

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Biopsia de ganglio centinela en melanoma. Valor pronóstico y correlación con el índice mitótico. Experiencia en un hospital terciario

L. Mahiques Santos<sup>a,\*</sup>, V. Oliver Martinez<sup>b</sup> y V. Alegre de Miquel<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital La Plana, Villarreal, Castellón, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 25 de febrero de 2013; aceptado el 14 de julio de 2013

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
Ganglio centinela;  
Índice mitótico

### KEYWORDS

Melanoma;  
Sentinel lymph node;  
Mitotic index

### Resumen

**Introducción:** Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico de la técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC) y el índice mitótico (IM) en el melanoma. Sin embargo, la relación entre ambos factores no está bien establecida.

**Objetivos:** El objetivo principal del estudio es describir y analizar la relación entre el resultado de la BGC y el IM en los pacientes con melanoma atendidos en nuestro centro.

**Método:** En total se incluyeron 139 pacientes en los que se realizó la BGC de forma consecutiva entre mayo de 2001 y mayo de 2009. La relación entre el IM y el resultado de la BGC se ha realizado mediante el test  $\chi^2$  y el test exacto de Fischer.

**Resultados:** Se detectó una correlación no significativa entre estas 2 variables con  $p=0,071$ . En el subgrupo de pacientes que tenían un espesor de Breslow entre 4 y 1 mm el resultado fue una asociación estadísticamente significativa entre el IM y el resultado de la BGC con  $p=0,034$ . La odds ratio para tener un ganglio positivo teniendo un  $IM < 1$  en este subgrupo es de 0,838 (IC 95%: 0,758-0,926).

**Discusión:** Nuestro resultado apoya la utilización del IM como factor predictivo del resultado de la BGC en melanomas de espesor intermedio y apoya la necesidad de estudiar la relación entre estos factores para melanomas finos y gruesos.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Sentinel Lymph Node Status in Melanoma: Prognostic Value in a Tertiary Hospital and Correlation with Mitotic Activity

#### Abstract

**Background:** The prognostic value of sentinel lymph node (SLN) biopsy findings and mitotic activity in melanoma has been confirmed in the literature, but the relation between them has not been well established.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [laura.mahiques@aedv.es](mailto:laura.mahiques@aedv.es), [lauramahique@gmail.com](mailto:lauramahique@gmail.com) (L. Mahiques Santos).

**Objectives:** The main objective was to describe and analyze the correlation between SLN biopsy results and the mitotic rate in patients treated for melanoma in our hospital.

**Methods:** A total of 139 consecutive patients who underwent SLN biopsy between May 2001 and May 2009 were included. The relation between the mitotic rate and SLN status was analyzed with the  $\chi^2$  test and the Fischer exact test.

**Results:** The correlation between the 2 variables was nonsignificant ( $P = .071$ ) in the patient series overall, but a significant association was found in the subgroup of patients with tumors of Breslow thickness between 1 and 4 mm ( $P = .034$ ). The likelihood (odds ratio) of SLN positivity with a mitotic rate of less than 1 mitosis/mm<sup>2</sup> in this subgroup was 0.838 (95% CI, 0.758-0.926).

**Conclusions:** Our findings support use of the mitotic rate to predict SLN status in melanoma tumors of intermediate thickness. Our study also shows the need for further investigation of the relation between these 2 variables in thin and thick tumors.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

Diversos estudios han demostrado que el estado de los ganglios linfáticos regionales es el factor pronóstico independiente más importante en la supervivencia de los pacientes con melanoma<sup>1-3</sup> y, aunque ningún estudio aleatorizado ha demostrado que la resección ganglionar precoz de los ganglios positivos mejore la supervivencia, se acepta que la correcta estratificación es la base para la elección de la actitud terapéutica y establecer el pronóstico<sup>2</sup>. En 1990, Morton et al. describieron la técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC)<sup>4,5</sup>. Actualmente está considerada el procedimiento más sensible y específico para la detección de micrometástasis de melanoma en los ganglios linfáticos regionales, con menor morbilidad y efectos secundarios que la linfadenectomía electiva<sup>2,6-8</sup>.

