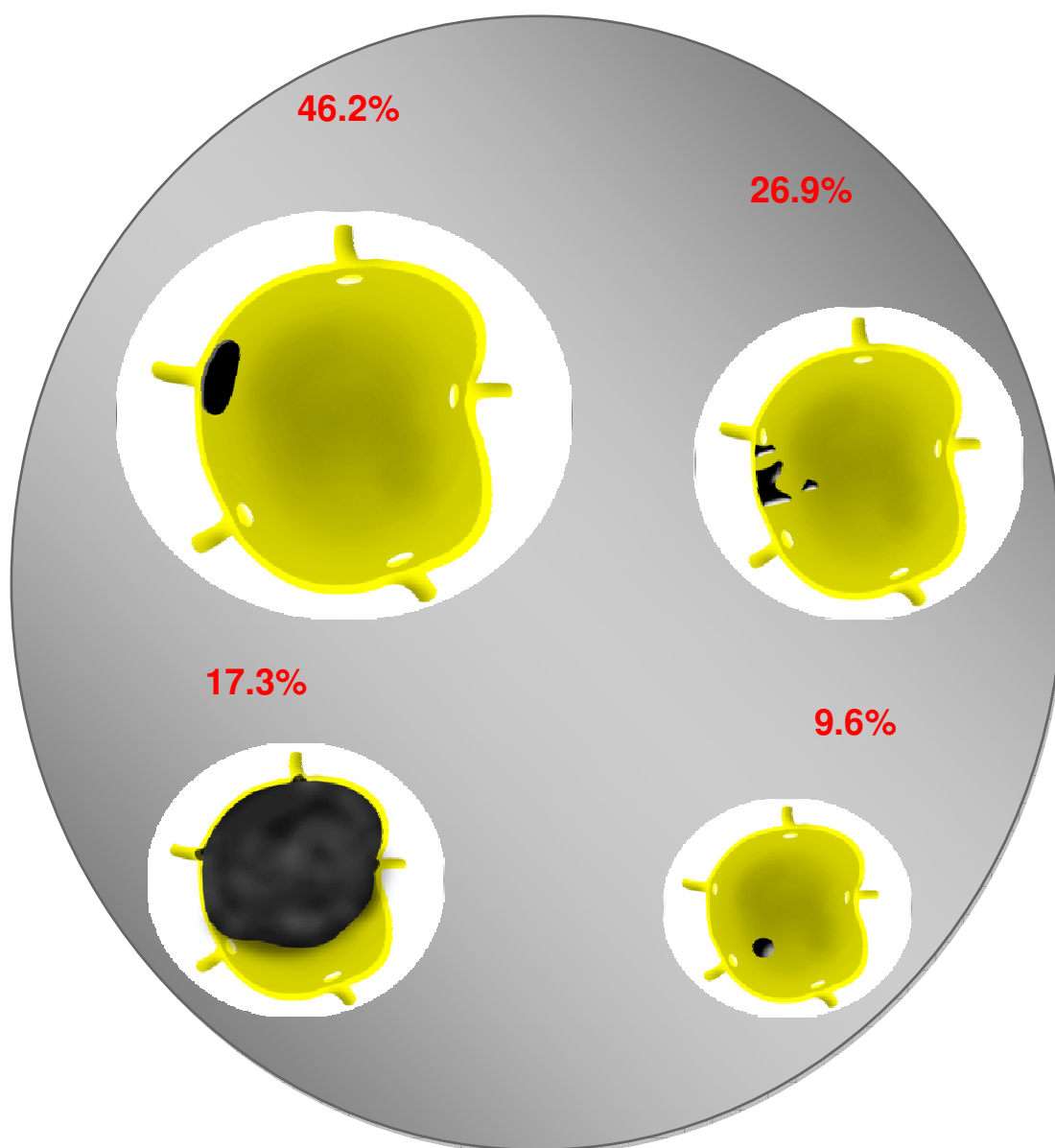
En estos 37 pacientes se identificaron, extirparon y analizaron 52 ganglios positivos para malignidad, ya que en 8 casos se obtuvo metástasis en un segundo ganglios centinela de todos los analizados, en dos paciente se extrajeron 3 ganglios positivos y en otro 4 ganglios centinelas patológicos.

A continuación mostraremos los resultados obtenidos del estudio de la localización de la metástasis en el ganglio, el tamaño de la micrometástasis y la distancia de la misma respecto a la cápsula ganglionar.

Comenzaremos describiendo la localización de la micrometástasis dentro del ganglio. De los 52 ganglios analizados, que componen el total de ganglios centinelas positivos de la serie, en el 46.2% (n=24) la localización de la metástasis en el ganglio fue subcapsular. La siguiente localización más frecuentemente encontrada fue la combinada (parenquimatosa y subcapsular), en un 26.9% (14) de los ganglios analizados. La localización parenquimatosa de la micrometástasis se encontró en el 9.6% (n=5) de los ganglios. La

afectación total de la metástasis en el ganglio la encontramos en un 17.3% (9) de los ganglios centinelas positivos estudiados.

Figura 12. Descripción de la localización de las metástasis en el ganglio centinela.

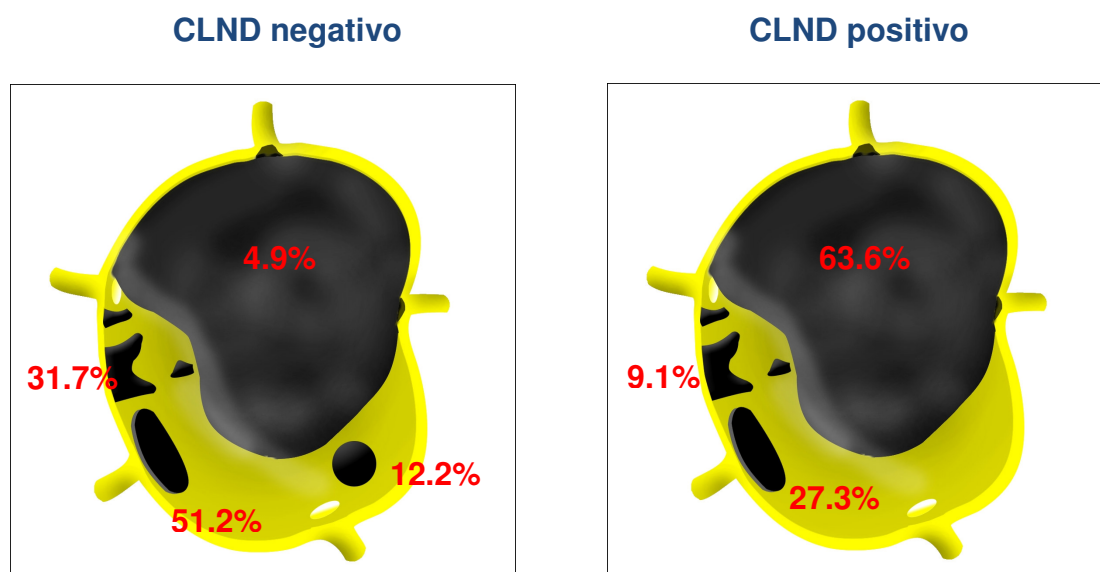


La localización de las metástasis en el GC en los pacientes con vaciamiento complementario negativo se distribuyó de la siguiente manera: la localización más frecuente fue la subcapsular, encontrándose en un 51.2% de

las veces, seguida de la mixta o combinada, en un 31.7%. La localización parenquimatosa se observó en un 12.2% de los ganglios y sólo en un 4.9% de vaciamiento ganglionar sin evidencia de enfermedad, la localización de la metástasis en el ganglio centinela había sido completa.

En los casos en los que encontramos metástasis en el vaciamiento ganglionar, la localización de la metástasis más frecuentemente observada fue cuando ésta afectaba a la práctica totalidad del ganglio (63.6%), seguida de la subcapsular, en un 27.3% de las ocasiones y de la combinada en un 9.1%. No se encontraron metástasis en localización parenquimatosa.

Figura 13. Distribución de las metástasis en función del resultado del estado de los ganglios no centinelas.



