



# Universidad Zaragoza

---

## **“Detección del GC en melanoma: ¿Predicen los factores de riesgo de melanoma la positividad de la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela?”**

---

“SN detection in melanoma: Do risk factors of melanoma predict the positivity of the Sentinel Lymph Node Biopsy?”

### **TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA**

**AUTORA: Belén Arjona Carpio**

**DIRECTORA: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Abós Olivares**

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.  
Curso académico 2017-2018.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a mi directora, M<sup>a</sup> Dolores Abós Olivares, por todo lo que me ha enseñado durante estos meses. Y sobre todo por su máxima implicación en este proyecto a base de innumerables horas de correcciones, su disponibilidad y la idealización de realizar las cosas bien hechas.

También quiero agradecer a María Calderón Calvente, siempre dispuesta a colaborar durante estos meses de recogida de datos e interpretación de los mismos. Gracias por haber empleado parte de tu tiempo en ayudarme en cuanto he necesitado porque me has sabido orientar de la mejor manera.

Y por supuesto, a todo el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Miguel Servet que me ha dejado colaborar en la realización de BSGC (el cuál ha sido el tema de mi trabajo), además de facilitarme documentos para la elaboración del TFG.

Continúo agradeciendo a toda mi familia: en especial mis padres y mi hermana. Han sido un apoyo constante, me lo han dado todo y siguen mimándome y apoyándome cada día. Gracias por motivarme a seguir hacia delante y lograr mis objetivos.

Finalmente, gracias a mis amigas y compañeras de facultad por aguantar mis agobios y dudas sobre el trabajo, y a Cristina Ureña por su colaboración en la traducción.

Han sido muchas horas de esfuerzo y de trabajo pero es realmente ahora cuando llega la recompensa, la gran satisfacción de esforzarte en lograr las metas propuestas.

# ÍNDICE:

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
ESTADIFICACIÓN AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC).....	10
BSGC .....	13
TRATAMIENTO DEL MELANOMA .....	14
HIPÓTESIS .....	15
OBJETIVOS: .....	15
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	15
DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA GAMMAGRÁFICA PARA LA REALIZACIÓN DE LA BSGC..	16
RECOGIDA DE DATOS .....	18
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>27</b>

ANEXO 1: Protocolo HUMS localización del Ganglio Centinela en melanoma.

ANEXO 2: Recogida de datos. Tabla Excel del estudio.

# “*Detección del GC en melanoma: ¿Predicen los factores de riesgo de melanoma la positividad de la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela?*”

Belén Arjona Carpio <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

---

## RESUMEN

### Objetivo

Analizar 40 peticiones realizadas al Servicio de Medicina Nuclear (SMN) del HUMS de Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) en Melanoma Cutáneo (MC) comprendidos entre julio 2016- diciembre 2017 y comprobar que la BSGC se ajusta a las indicaciones de la American Joint Committee on Cancer (7<sup>a</sup> edición), valorando la relación de las BSGC positivas con las características previas de malignidad del MC.

### Materiales y métodos

Se revisan 40 pacientes consecutivos estudiados por el Comité de Tumores de melanoma del HUMS a los que se les realizó BSGC en el SMN. La BSGC se realizó entre julio 2016 y diciembre 2017. Se analizaron: índice mitótico, ulceración, Breslow y patrón nodular, y su relación con el resultado postquirúrgico de la BSGC.

### Resultados

Todos los pacientes se ajustaban a las indicaciones señaladas en el documento de referencia, excepto tres que no cumplían los requisitos de grosor, índice mitótico, ulceración y/o Clark. 6 de 38 pacientes (excluidos dos tumores de células Merkel) tuvieron una BSGC positiva, siendo 5 de ellos derivados para linfadenectomía posterior. Un paciente quedó excluido por comorbilidades que la contraindicaban. En 6 de 6 pacientes con BSGC positiva el Breslow fue intermedio o grueso. 4 de 6 presentaban índice mitótico >3, breslow grueso, ulceración y patrón nodular.

La positividad del GC en nuestra muestra fue del 15'8% (6 de 38, excluidos los Merkel). En M de grosor fino, no hubo ningún paciente con afectación del GC (riesgo 0%). El riesgo de positividad de GC fue del 31% si el M estaba ulcerado y del 33% si M era nodular. El índice mitótico no tuvo significación en nuestro estudio.

## Conclusiones

En nuestra muestra, el grosor fino en melanoma predice la negatividad del GC (Riesgo 0%). La presencia de ulceración y patrón nodular elevan la probabilidad de GC positivo pero en menor cuantía que el grosor y la solicitud de BSGC se ajusta mayoritariamente a las indicaciones del documento de referencia.

## Palabras clave

“Melanoma”, “Guías de Práctica Clínica Melanoma”, “procedimientos en BSGC”, “tratamiento en melanoma”.

## ABSTRACT

### Objective

Analysis of 40 requests to the Nuclear Medicine Service (NMS) of the HUMS for Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) in Cutaneous Melanoma (CM) during the July 2016-December 2017 period and verification of the SLNB adjusting to the indications of the American Joint Committee on Cancer (7th edition), and valuation of the relationship between the positive SLNB and the malignancy previous characteristics.

### Materials and methods

40 consecutive SLNB patients, studied in the Tumor Committee, are reviewed and analyzed by the Nuclear Medicine Service. Those patients received SLNB between July 2016 and December 2017. We analyzed the results regarding: mitotic index, ulceration, Breslow and nodular histology, and its relationship with the post-surgical outcome of the BSGC.

### Results

All patients conformed to the indications presented in the reference document, except for three of them that did not meet the thickness, mitotic index, ulceration and/or Clark requirements. 6 out of 38 (excluded Merkel tumors) patients studied had a positive SLNB, 5 of them being referred for later lymphadenectomy. One patient was not made lymphadenectomy because he had a comorbidities that contraindicated it. Excluding the Merkel tumor patient, 6 out of 6 patients with positive SLNB had intermediate or thick Breslow. 4 out of 6 presented mitotic index > 3, thick Breslow, ulceration and nodular histology.

The positivity of GC in the group was 15.8% (6 out of 38, excluding Merkel). In melanomas of thin thickness, there was no patient with involvement of the SN (0% risk). The risk of positivity of GC was 31% if the melanoma was ulcerated and 33% if was nodular histology. The mitotic index wasn't significated in our study.

### Conclusions

The SLNB request is mostly adjusted to the indications of the reference document. In our sample, the thin thickness in melanoma predicts the negativity of the SN (0% risk). The presence of ulceration and nodular histology increases the likelihood of positive SN, but not as much as the thickness indications.

### Key words

“Melanoma”, “Melanoma practice guidelines”, “SLN procedures”, “treatment in melanoma”.

## INTRODUCCIÓN

Definimos el melanoma (M) como una neoplasia cutánea maligna de estirpe melanocítica con alta capacidad para producir metástasis linfáticas y hemáticas, ocasionalmente de forma precoz.

El M se origina por la transformación de los melanocitos, que son las células productoras de melanina responsables de la pigmentación y fotoprotección. La mayoría de los melanomas se localizan en piel y menos frecuente en el epitelio de las mucosas. Otras localizaciones son la retina y las leptomeninges, debido a que los melanocitos derivan de la cresta neural. Estos últimos suelen ser excepcionales.<sup>1</sup>

El melanoma puede aparecer tanto en piel sana sin lesión previa “de novo” como en ciertas lesiones precursoras ya existentes llamadas nevus.

Con respecto a la incidencia del M en las últimas décadas, ésta sigue aumentando de forma progresiva, sobre todo en las poblaciones de raza blanca. Sin embargo, las tasas de mortalidad se mantienen estable.