El índice mitótico (IM) se ha mostrado como el segundo factor pronóstico más potente en el tumor primario, tras el espesor de Breslow<sup>9</sup>. En el nuevo sistema de estadificación de la AJCC de 2009 el IM ha sustituido al nivel de invasión de Clark en melanomas con grosor menor o igual a 1 mm<sup>7</sup>. Aunque el IM es una variable cuantitativa discreta con valor mínimo de 0, no se han encontrado otros puntos de corte superiores a 1 mitosis/mm<sup>2</sup> que indiquen un aumento del riesgo de metástasis<sup>10</sup>. La relación entre el resultado de la técnica de la BGC y el IM no está bien establecida<sup>11,12</sup>.

Nuestra hipótesis de trabajo se establece sobre la base de que deben existir correlaciones significativas entre el resultado de la BGC y el IM, así como entre el resultado de la BGC y otros factores pronósticos establecidos en la estadificación del melanoma.

## Objetivos

El objetivo principal del estudio es describir y analizar la relación entre el estado de GC (positivo o negativo) y el IM en los pacientes con melanoma atendidos en nuestro centro. Como objetivos secundarios nos planteamos: *a)* determinar si los pacientes con un GC positivo atendidos en nuestro centro presentan una supervivencia menor que los pacientes que tienen un resultado negativo, y *b)* determinar si existe relación entre la positividad del GC en los pacientes atendidos en nuestro centro y otras variables con valor

pronóstico probado como son el espesor de Breslow, el nivel de Clark, la ulceración, la regresión, la edad y el sexo.

## Método

### Ámbito del estudio

El estudio se ha realizado en el Servicio de Dermatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), un hospital terciario que atiende a 378.138 habitantes.

### Diseño del estudio

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

### Población del estudio

Se seleccionaron retrospectivamente de la base de datos (BBDD) de melanoma del Servicio de Dermatología del CHGUV los pacientes diagnosticados de melanoma a los que se realizó la BGC entre mayo de 2001 (año de comienzo de realización de la técnica en este centro) y mayo de 2009, respectivamente, seleccionando así un total de 150 pacientes. En todos los pacientes la información clínica e histológica correspondiente al momento del diagnóstico se recogió en la BBDD de forma prospectiva antes de la BGC. Se seleccionó solo a los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: *a)* pacientes con melanoma de  $\geq 1$  mm de espesor o melanomas de  $\geq 0,76$  y  $\leq 1$  mm de espesor que además presentaban signos histológicos de regresión o ulceración; *b)* pacientes en los que se calculó el IM mediante revisión directa de la pieza histológica del melanoma primario; *c)* pacientes en los que la BGC fue realizada en nuestro centro, y *d)* pacientes en los que se realizó seguimiento en nuestro centro. Se excluyeron del estudio los pacientes con melanoma múltiple, melanoma extracutáneo, los menores de 16 años y aquellos en