Respecto al análisis de cada localización de manera individualizada, vemos que en el 12.5% de los ganglios en los que la metástasis se presentaba en la localización subcapsular, encontramos metástasis en el ganglio no centinela en el posterior vaciamiento. Lo mismo sucedió con el 7.1% de los casos en los que la localización metastásica era combinada. El porcentaje más elevado de positividad en la linfadenectomía lo vemos cuando la metástasis afectada a la práctica totalidad del ganglio (77.8%). Como vimos en la figura mostrada anteriormente (Figura 13), no se halló ningún ganglio no centinela (GNC) positivo en el vaciamiento ganglionar complementario en los casos en los que la localización de la metástasis en el ganglio fue parenquimatosa. Estos resultados tuvieron significado estadísticamente significativo ($p=0.004$).

Hemos analizado la estimación de riesgo de presentar ganglios afectados en la linfadenectomía en función de la localización de la metástasis. Se ha observado en los casos en los que la metástasis se encuentra en la región subcapsular del ganglio que existe menor riesgo de metástasis en los GNC cuando la micrometástasis se encuentra en esta localización, $OR=0.35$ ($0.08 - 1.54$ IC 95%), aunque este dato no es estadísticamente significativo. Lo mismo sucede en los casos en los que la localización es combinada, $OR=0.21$ ($0.02 - 1.86$ IC 95%). No obstante, si encontramos significado estadísticamente significativo en los casos en los que la metástasis se limitaba al parénquimas ganglionar, $OR=0.76$ ($0.65 - 0.89$ IC 95%). Como es lógico pensar, el riesgo de tener enfermedad en la linfadenectomía es mayor en los casos en los que la metástasis ocupe casi todo o todo el ganglio centinela, $OR=34.125$ ($5.215 - 223.280$ IC 95%).

Tabla X.- Localización de la micrometástasis del ganglio centinela.

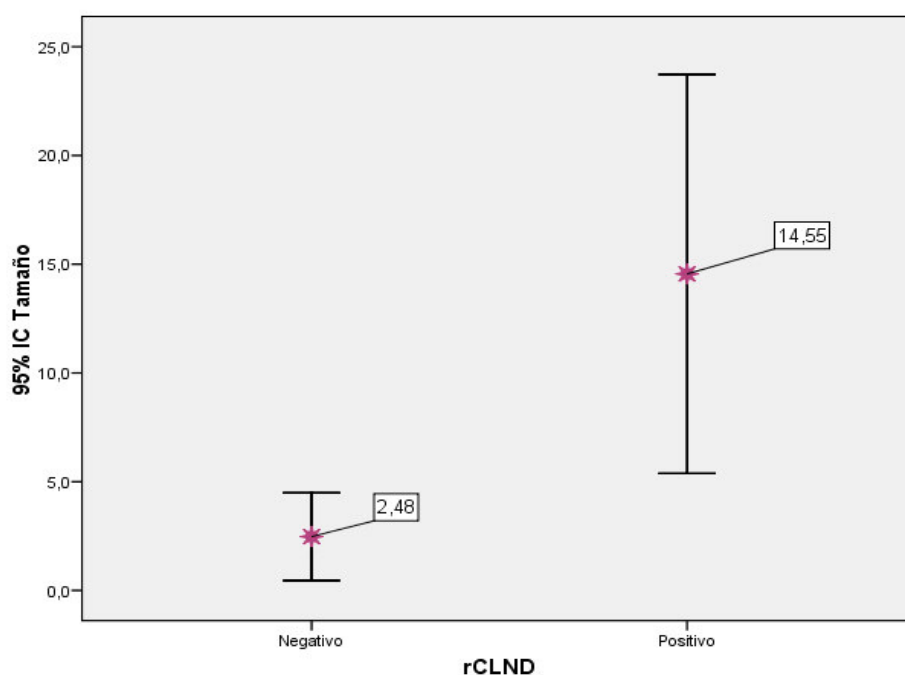
Variables	CLND				Total	OR (IC 95%)
	Positivo		Negativo			
	n	%	n	%		
Localización Subcapsular	3	12,5	21	87,5	24	0,35 (0,08-1,54)
Localización Parenquimatosa	0	0	5	100	5	0,76 (0,65-0,89)
Localización Combinada	1	7,1	13	92,4	14	0,21 (0,02-1,86)
Localización Completa	7	77,8	2	22,2	9	34,1 (5,21-223,2)
Total	11	21,2	41	78,8	52	

A continuación vamos a exponer los resultados del análisis del tamaño de la micrometástasis en el ganglio centinela. Las primeras publicaciones que tomaron en cuenta este dato en el análisis morfométrico de la metástasis en el ganglio centinela tomaron como referencia del tamaño en 2 mm. Por ello vamos a analizar nosotros también este dato. Respecto al tamaño de la metástasis en el ganglio, hemos visto que la presencia de metástasis mayores o iguales a 2 mm en el ganglio centinela tiene más probabilidad de tener ganglios no centinelas positivos, OR= 4.77 (1.16 – 19.53 IC 95%).

Atendiendo a las nuevas tendencias, hemos estudiado también el tamaño de la metástasis en el ganglio clasificándolas en tres grupos según los criterios de Rotterdam. El 11.5% de los ganglios centinelas positivos se definieron como submicrometástasis al tener un tamaño menor de 0.1 mm. El 38.5% de los ganglios presentaban metástasis de tamaño comprendido entre 0.1 y 1 mm y la mayoría, el 50%, tenían metástasis mayores a 1 mm.

En los casos en los que no se obtuvo más ganglios afectados en el vaciamiento complementario, la media del tamaño de micrometástasis en los ganglios centinelas positivo analizado fue de 2.48 mm (0.45 – 4.49 IC 95%). Los que tuvieron metástasis en la linfadenectomía presentaron un tamaño medio de 14.55 mm (5.38 – 23.71 IC 95%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Figura 14. Media del tamaño de la micrometástasis en el ganglio centinela en pacientes con CLND positivo y CLND negativo.



En los ganglios en los que el tamaño de la metástasis era menor de 0.18 mm, no se halló ningún ganglio positivo en el vaciamiento complementario. En la análisis estadístico, se obtuvo, con resultado estadísticamente significativo, que la probabilidad de encontrar metástasis en los ganglios no centinelas, en

los casos en los que los que hallemos submicrometástasis en el ganglio centinela (< 0.1 mm) es baja ($OR=0.76$ ($0.64 - 0.89$ IC 95%)).

Se observó también que a medida que aumentaba 1 mm el tamaño de la metástasis en el ganglio, el riesgo de encontrar metástasis en el vaciamiento aumentaba en un $OR= 1.12$ ($1.03 - 1.2$ IC 95%)

En los casos en los que la metástasis en el ganglio se encontraba entre 0.1 y 1 mm de tamaño, el 20% tuvieron ganglio no centinela positivo. Cuando el tamaño fue mayor de 1 mm, el 26.9% presentó enfermedad en el vaciamiento ganglionar ($OR=2.02$ ($0,51 - 8$ IC 95%)).

Tabla XI.- Tamaño de la micrometástasis del ganglio centinela según clasificación de Rotterdam.