El aumento de la incidencia es debido a la mejoría de las técnicas de diagnóstico y al envejecimiento de la población. Además, hay factores externos, fundamentalmente la radiación solar, que son claramente determinantes. Por tanto, el diagnóstico precoz es esencial para la mejora del pronóstico de los pacientes.<sup>2</sup>

Es de vital importancia conocer los factores de riesgo etiopatogénicos para así poder explicar el mecanismo de producción de la enfermedad y poder prevenir su aparición.

Los factores de riesgo con mayor asociación a M son los antecedentes familiares, los nevus o lunares múltiples, la piel clara y la radiación ultravioleta (RUV).

La exposición solar es el factor de riesgo más importante asociado a la intensa RUV intermitente y a las quemaduras de sol severas (factor de mayor riesgo). La RUV produce cambios genéticos, inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), alteraciones en la función inmune cutánea y producción de factores de crecimiento.<sup>3</sup>

### **ABREVIATURAS**

**M:** Melanoma

**MC:** Melanoma Cutáneo

**GC:** Ganglio Centinela

**HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet

**SMN:** Servicio de Medicina Nuclear

**BSGC:** Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**EESS:** Extremidades Superiores

**EEII:** Extremidades Inferiores

El rasgo fenotípico de mayor relevancia es la presencia de nevos melanocíticos, tanto comunes como clínicamente atípicos (displásicos). Otras características fenotípicas a destacar serían: pelo rubio-pelirrojo, piel clara, pecas y la incapacidad para broncearse. <sup>4</sup>

Genéticamente se distinguen las siguientes mutaciones:

- *CDKN2A*: el gen de mayor relevancia en desarrollo de MC.
- *CDK4*: gen implicado en el desarrollo de MC y relacionado con la regulación de *CDKN2A*.
- *MC1R* gen de mediana-baja penetrancia.
- *Los oncogenes BRAF y el NRAS*: regulan la vía de señalización RAS/MAPK y median la respuesta celular por el factor de desarrollo.

Estos datos son esenciales en la historia familiar del paciente donde se debería reflejar un árbol genealógico con los casos de melanoma cuyo diagnóstico esté confirmado. <sup>5</sup>

Clásicamente se describen 4 formas clínico-patológicas de M en relación a su anatomía y evolución:

- *Melanoma de extensión superficial (MES)*: es la forma más frecuente en raza blanca. Suele aparecer en la 4ª o 5ª década de la vida. Su localización es más frecuente en las áreas corporales que se exponen al sol de manera ocasional, como la espalda en el varón y las piernas en la mujer. Durante las primeras fases el MES es puramente intraepidérmico; es el denominado melanoma “in situ”. La progresión del MES se manifiesta clínicamente con el desarrollo de un área nodular, generalmente asimétrico. Durante esta progresión se puede observar ulceración o sangrado de la lesión. <sup>1,4</sup>

- *Melanoma nodular (MN)*: es la segunda forma más habitual en raza blanca. Se trata de una variante muy agresiva, debido a que desde el inicio sólo presenta fase de crecimiento vertical. Es común en varones y en tronco. Se suele presentar como un nódulo sobrelevado o una lesión polipoide de crecimiento rápido (semanas o pocos meses). El sangrado y la ulceración son frecuentes, apareciendo de forma precoz. <sup>1,4</sup>

- *Léntigo maligno melanoma (LMM)*: representa el 5-10% de los melanomas en la raza blanca. Generalmente aparece en la 7ª u 8ª década de la vida. A diferencia de las dos variedades anteriores se relaciona especialmente con la exposición solar crónica, por lo que suele desarrollarse en las áreas fotoexpuestas (las mejillas, la frente o la sien). Comienza con una lesión en fase de melanoma in situ, que se prolonga durante años (lentigo maligno). En esta variedad los melanocitos atípicos tienden a invadir el epitelio folicular. Y después de este periodo invaden la dermis (melanoma invasor sobre lentigo maligno). <sup>1,4</sup>

- *Melanoma lentiginoso acral (MLA)*: constituye el 10% de todos los melanomas en la raza blanca, pero es el M más frecuente de la raza negra (50 % de todos los casos) y la oriental. También esta variedad es más frecuente entre sujetos de piel oscura no negros (hispanos). Suele afectar a personas de la 6ª década de la vida. Comienza siendo una

lesión macular mal delimitada, situada en las palmas de las manos o las plantas de los pies, que se corresponde con una proliferación lentiginosa de melanocitos. Posteriormente, la aparición de un nódulo en la lesión, que sangra y se ulcera, indica la fase de crecimiento vertical. Estas lesiones se diagnostican tarde porque son zonas (sobre todo las plantares) de difícil observación. Existe otra variedad de MLA que semiológicamente es diferente y es el M del lecho y de la matriz ungueal. Aparece como una banda pigmentada en la uña. Estas lesiones tienen que ser diferenciadas de las lesiones melanocíticas benignas de la uña (nevus melanocíticos) y de las lesiones pigmentadas no proliferativas que se dan con frecuencia en pacientes de razas oscuras de piel (pigmentación constitucional). El diagnóstico diferencial más importante hay que hacerlo con el hematoma subungueal postraumático. <sup>1,4</sup>

La exploración física de una lesión pigmentada que experimenta cambios constituye la base para el diagnóstico del M. Los principales signos clínicos del melanoma se resumen en la regla del ABCDE y en la regla del “patito feo” (cuando destaca una lesión claramente por ser diferente al resto de las lesiones melanocíticas presentes).

En cuanto a la *regla del ABCDE* se basa en:

- *A*: Asimetría de la lesión.
- *B*: Bordes irregulares (mal definidos).
- *C*: Color heterogéneo.
- *D*: Diámetro > 6 mm.
- *E*: Evolución en el tiempo.



**Figura 1. Melanoma Cutáneo (MC).**

La utilización del dermatoscopio también permite la evaluación de las neoformaciones oscuras, pigmentadas o acrómicas, lo que conlleva a una mejora del diagnóstico y seguimiento de los pacientes.<sup>6</sup>

Para la confirmación diagnóstica de M se debe incluir tanto el procedimiento de obtención de la muestra (biopsia excisional), como el examen anatomopatológico de toda la pieza en la que se valorarán los siguientes parámetros:

- Nivel de Breslow (espesor tumoral): se trata del grado de invasión tumoral, medido desde la parte más superficial hasta el punto más profundo de la invasión tumoral. Si existiese ulceración, mediríamos hasta la base de la úlcera salvo que el tumor profundice más. Las mediciones deben registrarse con una precisión de 0.1 mm debido a la imprecisión de las mismas, particularmente para tumores de >1 mm de grosor y la realidad de que el grosor del tumor puede variar en 0.1 mm o más entre las diferentes secciones del tejido histológico cortadas del mismo bloque del tejido de parafina del tumor. Es el factor pronóstico más importante y nos aporta el margen quirúrgico que requiere un paciente con M. Define la categoría T de la clasificación TNM y tiene valor para predecir metástasis en el GC. <sup>7,8</sup>

- Ulceración: resulta de la combinación del defecto del espesor epidérmico, cambios reactivos y adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante en ausencia de trauma o procedimiento quirúrgico previo. Es el segundo factor pronóstico más importante.<sup>7</sup>

- Índice mitótico (número de metástasis por mm<sup>2</sup>): es un indicador de proliferación celular. Fue un criterio de categoría T1 en la séptima edición AJCC y se incluyó como una variable dicotómica definida como < 1 mitosis/mm<sup>2</sup> versus ≥1 mitosis/mm<sup>2</sup> pero en la actual edición no está incluida como criterio de estadificación T1. A pesar de esto, el Panel de Expertos en M de la AJCC recomienda el registro de la tasa mitótica para todos los melanomas primarios. La tasa mitótica probablemente será un parámetro importante para la inclusión en el desarrollo futuro de modelos de pronóstico aplicables a pacientes individuales. Aunque no está incluido en los criterios de subcategoría T1, la actividad mitótica en los melanomas T1 también se ha asociado con un mayor riesgo de metástasis de GLC. <sup>8</sup>

- Nivel de Clark: es de utilidad en lesiones menores de 1 mm y si no existe índice mitótico en lesiones no ulceradas. Trata de medir la lesión y las capas de la dermis infiltradas por la neoplasia. Actualmente este parámetro ha sido sustituido por el índice mitótico.