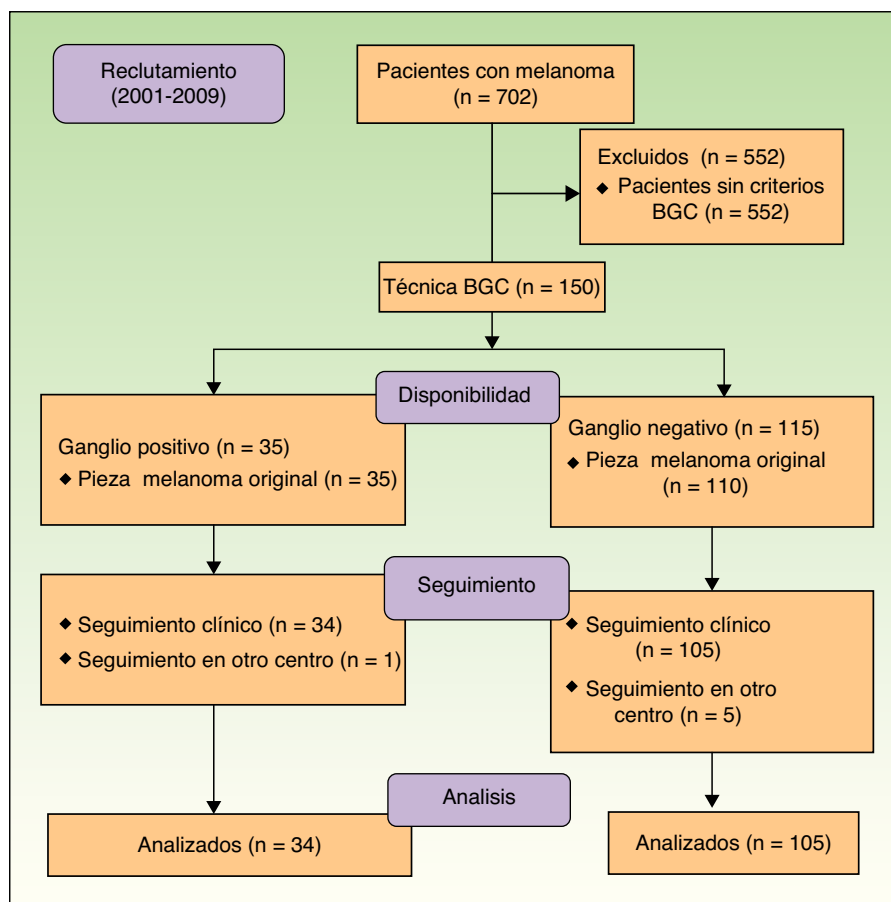


Figura 1 Población de estudio. BGC: biopsia de ganglio centinela.

los que no fue posible reevaluar la pieza histológica original (fig. 1).

El análisis histológico del melanoma primario fue revisado retrospectivamente en el año 2011 por un mismo dermatopatólogo con experiencia en lesiones pigmentarias para eliminar la variabilidad interobservador en función de las recomendaciones de las guías clínicas existentes<sup>7</sup>; en el caso de la regresión se consideró presencia de la misma cuando en más del 50% de la lesión había infiltrado inflamatorio y existía de forma simultánea, aunque fuera en menor grado, fibrosis. En el informe dermatopatológico se incluyeron de forma sistemática el diagnóstico, el espesor tumoral (Breslow) en milímetros, la presencia o ausencia de ulceración, el IM, la afectación de márgenes, el nivel anatómico de afectación (niveles de Clark)<sup>7</sup>, el subtipo histológico, la presencia de regresión, la categoría T y la presencia de crecimiento vertical<sup>13</sup>.

### Técnica de la biopsia del ganglio centinela<sup>3,14</sup>

La BGC se realizó con la inyección del radionúclido tecnecio 99 (Nanco, Molypharma S.A.) intradérmicamente en la zona peritumoral de forma preoperatoria, el mismo día de la intervención y su detección mediante la gammacámara y posterior sonda gamma intraoperatoria (Navigator GPS, Dynasil Corp.).

### Análisis histológico del ganglio centinela

El GC se biseccionó a lo largo del pedículo vascular para su fijación en formalina y una vez fijado el tejido se procedió a la realización de cortes seriados con el microtomo con un espesor de 3  $\mu$ m incluyéndose 3 cortes de cada porción para hematoxilina-eosina (HE) y otro para Melan-A. Se consideró ganglio positivo todo aquel que presentó células de melanoma detectables con HE o Melan-A (Menarini Diagnostics S.R.L.), sin un umbral mínimo.

### Seguimiento

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio, independientemente del tratamiento posterior. En el seguimiento se registraron todas las recaídas ocurridas, tanto las metástasis a distancia como las recurrencias locales y de ganglios linfáticos regionales. Se registraron además las muertes ocurridas por melanoma y por causas distintas de melanoma. El seguimiento concluyó en febrero de 2012.