Variables	CLND				Total	OR (IC 95%)
	Positivo		Negativo			
	n	%	n	%		
Inferior a 0,1mm	0	0	6	100	6	0,76 (0,64-0,89)
Entre 0,1 - 1mm	4	20	16	80	20	0,89 (0,22-3,54)
Mayor a 1mm	7	26,9	19	73,1	26	2.02 (0,51 – 8)
Total	11	21.2	41	41.8	52	

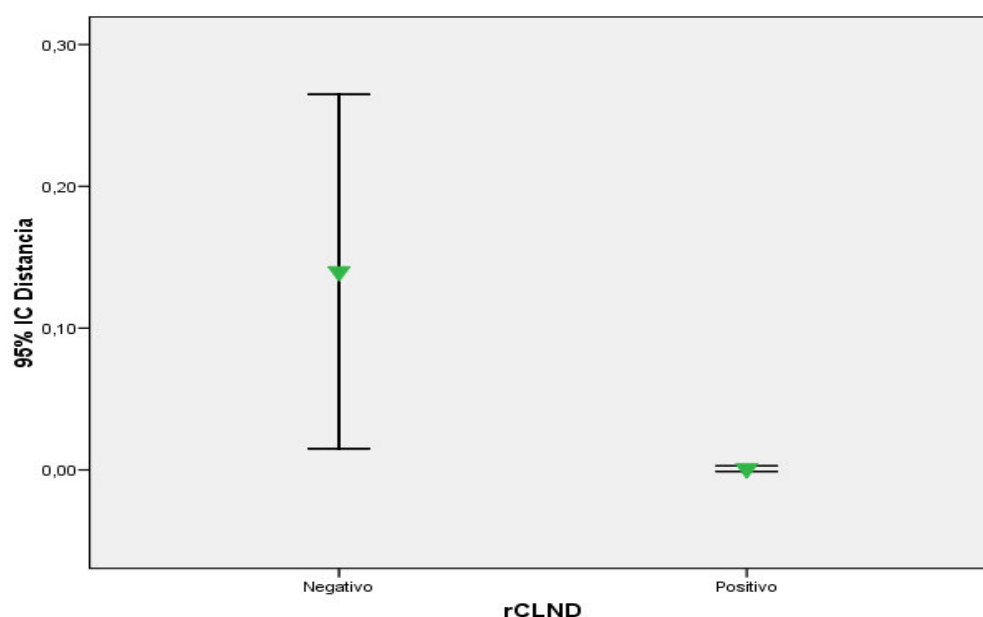
Vamos a exponer ahora los resultados obtenidos al analizar el grado de penetración de la metástasis desde la cápsula ganglionar, según la nueva clasificación de Starz. Consideramos SI: cuando la distancia es menor de 0.3mm, SII: cuando la distancia de penetración se encuentra entre 0.3 mm y 1mm y SIII: si la profundidad es mayor a 1 mm. En el 90.4% de los casos la

metástasis se encontraba a una distancia inferior a 0.3 mm de la cápsula ganglionar.

En los casos de micrometástasis en estadio SI (<0.3 mm), $n=47$, en el 76.6% ($n=36$) de los ganglios centinelas positivos la metástasis se limitó a dicho ganglio y el 23.4% ($n=11$) presentó ganglios no centinelas positivos en el vaciamiento ganglionar. En los casos en estadio SII (0.3-1 mm), $n=2$, ninguno de los ganglios centinelas positivos obtuvieron metástasis en la linfadenectomía. En el estadio SIII (>1 mm), $n=3$, en ningún caso la metástasis afectó a algún ganglio aparte del centinela.

La media de profundidad medida en mm en las metástasis de los pacientes con CLND positiva fue de 0.0009 (0.001 - 0.002 IC 95%) mientras que en los casos de CLND negativa la media fue de 0.13 (0.14 – 0.26 IC 95%).

Figura 15. Media de distancia de la metástasis respecto a la cápsula ganglionar en ambos grupos en función del estado del CLND.



5.5. NSNS Score

El último análisis de resultados que vamos a exponer son los obtenidos tras someter a todos los pacientes con ganglio centinela positivo de nuestra serie a nuestro score. Con ello queremos determinar qué pacientes presentarían un riesgo bajo de presentar metástasis en el vaciamiento complementario y, por lo tanto, a priori, podría haberse evitado la intervención quirúrgica.

En nuestra serie de 155 pacientes, 38 tuvieron resultado positivo en la biopsia selectiva del ganglio centinela. En todos ellos, salvo en un caso que aportó el informe de otro centro sin muestra para poder valorar las características microanatómicas de la metástasis en el ganglio centinela, se estudiaron los datos requeridos para llevar a cabo nuestro sistema de estimación de riesgo.

En estos 37 pacientes se realizó el score. La puntuación mínima posible de la prueba era 0 y la máxima 13 (Tabla XII). En ningún caso se halló una puntuación inferior a 2 ni superior a 11. En un caso (2.7%) la puntuación fue de 2. En 3 pacientes (8.1%) el score fue 3, en un 13.5% fue 4. La mayoría de los pacientes presentaron un valor comprendido entre 5 y 6 (21.6% y 18.9%, respectivamente). El 27% de los pacientes presentaron una puntuación comprendida entre 7 y 9 y con valores de 10 y 11 se encontraron 3 pacientes (8.1%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p=0.002$).

Tabla XII.- Distribución del NSNS Score en la serie de CLND.

Puntuaciones	CLND				Total
	Positivo		Negativo		
	n	%	N	%	
2	0	0	1	100	1 (2.7%)
3	0	0	3	100	3 (8.1%)
4	0	0	5	100	5 (13.5%)
5	1	12.5	7	87.5	8 (21.6%)
6	1	14.3	6	85.7	7 (18.9%)
7	2	50	2	50	4 (10.8%)
8	1	20	4	80	5 (13.5%)
9	0	0	1	100	1 (2.7%)
10	2	100	0	0	2 (5.4%)
11	1	100	0	0	1 (2.7%)
Total	8	21.6	29	78.4	37 (100%)

Como vemos en la tabla XII mostrada previamente, no se hallaron casos de linfadenectomía positiva en los pacientes que obtuvieron un score de 4 o menos. Es por eso que establecemos como riesgo bajo de encontrar metástasis en el vaciamiento ganglionar, los pacientes que presenten valores inferiores a esa puntuación. De la misma manera, todos los pacientes con un score de 10 o mayor presentaron metástasis en la linfadenectomía. Con una

puntuación de 8 sólo hallamos un paciente con metástasis posterior y con uno de 9 no encontramos enfermedad en el único paciente con este valor. No obstante, la presencia de las características para poseer estas puntuaciones están fuertemente relacionadas con un riesgo alto CLND positiva, por lo que establecemos este límite como valor a partir del cual consideramos como riesgo alto la posibilidad de encontrar metástasis en el ganglio no centinela.

En la siguiente tabla vamos a clasificar nuestra serie en intervalos de riesgos.

Tabla XIII. Intervalos de riesgo según NSNS Score.

Intervalos de riesgo	CLND				Total
	Positivo		Negativo		
	n	%	N	%	
BAJO (0-4)	0	0	9	100	9 (24.3%)
INTERMEDIO (5-7)	4	21.1	15	78.9	19 (51.4%)
ALTO (8-13)	4	44.4	5	55.6	9 (24.3%)
Total	8	21.8	29	78.4	37 (100%)

Un 24.3% de los pacientes sometidos a linfadenectomía complementaria presentaron un riesgo bajo (NSNS inferior o igual a 4). Estos pacientes (n=9) podrían haberse beneficiado de la no realización de la linfadenectomía complementaria debido al bajo riesgo de presentar metástasis en los ganglios no centinelas.

En los casos de los pacientes clasificados con riesgo intermedio (51.4%) y riesgo alto (24.3%) se hubiese seguido indicando la linfadenectomía complementaria tras el resultado positivo del estudio del ganglio centinela.

DISCUSIÓN



El balandrito. Sorolla. Museo Sorolla.

6. DISCUSIÓN

Nuestro estudio confirma los resultados de publicaciones previas basadas en el análisis del ganglio centinela en el melanoma en relación al porcentaje de ganglios con resultados positivos tras la técnica (24.51%) y a la probabilidad de obtener un ganglio no centinela positivo en la linfadenectomía (21.05%).^{55 58 60 109 110}

Nuestra serie, constituida por el número total de pacientes a los que se les realizó BSGC entre 2004 y 2011, fue de 155. La edad media de los pacientes de nuestro estudio fue 56.2 ± 16 años, casi idéntica a las recogidas en otros estudios.^{109 111} En el MSLT-1 la media de edad en el grupo de pacientes a los que se realizó BSGC fue de 51.7 ± 13.8 años, muy similar a la nuestra.⁶⁷ En nuestra serie existe un ligero predominio femenino (51.6% eran mujeres y el 48.4% eran hombres), situación que coincide con otras publicaciones europeas,^{109 112 113} pero no así con las mostradas en la literatura americana donde existe una mayor proporción de pacientes masculinos.^{62 114 115} Este dato puede explicarse por las condiciones climáticas existentes en nuestra isla que favorecen la fotoexposición en las mujeres, tanto debido a las vestimentas como por la cultura de exposición solar en playas, fenómeno viable casi durante todo el año.