- Estado del margen quirúrgico: distancia a los límites laterales y profundos.

- Satelitosis: identifica a pacientes que presentan un elevado riesgo para desarrollar enfermedad sistémica. Su presencia aproxima a un pronóstico similar a la etapa III (metástasis ganglionares). <sup>7</sup>

## Estadificación American Joint Committee on Cancer (AJCC)

En el estudio que estamos realizando, el seguimiento de pacientes se llevó a cabo durante el intervalo de tiempo de 2016 - 2017 momento en el que la edición vigente era la AJCC 7ª edición.

Por tanto, señalamos las indicaciones de BSGC de M en la 7ª edición de la AJCC:<sup>9</sup>

1. Grosor  $\geq 1$  mm y ganglios regionales negativos clínicamente con exploración física.
2. Grosor  $< 1$  mm que muestren características que aumenten la probabilidad de micrometástasis en los ganglios regionales (presencia de ulceración, índice mitótico  $> 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> y/o invasión del nivel IV/ V de Clark).
3. Lesiones melanocíticas de potencial metastásico desconocido.
4. Si grosor  $< 0.75$  mm: no se recomienda BSGC.

Con respecto a la estadificación de M se han producido cambios en la nueva actualización de la AJCC. Según la extensión tumoral y siguiendo los criterios de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edición en el momento del diagnóstico en la actualidad, la clasificación sería la siguiente:

**Melanoma localizado:** Los M en estadio I (bajo riesgo de desarrollar metástasis) y II (riesgo intermedio) comprenden aquellos pacientes que no presentan evidencia de metástasis regionales o a distancia, después de haber realizado la BSGC y pruebas complementarias que demuestren ausencia de las mismas. Las tasas de supervivencia a los 5-10 años en estadio I es de 99-94% y en el estadio II de 94-75%, según la nueva actualización de la AJCC. Los factores para MC localizados son el índice de Breslow y ulceración, en base a estos se dividen en subgrupos:

- *Estadio IA:* MC con espesor  $< 0.8$  mm sin ulceración (T1aN0M0) y ulcerados  $< 0.8$  o  $0.8-1$  mm con/sin ulceración (T1b N0M0).
- *Estadio IB:* MC con espesor  $> 1-2$  mm (T2) sin ulceración (T2aN0M0).
- *Estadio IIA:* MC T2 con ulceración (T2bN0M0) o MC T3 sin ulceración (T3aN0M0).
- *Estadio IIB:* MC T3 (espesor  $> 2-4$  mm) con ulceración (T3bN0M0) o MC T4 (espesor  $> 4$ mm) sin ulceración (T4aN0M0).
- *Estadio IIC:* MC T4 con ulceración (T4bN0M0).<sup>7,8</sup>

**Metástasis regional:** Los pacientes en estadio III presentan evidencia de enfermedad metastásica, ya sea en ganglios linfáticos regionales como en los sitios locoregionales no nodales, es decir, microsátélites, satélites y metástasis en tránsito. Para saber el estado ganglionar (N) se requiere del examen anatomopatológico de la cuenca nodal reseca quirúrgicamente, documentando el número de ganglios linfáticos examinados y la cantidad de los que contienen metástasis. La categoría N ahora comprende cuatro grupos

de etapas y estos grupos se basan en modelos multivariantes, incluidos los elementos de la categoría T (grosor y ulceración del tumor) y elementos de categoría N (cantidad de nodos implicados en tumores, satélites / in-transit /microsatélites):

- *Estadio IIIA*: pacientes con 1-3 ganglios linfáticos con metástasis “clínicamente oculta” N1a (un ganglio) o N2a (2-3 ganglios), cuyo M primario es T1a, T1b o T2a. Las tasas de supervivencia a 5-10 años en estos pacientes son alrededor del 93-88%.
- *Estadio IIIB*: presentan 1-3 ganglios linfáticos con metástasis “clínicamente detectadas” N1b (un ganglio) o N2b, cuyo MC es T1a/b- T2a o aquellos con 1 ganglio linfático “clínicamente oculto” (N1a) o N2a en T2b- T3a y por último pacientes con metástasis regional linfática pero sin metástasis ganglionares (N1c) en T1a/b-T2a. La supervivencia estimada de 5-10 años para estos pacientes son de 83% y 77%, respectivamente.
- *Estadio IIIC*: puede establecerse cuando el melanoma primario es T1a-T3a y N2c (pacientes con satelitos) o N3 (cuatro o más ganglios afectados por tumor o cualquier cantidad de metástasis en tránsito, satélite y/o microsatélites con 2 o más ganglios afectados por tumor, o cualquier cantidad de ganglios enmarañados o en tránsito, satelital y / o microsatélite metástasis), T3b-T4a con  $N \geq 1$  o T4b con N1a-N2c. Las tasas de supervivencia a 5-10 años en estadio III bajan a un 69% y 60%, respectivamente.
- *Estadio IIID*: Se trata de pacientes con un tumor primario grueso y ulcerado (T4b) y/o bien  $\geq 4$  ganglios regionales afectados por tumor (N3a o N3b) o  $\geq 2$  nódulos afectados por tumor y evidencia de metástasis de microsatélites, satélite o en tránsito (N3c). Con respecto a las tasas de supervivencia a 5-10 años, éstas descienden drásticamente situándose entre el 32% y el 24%.<sup>8</sup>

**Metástasis a distancia:** en estadio IV los pacientes con MC presentan metástasis a distancia en una o más localizaciones. El aumento de LDH sigue siendo un factor clínicamente significativo asociado a la respuesta y supervivencia en la era del tratamiento contemporáneo de las terapias dirigidas e inmunológicas. Los sitios anatómicos de metástasis se utilizan para designar las subcategorías M:

- M1a: son los pacientes con metástasis a distancia a la piel, el tejido subcutáneo, el músculo o los ganglios linfáticos distantes, independientemente del nivel sérico de LDH.
- M1b: Los pacientes con metástasis a pulmón (con o sin metástasis simultáneas en la piel, tejido subcutáneo, músculo o ganglios linfáticos distantes e independientemente del nivel sérico de LDH).
- M1c: pacientes con metástasis a cualquier otro sitio visceral, no incluido el SNC.
- M1d: pacientes con metástasis al SNC, es decir, que involucran el cerebro, la médula espinal, leptomeninges u otros componentes del SNC.<sup>8</sup>