### Análisis estadístico

Las variables edad, espesor de Breslow e IM se han categorizado para su análisis estadístico. La comparación de las características clínicas y datos dermatopatológicos entre el

**Tabla 1** Características clínicas y epidemiológicas de la población de estudio

	Hombre	Mujer	Valor p
<b>Grupo de edad</b>			0,073
≤ 60 años	59,7 (46)	74,2 (46)	
> 60 años	40,3 (31)	25,8 (16)	
<b>Color pelo-fototipo</b>			0,307
Rubio	13 (10)	24,2 (15)	
Rojo	5,2 (4)	4,8 (3)	
Castaño	81,8 (63)	71 (44)	
<b>Localización</b>			0,000
Cabeza	0 (0)	3,2 (2)	
Tronco	70,1 (54)	25,8 (16)	
MMSS	15,6 (12)	22,6 (14)	
MMII	14,3 (11)	48,4 (30)	

MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

Nota: Se expresan los porcentajes y el número de pacientes entre paréntesis.

grupo de pacientes que presentaron GC positivo y los que presentaron GC negativo se ha realizado mediante el test  $\chi^2$  y el test exacto de Fischer. Para controlar los posibles factores de confusión se realizó un análisis de regresión logística por pasos, con el criterio de entrada valor de p inferior a 0,20 para el modelo inicial y criterio de permanencia en el modelo final p inferior a 0,05. Las curvas de tiempo libre de enfermedad y mortalidad total se calcularon mediante el método del producto de Kaplan-Meier y se realizó el long-rank test para detectar diferencias entre las curvas. Se realizó análisis multivariado de supervivencia para el tiempo libre de enfermedad y la mortalidad total incorporando las variables estadísticamente significativas con el test long-rank ( $p < 0,05$ ) al modelo de regresión de Cox, con el fin de detectar los factores predictores de supervivencia independientes en los pacientes con melanoma de nuestra muestra. Las covariables individuales del modelo se expresan con la hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación bilateral se determinó mediante un valor de p inferior a 0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete de software estadístico para ciencias sociales IBM SPSS Statistics 20 para MAC (IBM, Estados Unidos).

## Resultados

### Descripción de la muestra

Se incluyeron un total de 139 pacientes en los que se pudo evaluar la pieza histológica del melanoma original. En la [tabla 1](#) se resumen las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes. La edad media en el momento de la realización de la BGC fue de  $53,34 \pm 16,05$  años (rango 18-85 años), con un ligero predominio de los varones en nuestra muestra (77 hombres, 55,4%) frente a las mujeres (62 pacientes, 44,6%).

**Tabla 2** Características clínicas de los pacientes en función del estado del ganglio centinela

	GC+	GC-	Valor p
<b>Grupo de edad</b>			0,83
≤ 60 años	23,9 (22)	76,1 (70)	
> 60 años	25,5 (12)	74,5 (35)	
<b>Sexo</b>			0,209
Hombre	28,6 (22)	71,4 (55)	
Mujer	19,4 (12)	80,6 (50)	
<b>Color pelo</b>			0,017
Rubio	41,7 (10)	58,3 (15)	
Rojo	42,9 (3)	57,1 (4)	
Castaño	18,7 (20)	81,3 (87)	
<b>Tipo anatomoclínico</b>			0,484
LMM	0 (0)	100 (3)	
MES	21,3 (19)	78,7 (70)	
MMN	32,1 (9)	67,9 (19)	
MLA	27,8 (5)	72,2 (13)	
otros	100 (1)	0 (0)	
<b>Lesión preexistente</b>			0,530
NM adquirido	19,4 (7)	80,6 (29)	
NM displásico	0 (0)	100 (2)	
NM congénito	0 (0)	100 (2)	
No lesión	27,3 (27)	72,7 (72)	
<b>Localización</b>			0,253
Cabeza	0 (0)	100 (2)	
Tronco	31,4 (22)	68,6 (48)	
MMSS	19,2 (5)	80,8 (21)	
MMII	17,1 (7)	82,9 (34)	
<b>Síntomas en MM</b>			
<b>Hemorragia</b>			0,035
Sí	35,6 (16)	64,4 (29)	
No	19,1 (18)	80,9 (76)	
<b>Dolor</b>			0,418
Sí	0 (0)	100 (2)	
No	24,8 (34)	75,2 (103)	
<b>Aumento volumen</b>			0,194
Sí	26,2 (32)	73,8 (90)	
No	11,8 (2)	88,2 (15)	
<b>Cambio color</b>			0,464
Sí	28,3 (13)	71,7 (33)	
No	22,6 (21)	77,4 (72)	