Más de la mitad de los casos (67%) de melanoma recogidos en nuestra serie se encontraban localizados en tronco y miembros inferiores (39.74% y 26.9% respectivamente), dato que coincide con las últimas publicaciones.^{109 110}

¹¹⁶ Los resultados recogidos en el estudio de Arranz-Sánchez en la población madrileña en 2009 ¹¹⁷ son muy similares a los nuestros con un 39.1% de localización en tronco y un 22% en miembro inferior. No coincide, sin embargo en la distribución de las otras localizaciones, ya que ellos presentan predominio de la región de cabeza y cuello (17.8%) sobre la extremidad superior (10.7%). En nuestra serie el 15.4% de los melanomas se localizaba en la extremidad superior y el 10.3% en cabeza y cuello. Nuestros datos referidos a la localización acral (7.7%) si coincide con los hallados en el estudio madrileño (10.5 %) y con otras revisiones. ^{109 110 118}

En el MLST-I ⁶⁷, la localización principal fueron las extremidades, si bien no separaba entre superiores e inferiores (45.6%), seguido del tronco (38.2%), cabeza y cuello (16.2%). En este estudio no diferencia la localización acral, igual que en otras investigaciones. ^{62 111 119 120}

La media del índice de Breslow de nuestro estudio fue de 2.34 mm, casi idéntica a otro estudio español publicado recientemente (2.22 mm) en el que se realiza seguimiento de pacientes con melanoma prácticamente durante los mismos años que el nuestro. ¹¹⁰ El estudio francés publicado en 2012 también registró medias de melanomas con Breslow intermedios (1.8 mm). ^{109 111 120}

La BSGC fue positiva en 38 pacientes (24.51% de los casos), ligeramente superior a la recogida en la literatura actual en la que se recogen datos entre el 14-20%. ^{67 111 120} En el estudio del John Wayne Cancer Institute (JWCI), que recogió los datos de los pacientes sometidos a BSGC durante

1990-2002 (1599 pacientes), el 19.5% de los pacientes tuvieron resultado positivo de la biopsia.⁹⁴

En el estudio del Hospital de Cruces¹¹⁰ el resultado positivo fue en apenas un 12.5% y en el 70% de las veces que se realizó la técnica se extrajeron más de un ganglio en la biopsia, dato que se asemeja al hallado en nuestro estudio donde en un 74.2 % de los casos fue analizado más de un ganglio centinela.

No se encontraron diferencias respecto a la edad y el sexo entre los pacientes que tuvieron resultado positivo de la biopsia y en los que resultó negativa, al igual que ocurre en las últimas publicaciones.^{102 109 110}

Respecto a la relación del estado del ganglio centinela y la localización del melanoma primario, en nuestro estudio no se encontraron resultados estadísticamente significativos. No obstante, en los casos de melanomas localizados en regiones acras obtenemos un OR de 2.4 (0.7 – 8 IC 95%) y en los localizados en cabeza-cuello un OR de 2 (0.67 – 6 IC 95%). Este dato difiere de lo encontrado en numerosas publicaciones donde son los melanomas localizados en tronco los que presentan más probabilidad de tener biopsia positiva.^{68 102 109 111 119}

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la media de Breslow entre los pacientes con resultado positivo y negativo de la BSGC. Para los pacientes con metástasis en el ganglio centinela la media del espesor fue de 3.7 mm, muy superior al encontrado en otras publicaciones.⁶⁸

^{102 121 122 123}

En el caso de los pacientes que presentaron BSGC negativa la media del Breslow encontrada fue bastante menor, 1.89 mm, también superior a otras revisiones.^{102 109}

Se ha visto que con el paso de los años, a medida que mejora el screening de los melanomas estos valores de Breslow han ido disminuyendo, asemejándose a los de otras series.

En lo que respecta a la linfadenectomía tras BSGC positiva, en nuestro estudio, el resultado positivo del estado de los ganglios no centinelas de los pacientes sometidos a linfadenectomía corresponde a un 21.05%, dentro del rango de 8 - 33% encontrado en la literatura.

Como vimos anteriormente en los resultados, en nuestra serie no se hallaron ganglios patológicos en la disección en los melanomas primarios localizados en cabeza-cuello. Estos datos en nuestra serie no tuvieron diferencia estadísticamente significativa. No obstante, en otras publicaciones, ya se han recogido datos respecto a la baja prevalencia de ganglios positivos adicionales en los casos de melanoma primario ubicado en esta localización. Lee, en 2003 sólo encuentra metástasis en el vaciamiento en el 8.7% de los pacientes con ganglio centinela positivo y melanomas de cabeza y cuello.¹²⁴ En 2010, Smith¹¹⁴ estudió si la linfadenectomía se asociaba a una mejoría en la supervivencia en los casos de pacientes con melanoma en cabeza y cuello y ganglio centinela positivo. Para ello examinó los pacientes que fueron sometidos exclusivamente a BSGC y los comparó con los que recibieron el tratamiento completo de BSGC y CLND. Los resultados que obtuvo fue que la

linfadenectomía en melanomas de cabeza y cuello se asocia a una mejora en la supervivencia en un subgrupo de pacientes con edades menor de 60 años, con melanomas no ulcerados y menores o iguales a 2 mm de espesor. Cuando se realiza BSGC sola, la CLND no mejoró la supervivencia en pacientes mayores de 60 años, con melanomas ulcerados o mayores de 2 mm de Breslow.

En nuestra serie, el 50% de los pacientes con melanoma de cabeza y cuello y ganglio centinela positivo tuvieron un índice de Breslow mayor de 2mm. De estos el 50% eran pacientes de menos de 50 años y no presentaban melanomas ulcerados.

Como vemos, todavía no existe un consenso claro respecto a los criterios que garanticen un plan terapéutico fiable. Lo que si es cuestionable es que la baja prevalencia de ganglios no centinelas positivos sugiere que cuando existe metástasis microscópica en los sistemas ganglionares de cabeza y cuello, la mayoría de las veces la metástasis se encuentra confinada al ganglio centinela. Como la mayoría de los ganglios no centinelas son negativos, se podría valorar que la BSGC podría ser el único tratamiento de la enfermedad regional para un subgrupo de pacientes con melanomas en estadios precoces localizados en cabeza y cuello para los que la linfadenectomía no sería necesaria.

Hoy en día las investigaciones van dirigidas a estudiar cuáles son los factores predictivos de la aparición de ganglios no centinelas positivos. Se han realizados mucho esfuerzos en predecir la aparición de metástasis en el

ganglio no centinela en la linfadenectomía complementaria tras ganglio centinela positivo.¹²⁵ Estos intentos se han basado en datos demográficos, características del tumor primario y de los pacientes portadores del melanoma.