ESTADÍO	TNM	Breslow	Ulceración	Estado nodal, metástasis
<b>0</b>	Tis N0 M0	-	NO	-
<b>IA</b>	T1a N0 M0	<0.8 mm	NO	-
	T1b N0 M0	< 0.8 mm	SI	-
		0.8-1 mm	SI/NO	-
<b>IB</b>	T2a N0 M0	1.01-2 mm	NO	-
<b>IIA</b>	T2b N0 M0	1.01-2 mm	SI	-
	T3a N0 M0	2.01-4 mm	NO	-
<b>IIB</b>	T3b N0 M0	2.01-4 mm	SI	-
	T4a N0 M0	>4 mm	NO	-
<b>IIC</b>	T4b N0 M0	>4 mm	SI	-
<b>IIIA</b>	T1a/b-2a N1a M0	Cualquiera	NO/SI	1 ganglio. "clínicam. oculto" (N1a)
	T1a/b-2a N2a M0	Cualquiera	NO/SI	2-3 g "clínicam. ocultos" (N2a)
<b>IIIB</b>	T1a/b-2a N1b M0	Cualquiera	Cualq	1 g. "clínicam. detectado" (N1b)
	T1a/b-2a N2b M0	Cualquiera	Cualq	2-3 g "clínicam. detectados" (N2b)
	T2b-3a N1a M0	Cualquiera	Cualq	1 g "clínicam. oculto" (N1a)
	T2b-3a N2a M0	Cualquiera	Cualq	2-3 g "clínicam. ocultos" (N2a)
	T1a/b-2a N1c M0	Cualquiera	Cualq	Metás. regio .linfática pero no gang. (N1c)
<b>IIIC</b>	T1a-3a N2c M0	Cualquiera	NO	Satelitosis (N2c)
	T1a-3a N3 M0	Cualquiera	NO	4 o + g afectos y/o microsateletosis
	T3b-4a N≥1 M0	Cualquiera	Cualquiera	con 2 o + g afectos (N3)
	T4b N1a-2c M0	Cualquiera	SI	
<b>IIID</b>	T4b N3 M0	Cualquiera	SI	≥4 g regio afectos "c.oculto" (N3a)
		Cualquiera	SI	≥4 g regio afectos "c.detectado" (al menos 1)"(N3b) ≥2 nódul afec + microsateélite (N3c)
<b>IV</b>	T N M (Cualq)	Cualq	Cualq	
	M1a= metástasis a distancia a piel, tej. subcutá., músculo M1b= metástasis a pulmón M1c= metástasis a vísceras (no incluido SNC) M1d= metástasis a SNC			

Tabla 1. Sistema de Estadificación AJCC 8ª edición en Melanoma.

## BSGC

Una vez realizada la escisión diagnóstica de la lesión primaria con márgenes estrechos y su confirmación histológica, pasaríamos a la ampliación de márgenes de la lesión y estadificación ganglionar con la BSGC (herramienta esencial en pacientes con M clínicamente localizado).

El M tiende a diseminarse primeramente a un ganglio linfático regional específico antes de difundirse a otros ganglios, este es el llamado GC (ganglio que recibe drenaje linfático directamente del tumor primario). Por lo tanto, el estado tumoral del GC indica si hay presencia de metástasis ganglionares. El objetivo de la BSGC es identificar a pacientes con metástasis ganglionares en una etapa temprana. Este procedimiento requiere de la intervención de diferentes especialistas.<sup>10</sup>

Para determinar la indicación de BSGC, el factor más importante es el espesor tumoral o índice de Breslow, basado en el beneficio de supervivencia que el MSLT-1 (Multicéntrico Selectivo Prueba de Linfadenectomía 1) reveló, recomendando a pacientes con M de grosor intermedio de Breslow. Por el contrario, la BSGC no debe realizarse en pacientes estadio III porque no cambiará el pronóstico ni el enfoque terapéutico.

Ajustándonos a las indicaciones actuales de realización de BSGC en el HUMS:

1. Se recomienda la BSGC para los pacientes con MC de espesor intermedio (índice de Breslow: 0.75 - 4 mm), en cualquier lugar anatómico.
2. Aunque hay pocos estudios que se centran específicamente en pacientes con M de gran espesor, (T4; espesor de Breslow > 4 mm), el uso de la BSGC en esta población se puede recomendar para estadiaje y para facilitar el control de la enfermedad regional.
3. No hay suficiente evidencia para recomendar la realización de la BSGC en pacientes con M de pequeño espesor, (T1; espesor de Breslow < 1mm), sin embargo ésta se puede considerar en pacientes seleccionados con elevados factores de riesgo en los que los beneficios del estadiaje patológico sobrepasan los riesgos del procedimiento.

La BSGC por tanto, proporciona la etapa nodal de la enfermedad y el estado tumoral del GC que ha demostrado ser el factor pronóstico más importante. La BSGC seguida de la disección de los ganglios linfáticos en el evento de un GC positivo mejora el control de la enfermedad regional y prolonga la supervivencia libre de enfermedad media en comparación con los pacientes que son sólo observados.<sup>10</sup>

## Tratamiento del Melanoma

El tratamiento del M es necesariamente quirúrgico y está condicionado al estadio que presenta el MC en el momento del diagnóstico.

- **Enfermedad localizada:**

- 1) Melanoma in situ (Estadio 0): la mayoría de las guías recomiendan márgenes de excisión de 0,5 cms. En lentigos malignos estos márgenes han demostrado ser insuficientes debido principalmente a su crecimiento radial, por tanto es mejor abordado si se utiliza un método con control de márgenes, difiriendo la reconstrucción del defecto una vez se confirme la extirpación completa del tumor.<sup>12</sup>
- 2) Estadios I y II: Actualmente, se siguen las siguientes recomendaciones:
  - IA y IB (T1-T2): márgenes de 1cm hasta fascia sin incluirla.
  - II (T3-T4): márgenes de 2cm hasta fascia sin incluirla.

Lugares especiales, como la cara, pueden necesitar excepciones de los márgenes de seguridad recomendados, pero se debe usar cirugía controlada micrográficamente. En estos lugares, la radioterapia podría considerarse como una alternativa opción de tratamiento para el lentigo maligno melanoma.<sup>13</sup>

La terapia adyuvante sistémica puede beneficiar a pacientes con melanoma reseado que tienen un alto riesgo postoperatorio de recaída y muerte, como son los pacientes con M estadios IIB-IIC, III o IV según la AJCC. Se ha demostrado que el ipilimumab a una dosis de 10 mg / kg como tratamiento adyuvante reduce significativamente el riesgo de recaída y el riesgo de muerte en el melanoma en estadio III, pero con un riesgo relativamente alto de toxicidad grave a esta dosis.<sup>14</sup>

- **Enfermedad locorregional** (Estadio III): en los pacientes en los que clínicamente por palpación se detecte la presencia de afectación ganglionar o con BSGC+, debe realizarse la extirpación mediante linfadenectomía terapéutica. Por otro lado, la radioterapia se indica en casos de márgenes afectos, ganglios con invasión extraganglionar, más de 4 ganglios afectos, tamaño del ganglio afecto superior a 3 cm o satelitosis.<sup>15</sup>
- **Metástasis a distancia:** es por lo general incurable y su finalidad es paliativa. No hay evidencias científicas sobre que tratamiento ofrecer al paciente pero tendremos en cuenta el estado general del paciente, el grado y las características de la enfermedad metastásica. Se incluyen cirugía (tratamiento de elección en metástasis únicas o pequeñas), radioterapia (como tratamiento sintomático de metástasis óseas o cerebrales y también si recidivas tumorales y metástasis en

tránsito), quimioterapia (indicada sólo si no han funcionado otros fármacos), inmunoterapia.<sup>15</sup>

## Hipótesis

Las indicaciones de la BSGC en M en nuestro medio se ajustan a la AJCC (7ª edición) y las BSGC (+) predicen las características de malignidad de M.