GC: ganglio centinela; LMM: lentigo melanoma maligno; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MM: melanoma; MMII: miembros inferiores; MMN: melanoma nodular; MMSS: miembros superiores; NM: nevo melanocítico.

Nota: Se expresan los porcentajes y el número de pacientes entre paréntesis.

### Resultado de la biopsia del ganglio centinela

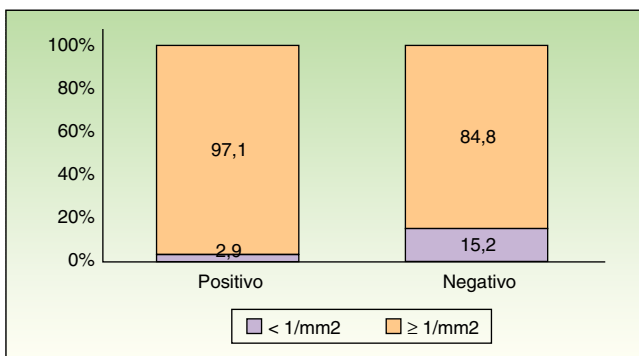
El GC resultó positivo en el 24,5% de la muestra (34 pacientes) y negativo en el 75,5% restante (105 pacientes). En la [tablas 2 y 3](#) se resumen las características clínicas e histológicas de los pacientes con GC positivo y negativo.

**Tabla 3** Características histológicas de los pacientes en función del resultado del ganglio centinela (GC)

	GC+	GC-	Valor p
<b>Niveles de Clark</b>			0,048
III	17,4 (15)	82,6 (71)	
IV	36,6 (15)	63,4 (26)	
V	33,3 (4)	66,7 (8)	
<b>Categoría Breslow</b>			0,044
0-2 mm	17,6 (13)	82,4 (61)	
> 2 mm	32,3 (21)	67,7 (44)	
<b>Índice mitótico</b>			0,071
< 1/mm <sup>2</sup>	5,9 (1)	94,1 (16)	
≥ 1/mm <sup>2</sup>	27,0 (33)	73(89)	
<b>Ulceración histológica</b>			0,000
Ausente	13,1 (13)	86,9 (86)	
Presente	52,5 (21)	47,5 (19)	
<b>Regresión</b>			0,909
Presente	24,1 (13)	75,9 (39)	
Ausente	25,0 (21)	75,0 (64)	
<b>Tipo celular</b>			0,840
Fusifforme	20(1)	80(4)	
Epiteloide	25,6 (22)	74,4 (64)	
Mixto	0(0)	100(1)	
Nevoide	0(0)	100(3)	
Atípico	23,8 (10)	76,2 (32)	
<b>Satelitosis</b>			0,554
Ausentes	23,4 (29)	76,6 (95)	
Presentes	30,8 (4)	69,2 (9)	

### Biopsia de ganglio centinela e índice mitótico

El 97,1% (33 pacientes) de los pacientes con GC positivo presentó un IM ≥ 1 y solo el 2,9% (1 paciente) tuvo un IM < 1. Entre los pacientes con GC negativo, el 15,2% (16 pacientes) tuvo un IM < 1 y el 84,8% (89 pacientes) un IM ≥ 1 (fig. 2). Mediante el análisis estadístico univariante con la prueba del test estadístico exacto de Fischer se detectó una correlación no significativa entre estas 2 variables con