Los factores más fuertemente asociado a la CLND positiva, según las publicaciones, son el espesor de Breslow,^{94 95 96 126 127 128 129} las características de la micrometástasis en el ganglio^{95 96 101} y el número de ganglios centinelas positivos.^{101 130}

El análisis comparativo de cada una de a estas características entre nuestros resultados y otras series publicadas, nos muestra, que respecto al índice de Breslow, como vimos en el análisis de los resultados, en nuestro estudio no encontramos, en el vaciamiento ganglionar, ningún ganglio no centinela positivo en los casos de melanomas primarios menores de 1.63 mm de espesor. Para algunos autores, el vaciamiento complementario en caso de ganglios centinelas positivos no sería necesario, debido al bajo riesgo de encontrar otros ganglios positivos en el caso de índices de Breslow bajos. Joseph hace más de 10 años ya planteó la posibilidad de evitar realizar linfadenectomía en pacientes con melanomas con un Breslow inferior a 1.5 mm.⁹⁰ Haddad sugirió un año más tarde que el vaciamiento pudiese omitirse en casos de pacientes con BSGC positiva y espesor de Breslow inferior a 2.8mm.⁹¹ Wagner, en el 2000 encontró asociación también con espesores mayores de 2.86 mm y ganglios no centinelas positivos.¹³¹ Gershenwald, en 2002, publicó que el Breslow mayor de 2 mm y la carga tumoral mayor de 2mm² son factores independientes de metástasis en los ganglios no centinelas.⁹³ A la misma conclusión predictiva respecto al Breslow llegó el

estudio de Lee en el John Wayne Cancer Institute, publicado en 2004 ⁹⁴, encontrando asociación entre el Breslow mayor de 3 mm y la aparición de GNC positivos. McMasters, sin embargo, en ese mismo año, no encontró ningún factor que se relacionara con la ausencia de metástasis en los ganglios no centinelas, añadiendo controversia y discusión a esta asociación. ⁹² Todavía es imposible establecer un límite en mm que confirme al espesor de Breslow como factor predictivo de la aparición de metástasis en el vaciamiento ganglionar.

Dewar, en 2004, estudió la localización microanatómica de la metástasis en el ganglio centinela como predictor de la posible afectación de los ganglios no centinelas. Según su estudio, en pacientes que presentan metástasis ganglionares exclusivamente subcapsulares, sería posible obviar la CLND, ya que no halló metástasis en el vaciamiento en los casos que el depósito se localizaba, únicamente, en esta zona. ⁹⁸ Según el último metaanálisis publicado en junio de 2013 ¹⁰⁴ la localización subcapsular de la metástasis en el ganglio centinela se asocia a bajo riesgo de metástasis en el ganglio no centinela (GNC) (OR=0.51 (0.38 – 0.67 IC 95%). En nuestro caso, de los 52 ganglios analizados, 24 presentaron metástasis subcapsulares y en sólo 3 casos de estos (12.5%) se hallaron ganglios patológicos en la linfadenectomía posterior. En el análisis del riesgo relativo de encontrar metástasis en el GNC, si bien no resultó estadísticamente significativo, si se obtuvo un resultado protector, favorecedor de no hallar metástasis oculta el vaciamiento ganglionar OR=0.35 (0.08 – 1.54 IC 95%).

Respecto al tamaño de la metástasis en el ganglio, se considera que cuanto mayor sea la carga tumoral en el ganglio ^{132 133} y el número de ganglios invadidos ¹³⁴ más probabilidad hay de encontrar ganglios afectados en la disección ganglionar.

Starz en 2001 añadió que la masa tumoral mayor de 2 mm en el ganglio centinela y la infiltración de la cápsula son factores de mal pronóstico. ⁹⁸ En nuestro caso el 11.8% de los ganglios de menos de 2 mm de diámetro máximo presentaron metástasis en el CLND y, en cambio, en el 61.1% de los ganglios con carga tumoral mayor de 2 mm la linfadenectomía posterior fue negativa. No obstante, también encontramos que el fenómeno de poseer en el ganglio metástasis mayores de 2 mm confiere más riesgo de encontrar ganglios afectados en el vaciamiento ganglionar OR= 4.77 (1.16 – 19.53 IC 95%). Carlson en su estudio en 2003, ¹³⁵ sugiere que el tamaño de la micrometástasis en el ganglio es un factor predictivo de metástasis en el resto de los ganglios.

Govindarajan en 2007 ¹³⁶ publicó un estudio retrospectivo valorando los datos microanatómicos de la metástasis del ganglio centinela como base para la predicción de metástasis en los GNC o la presencia de enfermedad recurrente. Según sus datos, el tamaño del mayor foco de metástasis es un factor predictivo de la aparición de GNC metastáticos. Asimismo, observan que cuando la carga tumoral en el GC es menor de 0.2 mm, no se encuentra otro ganglio invadido en la disección ganglionar posterior ni desarrollo de metástasis a lo largo de la evolución. Otro estudio anterior señala el límite en 0.1 mm. ⁹⁹ En nuestra revisión, 0.18 mm fue la menor carga tumoral encontrada en el ganglio

centinela en pacientes en los que, posteriormente, se halló metástasis en el GNC.

En el último metaanálisis publicado en Junio de 2013 ¹⁰⁴ se establece que un criterio de Rotterdam menor de 0.1 mm se asocia a bajo riesgo de metástasis en el GNC (OR=0.29 (0.17 – 0.50 IC 95%)). En nuestra serie encontramos también este dato asociado a una menor probabilidad de encontrar metástasis en el vaciamiento ganglionar (OR=0.76 (0.64 – 0.89 IC 95%)).

Algunos investigadores como Van Akkoi se han aventurado a concluir que las submicrometástasis podrían considerarse como ausencia de metástasis. Ellos proponen explicar la situación al paciente, no recomendar el vaciamiento y tomar una decisión conjunta. ⁹⁹ En su estudio multicéntrico publicado en 2008, estableció que la presencia de submicrometástasis inferiores a 0.1 mm tenían el mismo pronóstico que los pacientes con ganglio centinela negativo, por lo que podría evitarse realizar el vaciamiento ganglionar.

132

Van der Ploeg describe en su estudio en 2011 que los pacientes con metástasis de menos de 0.1 mm, especialmente los que se encuentran exclusivamente en el área subcapsular, pueden ser sometidos a la rutinaria CLND y tienen unos valores de supervivencia específica de enfermedad indistinguible de los pacientes con ganglio centinela negativo, especialmente cuando se localizan en el área subcapsular. ¹⁰³

Reeves, ideó en 2003,⁹⁶ un sistema basado en la extensión del tumor en el ganglio centinela y la ulceración de la lesión primaria. (SU). La puntuación se realizó asignando 1 punto para la ulceración del tumor y 1 punto para el tamaño tumoral del ganglio centinela mayor de 2 mm. Según su estudio, para pacientes con melanomas no ulcerados y menos de 2 mm de carga tumoral en el ganglio, la probabilidad de metástasis en los GNC es baja (en su serie es de 0).

La ulceración del tumor primario no fue descrita de forma rutinaria en todos los melanomas primarios de nuestra serie, por lo que no puede ser valorado como criterio en este estudio.

Starz en 2004¹³⁷ sugirió la clasificación S (distancia desde el margen interno de la cápsula hasta las células metastásicas. SI menos de 0.3 mm; SII, entre 0.3-1 mm y SIII, mayores de 1 mm) como una medida fácilmente realizable y predictora del estado de los GNC en los casos de encontrar pacientes con ganglios centinelas positivo. Según Younan, en 2010¹³⁸, en su estudio no se hallaron GNC positivos en el vaciamiento ganglionar en los pacientes clasificados en el estadio SI, siendo el 80% de los pacientes que presentaron GNC positivos clasificados en SIII. En nuestra serie, los resultados fueron diferentes a los encontrados en la bibliografía, estando la mayoría de los pacientes con GNC positivos, clasificados en el grupo SI (90.4%). Esta discordancia con el resto de las series puede ser debido a que en la mayoría de nuestros casos de linfadenectomía positiva la metástasis afectaba a la práctica totalidad del ganglio centinela.

El grupo de expertos en melanoma, EORTC, recomienda incluir en el estudio patológico de todos los ganglios centinelas positivos la localización microanatómica de la metástasis acorde con los criterios de Dewar y la carga tumoral de acuerdo a los criterios de Rotterdam para el diámetro máximo de la metástasis de mayor tamaño, expresada en un número absoluto.