## Objetivos:

1. Valorar la relación de las BSGC (+) con las características previas de malignidad del melanoma.
2. Valorar si las peticiones realizadas al SMN del HUMS para la realización de BSGC en M, se ajustan a las indicaciones de la American Joint Committee on Cancer (7ª edición).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente trabajo perteneciente a la asignatura “Trabajo de Fin de Grado” de la Universidad de Zaragoza se han seguido una serie de pasos hasta su finalización.

### Búsqueda bibliográfica

En primer lugar, se ha realizado una revisión de las guías de práctica clínica del melanoma y posteriormente una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos PUBMED y ELSEVIER. Las búsquedas se han centrado al comienzo del trabajo, en adquirir un conocimiento general de melanoma y GC: epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, estadificación, pronóstico y tratamiento.

Por otro lado, se ha realizado una lectura minuciosa del sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer 7ª edición y de la nueva actualización (8ª edición), sobre la cual se apoya el estudio. Pudiendo así, establecer las significativas diferencias en la actual estadificación y en sus factores pronósticos.

Con respecto a la búsqueda de artículos científicos en Pubmed, hemos seleccionado los siguientes filtros: humanos, fechas de publicación (cinco años), idioma y revisión. La selección de artículos se ha basado en la actualización de los mismos y en su grado de evidencia. Las palabras clave para la búsqueda fueron: “Melanoma”, “Melanoma practice guidelines”, “Sentinel Lymph node procedures”, “treatment in melanoma”.

Finalmente, hemos incluido la página de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en cuanto a lo que respecta al tratamiento de MC según la actualización del 2017.

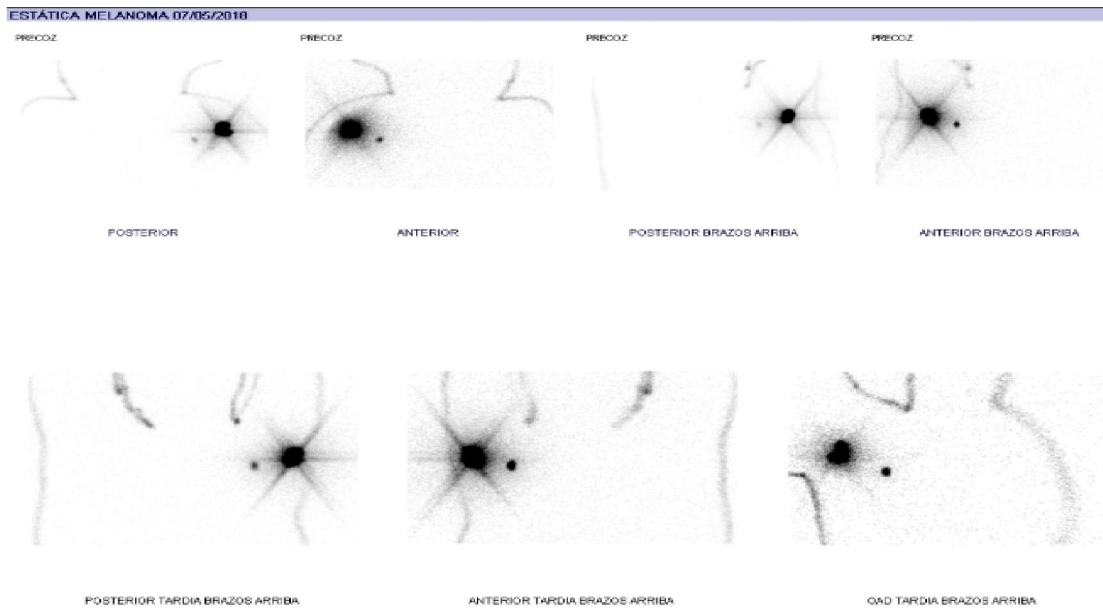
### Descripción de la técnica gammagráfica para la realización de la BSGC

Las peticiones requieren al SMN realizar BSGC. El radiofármaco utilizado para realizar la prueba es el  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide administrado vía intradérmica pericicatricial a través de 2- 4 inyecciones en dosis de 0.25mCi (milicurios)/ 0.25ml. <sup>11</sup>

Con una gammacámara se obtienen imágenes gammagráficas en fase dinámica (Figura 2) y posteriormente en fase estática (Figura 3). Se observa como hay migración de uno o varios ganglios que interpretamos como GC (el primer ganglio que recibe el drenaje tumoral). <sup>11</sup>

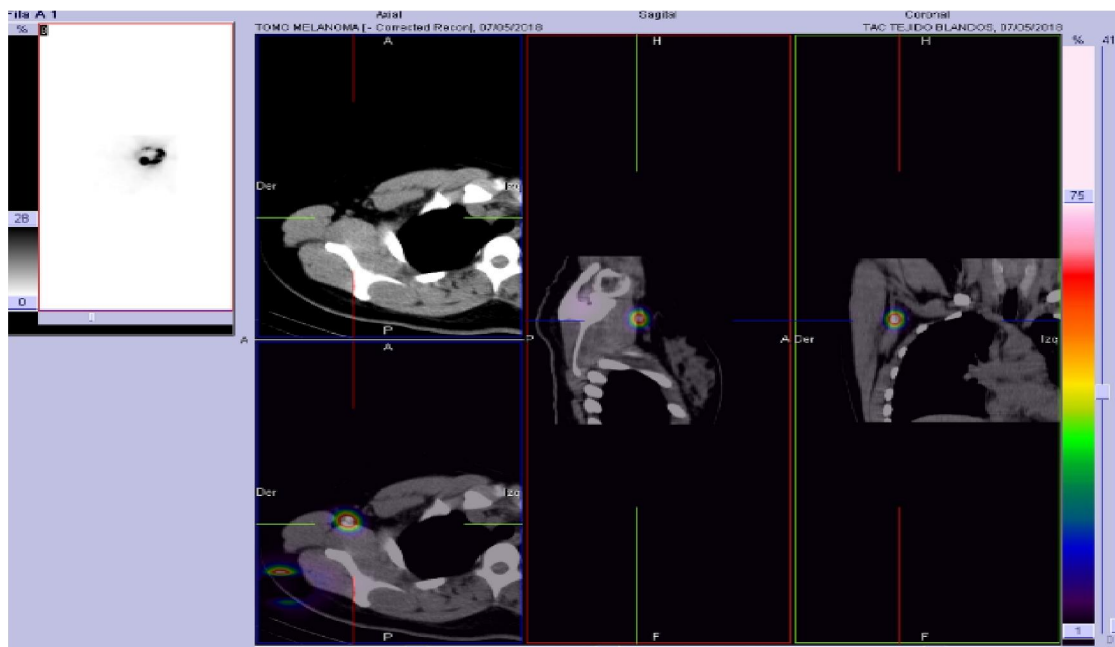


Figura 2. Fase dinámica.



**Figura 3.** Fase estática

Posteriormente, si el especialista lo considera necesario para mayor precisión de la localización del GC se puede realizar SPECT-TC (Figura 4). Y a continuación se procede a marcar con un lápiz de cobalto o tecnecio el GC y a señalarlo en la piel.



**Figura 4.** SPECT-TC: localización de GC.

En el HUMS la BSGC se realiza en un único día. El médico nuclear va después de realizar la linfogammagrafía a quirófano y tras la incisión se guía al cirujano con la sonda de detección gamma hacia el lugar de máximo conteo y localiza el GC. Posteriormente el cirujano lleva a cabo la extracción del GC además de la ampliación de márgenes de lesión. Se considerará que el ganglio extirpado es el centinela si presenta un índice ganglio/fondo in vivo superior a 3:1 y ex vivo mayor de 10:1 con un fondo de 0.