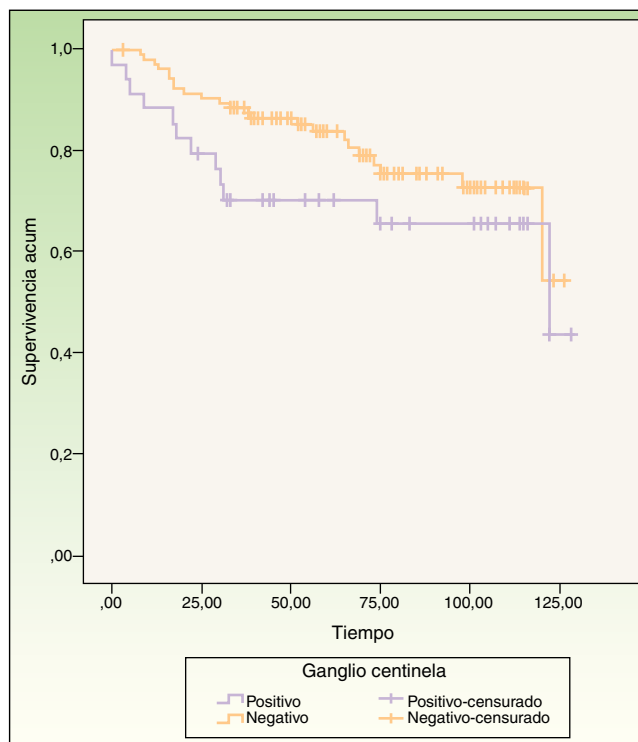


**Figura 2** Distribución del índice mitótico (IM) en nuestra muestra, según el resultado del ganglio centinela. En la gráfica se muestran los porcentajes en su correspondiente sector de barra.

p=0,071. En el subgrupo de pacientes con Breslow entre 1 y 4 mm se detectó una asociación estadísticamente significativa bilateral mediante el test estadístico exacto de Fischer entre el IM y la presencia de afectación metastásica del GC con p=0,034. En este subgrupo todos los pacientes (n=25) con metástasis en el GC tenían un IM ≥ 1/mm<sup>2</sup> y ningún paciente con un IM ≤ 1/mm<sup>2</sup> tenía un GC positivo. Entre los pacientes con GC negativo, el 16,2% (n=12) tuvo un IM < 1/mm<sup>2</sup> y el 83,8% (n=62) un IM ≥ 1/mm<sup>2</sup>. La OR para tener una GC positivo teniendo un IM < 1/mm<sup>2</sup> en este subgrupo fue de 0,838 (IC 0,758-0,926).

### Biopsia del ganglio centinela y supervivencia

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 122 meses. La media de tiempo libre de enfermedad fue de 101,17 meses (rango intercuartílico 93,59-108,75). En los pacientes con GC positivo la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 70,2% (IC 95%: 54-85%) y en los pacientes con CG negativo fue del 79% (IC 95%: 70-87%). A lo largo del seguimiento, 35 pacientes fallecieron y 3 recayeron, 12 con ganglio positivo (el 35,3% de los pacientes con ganglio positivo) y 23 con ganglio negativo (el 21,9% de pacientes con ganglio negativo) (tabla 4). Las curvas de Kaplan-Meier muestran menor tiempo de supervivencia entre los pacientes con GC positivo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (long-rank: p = 0,153) (fig. 3).



**Figura 3** Curva de supervivencia en función del resultado del ganglio centinela. El tiempo está expresado en meses.

**Tabla 4** Variables y mortalidad en el análisis univariado

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

H: hombres, IM: índice mitótico, M: mujeres.

Nota: El evento muerte se recoge en número total y porcentaje. El tiempo hasta el evento se expresa mediante la media en meses con intervalo de confianza (IC) del 95%. Las relaciones estadísticamente significativas se han marcado en negrita.