En general, de acuerdo al protocolo de Cook en la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) cada ganglio centinela deberían cortarse en 12 secciones, más que en la mayoría de los protocolos recomendados.¹³⁹ Como es lógico, cuantas más secciones realicemos en el ganglio, mayor será la probabilidad de encontrar metástasis en el ganglio centinela. Además, la probabilidad de detección de submicrometástasis se incrementa.¹⁴⁰ Con cortes de más de 50 μm podríamos no detectar submicrometástasis inferiores a ese tamaño y tener pacientes con enfermedad más avanzada de la que previamente mostraban. Este tipo de cortes y secciones permitirían una tasa de detección de metástasis más elevada pero también supondría dedicar más tiempo al corte y análisis de esas secciones, con el consiguiente incremento del coste económico.¹⁴¹

Como el trabajo de los patólogos no se realiza de igual forma en todos los centros del mundo, los parámetros de la carga tumoral en el ganglio centinela tienen distinta relevancia en el pronóstico. En el protocolo del ganglio centinela para melanoma de nuestro hospital el ganglio se corta en secciones de 1 mm de espesor. En el laboratorio se realizan 3 secciones secuenciales por bloque a cuatro niveles diferentes (total doce secciones por bloque) de 4 μm de espesor y cada nivel dista del siguiente en 100 μm .

El consenso en el análisis patológico del ganglio centinela estableciendo protocolos es crucial para valorar de forma correcta el riesgo de encontrar GNC positivos y poder llevar a cabo una decisión clínica con rigor. Para poder ofrecer linfadenectomía de manera individualizada, deben tenerse en cuenta las características de la carga tumoral, tanto en la lesión primaria como en el ganglio, y las comorbilidades del paciente. Un estudio prospectivo del EORTC MG, el EORTC1208 o “Minitub” está en proceso de estudiar si en los pacientes con mínimas carga tumoral en el ganglio centinela podemos realizar seguimiento de manera segura en lugar de realizar linfadenectomía. Estos pacientes están definidos como aquellos con metástasis menores de 0.1 mm o menores de 0.4 mm de localización subcapsular. El MSLT-II, que también investiga si todos los pacientes con ganglio centinela positivo tendrían beneficios terapéuticos con el vaciamiento ganglionar, no recoge datos referentes a la carga tumoral en el ganglio. Ambos estudios están esperando aún por obtener unos resultados preliminares para abordar futuras decisiones en el manejo del melanoma.

Todavía resulta complicado saber si el control regional de los ganglios linfáticos es mejor que la linfadenectomía complementaria tras el hallazgo de algún ganglio centinela positivo. Según Wong ⁶² y su estudio retrospectivo comparando dos grupos de pacientes con ganglio centinela positivo procedente de diferentes hospitales, algunos de los cuales fueron sometidos a CLND adicional y otros a seguimiento, no se hallaron diferencias significativas en término de supervivencia. En otro estudio, ¹⁰⁹ las tasas de recidiva y mortalidad en pacientes con ganglio centinela positivo no se vieron influenciadas por los

resultados de la linfadenectomía, poniendo más en duda los beneficios de la cirugía complementaria.

Sin embargo otros autores proponen ser más cautelosos con este criterio y aguardar los resultados de estudios epidemiológicos a gran escala como el MSLT-II,¹⁴² que intenta identificar con mayor precisión qué pacientes se beneficiarían del vaciamiento ganglionar cuando el ganglio centinela es positivo.⁶³

Quizás la clave sería identificar un subgrupo de pacientes que presenten más probabilidad de albergar enfermedad ganglionar después de realizar la BSGC.

El modelo N-SNORE, propuesto recientemente por Murali y col,^{101 115} estratifica el riesgo de presentar ganglios no centinelas patológicos en pacientes con ganglios centinelas positivos. Aunque una puntuación predictiva como la N-SNORE ofrece información de diagnóstico precoz tanto para los médicos como los pacientes, el uso como un indicador para evitar la realización de una linfadenectomía debe ser validado antes de que pueda recomendarse para la aplicación clínica diaria. Además el segundo ensayo clínico multicéntrico MSLT-II demostrará si la linfadenectomía seguida de BSGC positiva mejora los resultados en comparación al control clínico y ecográfico regional realizando linfadenectomía terapéutica posterior sólo en los casos de metástasis ganglionar manifiesta.

Con el mismo propósito de identificar ese subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de presentar enfermedad ganglionar tras un resultado positivo en la BSGC, hemos creado un score, el NSNS. Nuestros resultados reflejan que un 24.3% de los pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar presentaron un riesgo bajo según nuestro sistema de indicación de riesgo. En estos pacientes se podría haber planteado la no realización de la cirugía ganglionar. Como sucede con otros sistemas de clasificación propuestos, el NSNS carece de relevancia en la aplicación clínica pero puede servir de herramienta útil para predecir el pronóstico del estado ganglionar y supervivencia del paciente en espera de los resultados de los ensayos clínicos que versan sobre la misma línea de investigación.¹⁴³

Como en todo procedimiento, podemos encontrarnos con resultado falsos positivos. A pesar de los problemas técnicos asociados, estos resultados pueden deberse a diferentes factores: la curva de aprendizaje de la técnica, la interrupción de la vía de drenaje linfática relacionada con la exéresis del tumor primario, el inadecuado análisis histológico y la diseminación hematológica.

CONCLUSIONES



Un baño en Asnières. Georges Seurat. 1884. National Gallery de Londres.

7. CONCLUSIONES

1.- El 24.51% de los pacientes del total de nuestra serie sometidos a BSGC tuvieron metástasis en el ganglio centinela.

2.- El 21.05% de los pacientes en los que se realizó vaciamiento ganglionar complementario por presentar BSGC positiva, presentaron metástasis ganglionar.

3.- No se encontraron ganglio no centinelas positivos en ningún caso de melanoma primario con índice de Breslow menores de 1.6 mm.

4.- En nuestra serie no se hallaron ganglios no centinelas patológicos en la disección ganglionar en los pacientes con melanomas primarios localizados en regiones de cabeza y cuello tras BSGC positiva.

5.- La localización subcapsular de la micrometástasis en el ganglio centinela se considera factor protector de la aparición de metástasis en los GNC.

6.- Un tamaño de la micrometástasis inferior a 0.1 mm en el ganglio centinela se asocia a un factor protector de la aparición de metástasis en los GNC.

7.- El diseño de un sistema de clasificación-Score para predecir el estado de los GNC puede servir de ayuda en el pronóstico y plan de tratamiento, tanto para el paciente como para el facultativo.

BIBLIOGRAFÍA



Bañista Sentada. Picasso. 1930. Musée Picasso. París (Francia)

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ Grange F. *Épidémiologie du mélanome cutané : données descriptives en France et en Europe* Ann. Dermatol. Venereol. 2005 ;132:975-982 .

² American Cancer Society. *What Are the Key Statistic About Melanoma? Detailed Guide: Skin Cancer- Melanoma.*

³ Meriño R, Martínez E, Marcos M. *Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo.* ANALES Sis San Navarra 2001; 24:167-172.

⁴ *Cancer incidente in five continents, Vol IX. IARC Scientific publications No. 160, Lyon. IARC, 2007.*

⁵ Cox N.H., Sirel J.M., MacKie R.M. *Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of head and neck* Br. J. Cancer 1996; 73 :940-944.

⁶ De Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. *Malignant melanoma.* Crit Rev Oncol Hematol 2003;47:35-63.

⁷ Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. *Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial.* Ann Surg. 1993;218:262-267; discussion 267-269.

⁸ Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, et al. *Melanoma.* J Natl Compr Canc Netw. 2009; 7:250-275.

⁹ Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. *Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma.* Cancer 1989;63:386-389.

10 Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:894-903.

11 Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg*. 2006;32:481-492.

12 Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bolognia JL. Cutaneous melanoma. Past, present an future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S65-69.

13 McCarthy JT. ABCDs of melanomas. *Cutis* 1995;56-313.

14 Mackie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *Br Med J* 1990;301:1005-1006.

15 Rigel DS, Friedman R, Kopf AW. Surgical margins for the removal of dysplastic nevi. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:745.

16 Sober A, Chiang T, Duvic M, Farmer E, Grichnik J, Halpern A, Ho V, Holloway V, Hood A, Johnson T, Lowery B. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:579-586.

¹⁷ Coit DG Andtbacka R, Bichakjian , CK, Carson III WE, Dilawari RA, DiMaio D, et al. NCCN. Practice guidelines in Oncology-v.2.2010.

¹⁸ Mackie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thompson D, et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer*. 2007;96:1772-1777.

¹⁹ Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L.A.G. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER

Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No 06-5767. Bethesda, MD 2006.