No se consideran centinelas los ganglios que tengan menos del 10 % de cuentas que el que presentó mayor actividad. Se anotará en la hoja de trabajo la captación de cada ganglio.

Después de la resección se realizará un rastreo del lecho quirúrgico para descartar actividad residual que pudiera corresponder a otro GC y todos los GCs extraídos se enviarán a anatomía patológica correctamente numerados para su estudio en diferido. Finalmente, se realiza un informe detallado incluyendo: la técnica utilizada y los resultados de las imágenes gammagráficas.<sup>11</sup>

El ganglio extirpado se analiza de manera diferida por anatomía patológica cuyo informe nos dará el diagnóstico definitivo.

El protocolo llevado a cabo por el SMN del HUMS se adjunta como Anexo 1.

### Recogida de datos

Se ha recogido la información necesaria para el estudio en una tabla Excel con todas aquellas peticiones consecutivas realizadas entre Julio de 2016 y Diciembre de 2017 para la realización de BSGC en el contexto de M. Un total de 41 peticiones han sido registradas y revisadas en este trabajo, de las cuáles sólo una ha sido excluida del mismo por ausencia de varios de los datos necesarios en el archivo.

Todos los datos obtenidos se han registrado en una tabla Excel que figura como Anexo 2 a este documento:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Fechas (extirpación melanoma, comité, BSGC y si linfadenectomía posterior).
4. Servicio derivación.
5. Melanoma:
  - Localización del melanoma.
  - AP lesion: tamaño, ulceración, Breslow, Clarck, márgenes, índice mitótico, tipo histológico, satelitosis, TNM.
6. Ganglio Centinela:
  - Nº migración, nº exéresis, cuentas ganglio, +/- , rotura capsular.
  - Linfadenectomía posterior.

El análisis posterior de los datos se puede ver en el apartado de resultados y discusión.

## RESULTADOS

Se revisaron finalmente (una excluida) un total de 40 peticiones consecutivas de BSGC en el contexto de melanoma al SMN del HUMS recibidas entre julio 2016 y diciembre 2017. Tras esta primera revisión se excluyeron dos casos por diagnóstico final de tumores de células Merckel, por lo que la muestra total queda reducida a n=38.

De las solicitudes un total de 21 (55.26%) correspondieron a mujeres y 17 (44.74%) a hombres. Con respecto a la edad, 23 pacientes (60.53%) eran mayores de 60 años y 15 (39.47%) se situaban en el intervalo de 15-59 años. La edad media fue de 60 años y la mediana de 66 años.

La localización más frecuente de M en nuestro estudio fue en extremidades (52.63%). El 39.47% se localizaron en tronco y finalmente un 7.9% en cabeza.

Por otro lado, la forma clínicopatológica predominante fue el melanoma de extensión superficial 42.10 %, seguido de melanoma nodular 31.58%, melanoma lentiginoso acral 13.16% y otros 13.16% (spitzoide, lentigo maligno, etc.)

Los ulcerados en la muestra de M fueron del 34.21% con respecto a los no ulcerados que representaban un 65,79%.

<b>SEXO</b>	- <b>H:</b> 17 (44.74%) - <b>M:</b> 21 (55.26%)
<b>EDAD</b>	- <b>15-59 años:</b> 15 (39.47%) - <b>&gt;60 años:</b> 23 (60.53%)
<b>LOCALIZACIÓN</b>	- <b>Extremidades:</b> 20 (52.63%) - <b>Tronco:</b> 15 (39.47%) - <b>Cabeza:</b> 3 (7.9%)
<b>FORMA CLÍNICO-PATOLÓGICA</b>	- <b>M. extensión superficial:</b> 16 (42.10 %) - <b>M. nodular:</b> 12 (31.58%) - <b>M. acral:</b> 5 (13.16%) - <b>Otros:</b> 5 (13.16%)

**Tabla 2.** Estadística descriptiva del estudio.

Todas las peticiones de BSGC, excepto tres, se ajustan a las indicaciones de la AJCC 7ª edición que era la vigente cuando se realizaron las solicitudes (92.1%). El índice de Breslow es mayor de 0.75mm en todos los pacientes (principal indicación de realización de BSGC y el factor pronóstico más importante en estadio clínico I y II) pero no se

cumplen los criterios de ulceración, índice mitótico o nivel de Clark en 3 de ellos. Señalamos los 3 pacientes que no cumplen los criterios establecidos:

- N° 15 presenta: Breslow 0.93 mm, índice mitótico 0, ulceración negativa y Clark II.
- N° 21 presenta: Breslow 0.92 mm, índice mitótico 0, ulceración negativa y Clark II.
- N° 27: Breslow 0.8 mm, índice mitótico 0.2, ulceración negativa y Clark III.

Con respecto a los resultados de la BSGC:

En 6 pacientes (15.8%) la BSGC fue positiva y en 32 (84.2%) negativa. En las 6 BSGC que resultaron positivas todos los pacientes presentaban Breslow intermedio o grueso.

4 de las 6 presentaban ulceración y un índice mitótico > 3 (66.7% en ambos casos), además de Breslow grueso y patrón nodular.

De los pacientes con BSGC (+), sólo a 5 se les realizó linfadenectomía. Un caso no fue seleccionado para este procedimiento debido a factores de riesgo para la intervención y satelitosis posistiva. Por lo que la linfadenectomía se realizó finalmente en 5/6 (85.3%) de las BSGC (+).

Todos los pacientes a los que se les realizó linfadenectomía por BSGC positiva, presentaban un índice de Breslow >1 mm y 3 de ellos presentaban ulceración (60%).

La positividad del GC en nuestra muestra fue del 15'8% (6 de 38).

n= 38	
<b>BSGC (+)</b>	6 (15.8%)
<b>Índice de Breslow:</b>	
• <1 mm:	5 (13.2%)
• 1-2 mm:	13 (34.2%)
• 2-4 mm:	11 (29%)
• >4 mm:	9 (23.6%)
<b>Ulceración:</b>	4 (10.53%)
<b>Índice mitótico</b>	
• < 1 mitosis/mm <sup>2</sup> :	8 (21.62%)
• 1-6 mitosis/mm <sup>2</sup> :	21 (56.76%)
• > 6 mitosis/mm <sup>2</sup> :	8 (21.62%)
<b>Linfadenectomía:</b>	5 (13.16%)
<b>Se ajustan a los criterios de la AJCC 7ª edición:</b>	
35 (92.1%)	

**Tabla 3.** Características de los melanomas de nuestra serie (Están todos los pacientes, no solo los de BSGC positivos).

Procedimos posteriormente a analizar la relación entre los factores de riesgo estudiados (Breslow, ulceración, índice mitótico y patrón histológico nodular) y los posteriores resultados de la BSGC.

#### Índice de Breslow:

Para el estudio del índice de Breslow, agrupamos los melanomas de espesor intermedio y grueso, y los comparamos con aquellos de espesor fino. Obtuvimos los siguientes datos: sensibilidad de 100%, especificidad de 34%, VPP de 22% y VPN de 100%.

<b>Breslow (Grosor)</b>	<b>GC (+)</b>	<b>GC(-)</b>	<b>TOTAL</b>
Intermedio-Grueso ( M1.01- >4 mm)	6	21	27
Fino (M ≤ 1mm)	0	11	11
TOTAL	6	32	38

**Tabla 4.** *Índice de Breslow de los melanomas de nuestra serie.*

Hay que señalar que, entre los melanomas de grosor fino, no hubo ningún paciente con afectación del GC (riesgo 0%) en nuestra muestra.

Por tanto, podemos afirmar que si el índice de Breslow de un melanoma presenta un grosor fino, el riesgo de presentar una BSGC positiva es del 0% y si es intermedio-grueso, el riesgo es del 22%.