### Biopsia del ganglio centinela y otras variables pronósticas

El análisis univariado del estado del GC con factores pronósticos de valor establecido en nuestra muestra demostró asociación estadísticamente significativa con el espesor de Breslow ( $p=0,044$ ), el nivel de Clark ( $p=0,048$ ) y la ulceración ( $p=0,00$ ). Las variables regresión, sexo y edad no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de GC positivo ( $p=0,909$ ,  $p=0,209$  y  $p=0,88$ , respectivamente) (tablas 2 y 3). En el análisis multivariado la única variable que se mantuvo estadísticamente significativa fue la presencia de ulceración ( $p=0,000$ ); esta aumentó 7,039 veces la probabilidad de un GC positivo (tabla 5).

### Discusión

La indicación de la BGC se basa en estudios que demuestran que el estado del GC es el factor pronóstico independiente más potente para la supervivencia y tiempo libre de enfermedad<sup>15,16</sup>, pero no existe evidencia que demuestre que esta técnica tenga un impacto en la supervivencia del paciente<sup>17-19</sup>, y se asocia a una morbilidad de un 10% que incluye linfedema, seromas, infección y tromboflebitis<sup>20</sup>.

De acuerdo con las indicaciones vigentes, el 80% de los pacientes a los que se les ha practicado la BGC tiene un GC negativo. Nuestros resultados de la BGC, con una presencia de enfermedad metastásica ganglionar del 24% están en consonancia con otros estudios, lo que hace pensar que tanto la indicación como los métodos utilizados en nuestra serie para su detección y análisis fueron adecuados. Además

**Tabla 5** Análisis multivariado de factores pronósticos establecidos y ganglio centinela

Ganglio centinela	p	OR	Intervalo de confianza al 95% para OR	
			Límite inferior	Límite superior
Breslow	0,721	0,823	0,284	2,388
Clark	0,526	1,275	0,602	2,699
Ulceración	0,000	7,039	2,681	18,482
Regresión	0,864	1,083	0,435	2,700
IM	0,145	5,062	0,572	44,837
Edad	0,340	0,697	0,332	1,463
Sexo	0,145	0,497	0,194	1,273

IM: índice mitótico; OR: odds ratio.

de los efectos secundarios, existe un coste asociado a la BGC que podría evitarse en el 80% de los pacientes en los que el GC es negativo si se mejoraran los criterios de selección de este procedimiento<sup>19</sup>.

El IM del melanoma primario ha demostrado ser un potente factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma. Datos de la AJCC Melanoma Staging Database muestran una correlación negativa entre el aumento del IM y la supervivencia. La AJCC ha incluido el  $IM \geq 1/mm^2$  del melanoma primario como T1b en la clasificación TNM por su asociación a una menor supervivencia, pero no hay suficientes datos para determinar el riesgo de micro-metástasis ganglionares en los pacientes con un  $IM \geq 1/mm^2$ <sup>6</sup>.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con GC positivo (97,1%) tuvieron un  $IM \geq 1/mm^2$  pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas en comparación con los pacientes con GC negativo (84,8% con  $IM \geq 1/mm^2$ ). Esta ausencia de significación puede ser explicada por varios motivos: la distribución de la muestra; el tamaño muestral, y el umbral de detección para el IM. En nuestro estudio se ha escogido el nivel establecido por la AJCC ( $\geq 1$  mitosis/ $mm^2$ ) para la estadificación del melanoma. Este umbral ha demostrado relación con la supervivencia, pero no con el resultado de la BGC. Otros estudios que han encontrado relación entre la BGC y el IM han utilizado otros valores distintos al de la AJCC como punto de corte (bajo: 0-1/ $mm^2$ ; medio 2-5/ $mm^2$ ; alto  $\geq 5/mm^2$ ;  $\geq 6/mm^2$ )<sup>19,21,22</sup>, del espesor del melanoma primario. Nuestra muestra ha incluido melanomas desde 0,75 mm hasta más de 4 mm de Breslow. Se ha señalado que el IM pierde su valor predictivo a medida que aumenta el espesor del tumor, siendo solo un marcador de agresividad en tumores finos<sup>21</sup>, mientras que los de Breslow menor de 1 mm han mostrado resultados variables en la BGC<sup>22,23</sup>.