²⁰ Coelho S.G., Hearing V.J. UVA tanning is involved in the increased incidence of skin cancers in fair-skinned young women. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(1):57–63.

²¹ Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Möller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognosis factors. *Cancer.* 2004;101:2067-2078.

²² Travers RL, Sober AJ, Berwick M, Mihm MCJ, Barnhill RL, Duncan LM, et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol.* 1995;132:876-883.

²³ Molife R, Lorigan P, MacNeil S. Gender and survival in malignant tumours. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:201-209.

²⁴ Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerra D, Elder DE, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The pigmented lesions group. *Ann Int Med.* 1996; 125:369-375.

²⁵ Osborne JE, Hutchinson PE. Clinical correlates of Breslow thickness of malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2001;144:476-483.

²⁶ Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time course in the orderly pregression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2002;147:62-70.

²⁷ Murria CS, Stokon DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persist. *Br J Dermatol.* 2005;152:104-109.

- ²⁸ Tejera-Vaquerizo A, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, Herrera-Ceballos E. Thick melanoma: the problem continues. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:575-579.
- ²⁹ Chao C, Martin RC, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, Hagendoorn LJ, Stromberg AJ, McMasters KM. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:259-264.
- ³⁰ Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19 Suppl2:S71-87.
- ³¹ Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, Flotte TJ, Sober AJ, Mihm Jr MC, et al. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol*. 2005;23:6739-6746.
- ³² McKinnon JG, Qin Yu X, McCarthy WH, Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma. *Cancer* 2003;98:1223-1231.
- ³³ Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:449-458.
- ³⁴ Busam KJ. The prognostic importance of tumor mitotic rate for patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:360-361.
- ³⁵ Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:759-766.

- ³⁶ Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH. Cutaneous melanomas exhibiting unusual biologic behaviour. *World J Surg.* 1992;16:196-202.
- ³⁷ McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology.* 1983;7:673-680.
- ³⁸ Clark Jr WH, Elder DE, Guerry 4th D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor regression. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1893-1904.
- ³⁹ Bedrosian I, Faries MB, Guerry 4th D, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastases in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:251-252.
- ⁴⁰ Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:449-458.
- ⁴¹ Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J ClinOncol.* 2007;25:869-875.
- ⁴² Day CL, Harris TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg.* 1981;194:108-112.
- ⁴³ Rinderknecht M, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis. *J Cell Physiol.* 2008;216:347-354.
- ⁴⁴ Maíz D, Puig S, Franchi A, Malvehy J, Vidal-Sicart S, Gonzalez-Cao M, et al. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node

status in cutaneous melanoma: a case-control study. J Clin Pathol. 2006;59:166-173.

⁴⁵ Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mol Pathol. 2005;18:1232-1242.*

⁴⁶ Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognosis indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol. 2003;162:1951-1960.*

⁴⁷ Thorn M, Ponten F, Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *J Natl Cancer Ins. 1994;86:761-769.*

⁴⁸ Kazan-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Millar 3rd JR. Vascular involvement in the prognosis of primay cutaneous melanoma. *Arch Dermatol. 2001;137:1169-1173.*

⁴⁹ Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H. Melanoma with begin melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma RES. 2002;12:271-278.*

⁵⁰ Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm, N Engl J Med. 1988;318:1159-1162.

⁵¹ Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer. 2000;89:1495-1501.*

- ⁵² Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. *Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5cm for lesions measuring less than 2.1 mm thick). Cancer. 2003;97:1941-1946.*
- ⁵³ Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. *Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med. 2004;350:757-766.*
- ⁵⁴ Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. *Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Can J Surg. 2003; 4:419-426.*
- ⁵⁵ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-206.*
- ⁵⁶ Phan GQ, Messina LJ, Sondak VK, Zager JS. *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: Indications and rationale. Cancer control, 2009; 16:234-239.*
- ⁵⁷ Morton DL et al. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127:392-399.*
- ⁵⁸ Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. *Multiinstitutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999; 17:976-83.*
- ⁵⁹ Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. *Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol 2000; 7:87-97.*

⁶⁰ Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307–17.

⁶¹ Morton DL, Scheri RP, Balch CM. Can completion lymph node dissection be avoided for a positive sentinel node in melanoma? *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2437–9.

⁶² Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald J.E., Leong S.P., Reintgen D.S., et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:809–816.

⁶³ Complete lymph node dissection or observation in treating patients with localized melanoma and sentinel node metastasis who have undergone sentinel lymphadenectomy (MSLT-II). Available at: [http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00389571? order=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00389571?order=1). Accessed March 14, 2008.

⁶⁴ Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma *Cancer*. 1977 ; 39:456-466.

⁶⁵ Cabanas R.M. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes *Urol. Clin. North Am*. 1992 ; 19 :267-276.

⁶⁶ Van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuesta MA, Meijer S. Gamma probe guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg*. 1994; 81:1769-1770.

⁶⁷ Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005;242:302-311.

- ⁶⁸ Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999;230:453-463.
- ⁶⁹ Bichakjian, CK, Hallpern AC, Johnson TM, Hood AF, Grichnik JM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1032-1047.
- ⁷⁰ Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (≥ 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;7:160-165.
- ⁷¹ Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caracó C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36:1713-1742.
- ⁷² Veronesi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86:1-2.
- ⁷³ Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:651-656.
- ⁷⁴ Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph node. *Cancer.* 1999;86:617-627.
- ⁷⁵ Foster RS Jr. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5:79 -104.

- ⁷⁶ Mattila MM-T, Ruohola JK, Karpanen T, Jackson DG, Alitalo K, Harkonen PL. VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors. *Int J Cancer*. 2002;98:946-951.
- ⁷⁷ Nathanson SD. Insights into the mechanism of lymph node metastasis. *Cancer*. 2003;98:413-423.
- ⁷⁸ Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC, Chang AE, Yahanda AM, Moon J, Johnson TM. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:247-258.
- ⁷⁹ Thompson JF, Shaw HM. Should tumor mitotic rate and patient age, as well as tumor thickness, be used to select melanoma patients for sentinel node biopsy?. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:233-235.
- ⁸⁰ Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, Ming ME, Guerry D, Fraker DL, Czerniecki BJ, Spitz FR. Predictors of regional node disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:533-541.
- ⁸¹ Carlson GW. Age and the incidence of sentinel lymph node metastases in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:236-237.
- ⁸² McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastases in patient with melanoma. *Surgery*. 2011;130:151-156.
- ⁸³ Lowe JB, Hurst E, Moley JF, Cornelius LA. Sentinel lymph node biopsy in patient with thin melanoma. *Arch Dermatol*. 2003; 139:619-621.

- ⁸⁴ Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE. *Revise American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients.* *Ann Surg Oncol.* 2003; 10:569-574.
- ⁸⁵ Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JC, Maize JC, Baron PL. *Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status.* *Am J Surg.* 2001;181:8-11.
- ⁸⁶ Kaur C, Thomas RJ, Desai N, Green MA, Lovell D, Powell BW, Cook MG. *The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status.* *J Clin Pathol.* 2008; 61:297-300.
- ⁸⁷ Jonathan H. Lee, Richard Essner, Hitoie Torisu-Itakura, Leslie Wanek, Hejing Wang, Donald L. Morton. *Factors Predictive of Tumor-Positive Nonsentinel Lymph Nodes After Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Dissection for Melanoma.* *J Clin Oncol.* 2004;22:3677-3684.
- ⁸⁸ Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. *Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two steps prognostic indicator of survival.* *J Clin Oncol.* 2006; 24:4464-4471.
- ⁸⁹ Petrek J.A., Blackwood M.M. *Axillary dissection: current practice and technique.* *Curr. Probl. Surg.* 1995;32:259-321.
- ⁹⁰ Joseph E, Brobeil A, Glass F, et al: *Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes.* *Ann Surg Oncol.* 1998; 5:119-125.
- ⁹¹ Haddad FF, Stall A, Messina J, et al: *The progression of melanoma nodal metastasis is dependent on tumor thickness of the primary lesion.* *Ann Surg Oncol.* 1999; 6:144-149.