Valoramos también si existía asociación entre el Breslow y la positividad del GC a través de la OR. El valor de  $OR = \infty$  ( $>1$ ) y por tanto el índice de Breslow se asocia a un fuerte factor de riesgo de metástasis ganglionar (BSGC+).

Parámetro	Fórmula	Resultado	Definición
Sensibilidad	$S = VP/VP+FN$	$S = 6/6 = 1$ (100%)	- Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán el test positivo.
Especificidad	$E = VN/VN+FP$	$E = 11/32 = 0.34$ (34%)	- Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán el test negativo.
VPP	$VPP = VP/VP+FP$	$VPP = 6/27 = 0.22$ (22%)	- Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo.
VPN	$VPN = VN/VN+FN$	$VPN = 11/11 = 1$ (100%)	- Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo.
OR	$OR = a \times d / b \times c$	$OR = (6 \times 11) / (0 \times 21) = \infty$	- Razón entre la odds de estar enfermo si la prueba da positivo y la odds de no estar enfermo si la prueba da negativo.

**Tabla 4.1.** Resultados tabla de contingencia Breslow.

Ulceración:

Para analizar la ulceración en los pacientes estudiados, comparamos aquellos que presentaban ulceración frente a los que no.

Ulceración	GC (+)	GC(-)	TOTAL
SÍ	4	9	13
NO	2	23	25
TOTAL	6	32	38

**Tabla 5.** Ulceración en los melanomas de nuestra serie.

Obtuvimos una sensibilidad de 67%, especificidad de 72%, VPP de 31% y VPN de 92%. Por tanto, si la ulceración es positiva, el riesgo de presentar GC (+): 31% y si es negativa, el riesgo de presentar GC (+): 8%.

Realizamos la OR para determinar si existía asociación entre la ulceración y la positividad del GC y la OR fue de 5.1 (OR >1). La ulceración se asocia a factor de riesgo en melanoma de producir metástasis ganglionares (BSGC+).

Parámetro	Fórmula	Resultado	Definición
Sensibilidad	$S = VP/VP+FN$	$S = 4/6 = 0.67$ (67%)	- Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán el test positivo.
Especificidad	$E = VN/VN+FP$	$E = 23/32 = 0.72$ (72%)	- Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán el test negativo.
VPP	$VPP = VP/VP+FP$	$VPP = 4/13 = 0.31$ (31%)	- Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo.
VPN	$VPN = VN/VN+FN$	$VPN = 23/25 = 0.92$ (92%)	- Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo.
OR	$OR = a \times d / b \times c$	$OR = (4 \times 23) / (2 \times 9) = 5.1$	- Razón entre la odds de estar enfermo si la prueba da positivo y la odds de no estar enfermo si la prueba da negativo.

**Tabla 5.1.** Resultados tabla de contingencia de Ulceración.

Índice mitótico:

A continuación, estudiamos el índice mitótico, comparando los M que presentaban un índice mitótico de 0-3 mitosis/mm<sup>2</sup> y aquellos que presentaban >3 mitosis/mm<sup>2</sup>.

Índice Mitótico	GC (+)	GC(-)	TOTAL
1 (0-3)	2	21	23
2 (>3)	4	10	14
TOTAL	6	31	37

**Tabla 6.** Índice mitótico en los melanomas de nuestra serie.  
(n=37, porque desconocemos el índice mitótico de uno de los pacientes)

La sensibilidad fue del 33%, especificidad del 32%, VPP del 8% y VPN del 71%. Por tanto, un índice mitótico de 0-3 demostró un riesgo de presentar GC (+) de 8% y del 29% en pacientes con índice mitótico >3.

Realizamos la OR para valorar si existe asociación entre el índice mitótico y la positividad del GC. La OR es <1, por lo que no podemos concluir que el índice mitótico sea un factor de riesgo para predecir metástasis ganglionares (BSGC+) en pacientes con Melanoma.

Parámetro	Fórmula	Resultado	Definición
Sensibilidad	$S = VP/VP+FN$	$S = 2/6 = 0.33$ (33%)	- Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán el test positivo.
Especificidad	$E = VN/VN+FP$	$E = 10/31 = 0.32$ (32%)	- Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán el test negativo.
VPP	$VPP = VP/VP+FP$	$VPP = 2/23 = 0.08$ (8%)	- Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo.
VPN	$VPN = VN/VN+FN$	$VPN = 10/14 = 0.71$ (71%)	- Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo.
OR	$OR = a \times d / b \times c$	$OR = (2 \times 10) / (4 \times 21) = 0.24$	- Razón entre la odds de estar enfermo si la prueba da positivo y la odds de no estar enfermo si la prueba da negativo.

**Tabla 6.1.** Resultados tabla de contingencia Índice mitótico.

Patrón nodular:

Finalmente, estudiamos la forma clínico-patológica nodular en melanoma. Comparamos los pacientes que tenían M nodular con aquellos que presentaban otro patrón.

M. NODULAR	GC (+)	GC (-)	TOTAL
SÍ	4	8	12
NO	2	24	26
TOTAL	6	32	38

**Tabla 7.** Patrón clínico-patológico nodular en los melanomas de nuestra serie.

Obtuvimos una sensibilidad de 67%, especificidad de 75%, VPP de 33% y VPN de 92%. Por tanto, si presentaba M nodular el riesgo de presentar GC (+): 33% y si presentaba otra forma clínico-patológica, el riesgo de presentar GC (+): 8%.

La asociación entre el patrón histológico nodular y la positividad del GC fue de:  $OR=6$ . Como  $OR > 1$ , la histología de tipo nodular se asocia a factor de riesgo en melanoma de producir metástasis ganglionares (BSGC+).

Parámetro	Fórmula	Resultado	Definición
Sensibilidad	$S = VP/VP+FN$	$S = 4/6 = 0.67 (67\%)$	- Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán el test positivo.
Especificidad	$E = VN/VN+FP$	$E = 24/32 = 0.75 (75\%)$	- Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán el test negativo.
VPP	$VPP = VP/VP+FP$	$VPP = 4/12 = 0.33 (33\%)$	- Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo.
VPN	$VPN = VN/VN+FN$	$VPN = 24/26 = 0.92 (92\%)$	- Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo.
OR	$OR = a \times d / b \times c$	$OR = (4 \times 24) / (2 \times 8) = 6$	- Razón entre la odds de estar enfermo si la prueba da positivo y la odds de no estar enfermo si la prueba da negativo.

**Tabla. 7.1.** Resultados tabla de contingencia patrón clínico-patológico nodular.

## DISCUSIÓN

En nuestra serie el 44.74 % (n=17) son hombres y el 55.26% (n=21) mujeres, lo que señala una mayor prevalencia en la mujeres. Este dato concuerda con lo señalado en series amplias como las existentes en el registro nacional de MC.<sup>16, 17</sup>

Con respecto a la edad, el 39.47% (n=15) se situaban en el intervalo de 15-59 años y el 60.53% (n=23) eran mayores de 60 años, por tanto, en nuestra serie el M es más frecuente en población mayor de 60 años. La edad media de nuestros pacientes fue de 60 años, dato que se aproxima al del registro nacional de MC con una media de 57 años.<sup>16</sup>

La localización más habitual del M en la serie fue en extremidades 52.63% (n=20), seguida del tronco 39.47% (n=15). Comparando este resultado con el registro nacional de MC vemos que en su estudio transversal poblacional presentaba M más frecuente en tronco, seguido de EEII, EESS y mucosas. Esta discordancia puede deberse a que en nuestro trabajo hemos agrupado tanto EEII como EESS en el mismo bloque (extremidades).<sup>16</sup>

La forma clínico-patológica más prevalente en los pacientes estudiados es la de M de extensión superficial con un 42.10 % (n=16). No se ha dado ningún caso de positividad de GC en esta forma debido a que es de tipo benigno y su crecimiento al principio es lento “in situ”. Le sigue el M. nodular con un 31.58% (n=12) pero éste en cambio ha presentado positividad de GC en 4 de 6 BSGC. En trabajos de gran tamaño muestral se confirma este mismo hecho.<sup>16</sup>

La BSGC (+) ha sido del 15.8% en el grupo estudiado. De las 6 BSGC (+) 4 se presentaron en melanomas de tipo nodular, ulcerados y con Breslow grueso (>4 mm).