- ⁹² *McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al: Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. Ann Surg Oncol. 2002; 9(2):137-141.*
- ⁹³ *Gershenwald JE, Prieto VG, Ball G, et al: Sentinel lymph node (SLN) microscopic tumor burden predicts non-SLN involvement in melanoma patients undergoing therapeutic lymphadenectomy. Ann Surg Oncol . 2002;9:137-141.*
- ⁹⁴ *Lee J H, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H,. Morton D. L. Factors Predictive of Tumor-Positive Nonsentinel Lymph Nodes After Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Dissection for Melanoma. J Clin Oncol. 2004; 22:3677-3684.*
- ⁹⁵ *Satzger I, Völker B, Meier A, Kapp K, Gutzmer R. Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patient that predict involvement of non sentinel lymph nodes. An Surg Oncol. 2008;15:1723-1732.*
- ⁹⁶ *Reeves ME, Delgado R, Busam KJ, et al: Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. Ann Surg Oncol. 2003; 10:27-31.*
- ⁹⁷ *Rutkowski P, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Lymph node status and survival in cutaneous malignant melanoma. Sentinel lymph node biopsy impact. Eur J Surg Oncol. 2003;29:611-618.*
- ⁹⁸ *Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. Cancer. 2001; 91:2110–21.*
- ⁹⁹ *van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0,1mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negatives?. Ann Oncol. 2006; 17(10):1578-1585.*

¹⁰⁰ Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004; 22:3345-9.

¹⁰¹ Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-sentinel node risk score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2010; 28(29):4441-4449.

¹⁰² Meier A, Satzger I, Volker B, Kapp A, Gutzmen R. Comparison of classification system in melanoma sentinel lymph nodes. An analysis of 697 patients from a single center. *Cancer*. 2010; 116(13):3178-3188.

¹⁰³ van der Ploeg AP, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1; 29 (16):2206-2214.

¹⁰⁴ Nagajara V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.022>.

¹⁰⁵ Danino AM, Trost O, Trouilloud P, Malka G. Techniques chirurgicales des curages ganglionnaires inguinaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales- Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. 2000; 45-142-C.

¹⁰⁶ Breslow Alexander. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery*. 1970; 172(5): 902-908.

¹⁰⁷ Denoix PF. Enquete permanent dans les centres anticancereaux. *Bull Inst Nat Hyg*. 1946;1:70-75.

- ¹⁰⁸ Cadili A, McKinnon G, Wright F, et al. Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol*. 2010; 101(3):191-4.
- ¹⁰⁹ Biver-Dalle C, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Our 8-year clinical experience in a single French institute (2002-2009). *BMC Dermatology*. 2012;12:21.
- ¹¹⁰ Aguilar Barrón P, Mendieta Eckert M, Fernández Samaniego F, Pijoan Zubizarreta JI, Gardeazábal García J, Gabilondo Zubizarreta FJ. Descripción y seguimiento a largo plazo de 123 pacientes con melanoma y biopsia selectiva del ganglio centinela. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2013 -Vol. 39-Nº1.
- ¹¹¹ Billimoria KY, et al. Complete lymph node dissection for sentinel node-positive melanoma: assessment of practice patterns in the United States. *Ann of Surg Oncol*. 2008; 15(6):1566-1576.
- ¹¹² Serrano Falcón MM. Melanoma de cabeza y cuello. Tesis Doctoral. Granada. 2001.
- ¹¹³ De Vries M, Hoekstra H, Hoekstra-Weebers J. Quality of Life After Axillary or Groin Sentinel Lymph Node Biopsy, With or Without Completion Lymph Node Dissection, in Patients With Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:2840-2847.
- ¹¹⁴ Smith VA, Cunningham JE, Lentsch EJ. Completion node dissection in patients with sentinel node-positive melanoma of the head and neck. *Otor. Head and Neck Surgery*. 2010;146(4).591-597.

- ¹¹⁵ Wevers K, Murali R, Bastiaannet E, Scolyer R.A, Suurmeijer A.J, Thompson J.F, Hoekstra H.J. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity insentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.10.014>.
- ¹¹⁶ Testori A, et al. Clinical considerations on sentinel node biospy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,131 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2018-2027.
- ¹¹⁷ Arranz Sánchez DM et al. Características clínico patológicas de los melanomas cutáneos diagnosticados en un hospital terciario entre 1990 y 2004: comparación entre sexos, por grupos de edad y evolución a lo largo del tiempo. *Actas dermatosifiliogr.* 2009; 100:476-85.
- ¹¹⁸ Cadili A, Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastases in melanoma. *Can J Surg.* 2010;53(1):32-36.
- ¹¹⁹ Ellis ME, Weerasinghe R, Corless CL, Vetto JT. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *The American Journal of Surgery.* 2010; 199:663-668.
- ¹²⁰ Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, Busam, KJ, Brady MS, Coit, DG. Outcome of Patients with a Positive Sentinel Lymph Node who do not Undergo Completion Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:514-520.
- ¹²¹ Cascinelli N, Belli F, Santinami M et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO MelanomaProgram experience. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7:469-74.
- ¹²² Brobeil A, Cruse CW, Messina JL, et al. Cost analysis of sentinel lymph node biopsy as an alternative to elective lymph node dissection in patients with malignant melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 1999; 8:435-445.

¹²³ *McMasters KM, Swetter SM. Current management of melanoma: benefits of surgical staging and adjuvant therapy. J Surg Oncol. 2003; 82:209-216.*

¹²⁴ *Lee L.Q.Pu, Karen E Wells, C. Wayne Cruse, A R Shons, D. s. Reintgen. Prevalence of additional positive lymph nodes in complete lymphadenectomy specimens after positive sentinel lymphadenectomy findings for early-stage melanoma of the head and neck. Plast Reconstr Surg. 2003; 112:43-49.*

¹²⁵ *Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Clin Exp Metastasis. 2012; 29(7):699-706.*

¹²⁶ *Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. J Clin Oncol. 2008 Sep 10; 26(26):4296-303.*

¹²⁷ *Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, Wang HJ, Elashoff R, Morton DL. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. Mod Pathol .2004 Jul; 17(7):747-55.*

¹²⁸ *Pearlman NW, McCarter MD, Frank M, et al. Size of sentinel node metastases predicts other nodal disease and survival in malignant melanoma. Am J Surg. 2006 Dec; 192(6):878-81.*

¹²⁹ *Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. J Am Coll Surg. 2005 Jul; 201(1):37-47.*

- ¹³⁰ Scolyer RA, Li LX, McCarthy SW, et al. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol*. 2004 Oct; 122(4):532-9.
- ¹³¹ Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer*. 2000; 89:453-462.
- ¹³² van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive centinela nodes. *Ann Surg*. 2008; 248(6):949-55.
- ¹³³ van Akkooi, A.C.J, Spatz A, Eggermont A.M.M, Mihm M, Cook M.G. Expert opinión in melanoma: The sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 2736-2742.
- ¹³⁴ Balch CM, et al. Final version of the American Joit Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001; 15;19(16):3635-48.
- ¹³⁵ Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, et al. The amount of metastatic melanoma in a sentinel node: Does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:575-581.
- ¹³⁶ Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:906-12.

¹³⁷ Starz H. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(3Suppl.):162S-168S.

¹³⁸ Younan R et al. Validation study of the S classification for melanoma patients with positive sentinel nodes: the Montreal experience. *Ann Surg Oncol* 2010. May;17(5):1414-21.

¹³⁹ Cook MG, Green MA, Anderson B, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol*. 2003; 200:314–319.

¹⁴⁰ Van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, et al. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. *Eur J Cancer*. 2010; 46(13):2414-21.

¹⁴¹ Murali R, Thompson JF, Scolyer RA. Location of melanoma metastases in sentinel lymph nodes: what are the implications for histologic processing of sentinel lymph nodes in routine practice? *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:127-129; author reply 129-131.

¹⁴² Scolyer RA, Murali R, Gershenwald JE, Cochran AJ, Thompson JF. Clinical relevance of melanoma micrometastases in sentinel nodes: too early to tell. *Ann Oncol*. 2007 Apr; 18(4):806-8.

¹⁴³ Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2012 Oct; 29(7):699-706.