De todas las variables analizadas, para intentar relacionar las BSGC positivas con los factores pronósticos el Breslow ha sido el factor de riesgo más fuertemente asociado a la positividad del GC. De manera que el factor predictivo más importante para la aparición de metástasis ganglionares es el grosor del Breslow. Todos los pacientes de nuestra serie con grosor fino tuvieron BSGC negativas por lo que este criterio en nuestra serie señala un riesgo 0% para presentar GC (+). Tal resultado confirma los hallazgos de varios autores desde la descripción de esta variable por Breslow en 1970.<sup>18</sup>

La presencia de ulceración en nuestro estudio también se ha relacionado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de metástasis ganglionares en melanoma. Este parámetro es menos significativo que el Breslow, pero tiende a asociarse a GC (+). Muchos autores han señalado la importancia de la ulceración en el pronóstico del melanoma y en la reducción de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global de los pacientes. Otros autores también observaron que las lesiones con ulceración histológica se asocian a tumores nodulares y más gruesos.<sup>18</sup>

Con respecto al índice mitótico, no hemos podido comprobar en nuestra serie que influya en la positividad del GC. Este hallazgo está en coincidencia con lo señalado en la nueva actualización de la 8ª edición de la AJCC, que en esta edición y en enfermedad localizada no valora el índice mitótico como factor pronóstico. En esta actualización y en los estadios I y II sólo utiliza Breslow y ulceración.<sup>8</sup>

Nuestros resultados muestran asociación entre el tipo clínico-patológico nodular con la positividad del ganglio centinela. Su relación puede ser debido a que el melanoma presenta dos fases de crecimiento, horizontal y vertical y en este tipo de M sólo hay vertical. Lo cual justifica que presenten mayor riesgo de tener afectación ganglionar.

Por otro lado, se cree que el tipo nodular presenta un peor pronóstico debido a su crecimiento exclusivamente vertical, lo que conduce a una llegada prematura de células tumorales en los vasos linfáticos y sanguíneos de la dermis.<sup>18</sup>

El 92.1% de las peticiones de BSGC en el contexto de melanoma en el SMN del HUMS se ajustaron a los criterios establecidos por la AJCC 7ª edición, la cuál era la vigente y la utilizada en el momento en el que a los pacientes de nuestra serie se les realizó las BSGC. Solo 3 pacientes no se ajustaban estrictamente a lo señalado en la Guía.

Las guías de práctica clínica (GPC) son recomendaciones basadas en la evidencia y evaluación de los riesgos-beneficios de las diferentes alternativas diagnósticas y terapéuticas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.<sup>19</sup>

No se consideran de obligado cumplimiento. Por tanto, consideramos que el seguimiento de un 92% es óptimo. Pueden existir factores clínicos, de individualización del tratamiento y de la medicina personalizada que aconsejen la realización de la BSGC en algunos pacientes no incluidos en los criterios estrictos de las Guías utilizadas y que los Comités de Tumores hayan tomado en consideración.

## CONCLUSIONES

1.- El grosor fino del Breslow predice la negatividad del GC (Riesgo 0%) en la muestra estudiada y la presencia de ulceración eleva la probabilidad de GC positivo, pero en menor cuantía que el grosor.

2.- No se ha encontrado ninguna asociación entre el índice mitótico y la BSGC positiva y nuestros resultados concuerdan con los factores de riesgo que se señalan en la nueva actualización de la AJCC 8ª edición para la estadificación en melanoma localizado.

3.- La forma clínico-patológica de tipo nodular ha mostrado asociación a GC positivo probablemente debido a su crecimiento exclusivamente vertical.

4.- El 92.1% de los pacientes con M estudiados se ajustaban a las indicaciones de la AJCC 7ª edición para la realización de la BSGC lo que se considera óptimo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Generalitat Valenciana. **Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma.** Valencia. Plan Oncológico Comunidad Valenciana (POCV). Conselleria de Sanitat. 2015.
2. Usher-Smith JA, Emery J, Kassianos AP, Walter FM. **Risk prediction models for melanoma: a systematic review.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (8): 1450-1463.
3. Lo JA, Fisher DE. **The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics.** Science. 2014; 346 (6212): 945-949.
4. Martínez J, Piñero A, de Torre C, Ródenas JM. **Melanoma Cutáneo. Guía Clínica Práctica.** Conserjería de Sanidad y Política Social. Servicio Murciano de Salud. 2012.
5. Gallegos Hernández JF, Nieweg O.E. **Melanoma Cutáneo (MC): diagnóstico y tratamiento actuales.** Gac Med Mex. 2014; 150 Suppl 2: 175-82.

6. Stanganelli I, Ascierto P, Bono R, De Giorgi V, Pimpinelli N, Chiarion-Sileni V et al. **Diagnostic services for melanoma in Italy.** *Dermatology.* 2013; 226 Suppl 1: 3-6.
7. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti, A. **AJCC Cancer Staging Manual.** 7<sup>th</sup> ed. Chicago: AJCC; 2010.
8. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. **Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.** *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 (6): 472-492.
9. Vidal-Sicart S, Vilalta Solsona A, Alonso Vargas MI. **Sentinel node in melanoma and breast cancer. Current considerations.** *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015. 34 (1): 30-44.
10. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg O, Dubreuil J, Testori A et al. **EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42 (11): 1750-1766.
11. Navarro P, Espejo J, Egea P, Catalán C. **Protocolo de Localización del Ganglio Centinela en Melanoma (GCENTME) del HUMS. Revisión B.** Servicio Aragonés de Salud. 2018: 1-19.
12. Zuluaga-Sepúlveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. **Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico.** *Cir Cir.* 2016; 84 (1): 77-84.
13. Dummer R, Siano M, Hambre RE, Lindenblatt N, Braun R, Michielin O et al. **The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma.** *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14279.
14. Tarhini AA, Lorigan P, Leachman S. **Operable Melanoma: Screening, Prognostication, and Adjuvant and Neoadjuvant Therapy.** *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017; 37: 651-660.
15. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2017. [citado 30 Abr 2018]. Melanoma; 19 páginas. Disponible en: [www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/melanoma?showall=1](http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/melanoma?showall=1)
16. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R et al. **Características del melanoma en el momento del diagnóstico del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de España: 15 años de experiencia.** *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104 (9): 789-99.
17. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood-Chirchir A, Ming ME et al. **Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma.** *Cancer.* 2006. 107 (10): 2436-2445.
18. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt, FV. **Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma.** *An Bras Dermatol.* 2018; 93 (1): 19-26.
19. Guiasalud.es [Internet]. Zaragoza: Guiasalud; 2004 [Actualizado Marzo 2014; citado 11 Mayo 2018]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>

- *Los resultados de este trabajo han sido remitidos y aceptados para su presentación en el 37 Congreso Nacional de Medicina que se celebrará en Oviedo del 20 al 22 de Junio.*