El análisis del subgrupo de pacientes con Breslow entre 1 y 4 mm para evitar el posible factor de confusión asociado a los melanomas de gran espesor<sup>21</sup> y un posible sesgo de selección en los melanomas finos mostró una correlación estadísticamente significativa entre el IM y el resultado de la técnica del BGC con el test estadístico exacto de Fisher ( $p=0,034$ ). Nuestro resultado apoya la utilización del IM como factor predictivo del resultado de la BGC en melanomas de espesor intermedio (1-4 mm de Breslow) y apoya la necesidad de estudiar la relación entre estos factores<sup>23,24</sup>.

### Biopsia del ganglio centinela y otros factores pronósticos establecidos

Además de estudiar la relación entre el resultado de la BGC y el IM, analizamos la relación del mismo con otros factores pronósticos establecidos<sup>6,7</sup>. Nuestros resultados mostraron relación en el análisis univariado entre el resultado de la BGC y el aumento de espesor de Breslow, el nivel de Clark y la presencia de ulceración. La edad, el sexo y la presencia de regresión no mostraron relación estadísticamente significativa con el resultado de la BGC.

El espesor de Breslow es considerado como el principal factor predictivo del resultado de la BGC y está incluido como el principal criterio para la realización de la misma<sup>6,7</sup>. Se recomienda la realización de la técnica cuando el

Breslow es superior a 1 mm porque se considera que hay un riesgo superior a un 10% de tener afectación ganglionar. Por debajo de ese espesor el riesgo de afectación ganglionar disminuye al 3%<sup>1-3</sup> y solo se considera si hay otros factores pronósticos negativos asociados. En nuestro estudio los pacientes con un Breslow > 2 mm mostraron un mayor porcentaje de metástasis ganglionares estadísticamente significativo frente a los que tenían un Breslow < 2 mm en el análisis univariado ( $p=0,044$ ). Escogimos para el análisis 2 mm como punto de corte por ser estadísticamente el mejor para crear 2 grupos. Este resultado es consistente con otros estudios publicados que muestran relación entre el aumento del espesor del melanoma primario y la presencia de metástasis ganglionares<sup>12,16,25</sup>, aunque las medidas escogidas para el análisis difieren entre estudios.

En el análisis estadístico multivariado, el espesor de Breslow, reconocido como uno de los factores predictivos más reproducibles<sup>11,19,21,24,25</sup>, no mostró una relación estadísticamente significativa. Este resultado podría explicarse porque muchas variables histológicas como el espesor de Breslow, los niveles de Clark y la ulceración están correlacionadas entre sí y actúan como factores de confusión<sup>11</sup>.

El valor pronóstico del nivel de Clark para la presencia de GC positivo ha sido controvertido en otros estudios<sup>11,19,21,22,24</sup>. En nuestra serie encontramos una relación entre el aumento del nivel y la presencia del GC positivo en el análisis univariado ( $p=0,048$ ), pero todos tenían un Clark igual o mayor de III, lo que podría haber influido en el resultado. Al analizar los estudios publicados se observa que los niveles de corte del índice de Clark utilizados son muy variables, haciendo la comparación de los resultados dificultosa, por lo que no existe un nivel de Clark establecido como el óptimo para predecir la presencia de GC positivo.

La presencia de ulceración en nuestro estudio se asocia de manera muy significativa a la presencia de GC positivo tanto en el análisis uni como en el multivariado ( $p=0,000$ ). Muchos autores han encontrado esta asociación en las series publicadas<sup>18,22</sup> y la ulceración está asociada negativamente con la supervivencia en todos los subgrupos de Breslow del melanoma<sup>18</sup>, lo que ha hecho que esté incluida en la clasificación TNM de la AJCC desde su sexta edición<sup>9</sup>. En contraste con estos datos, Sondak et al.<sup>11</sup> no encuentran asociación entre la presencia de ulceración y el resultado positivo del GC, lo que atribuyen a las distintas posibles causas de la ulceración y al error que puede inducir su presencia al medir el Breslow. En nuestro estudio se incluyó para la técnica de la BGC a los pacientes con Breslow > 0,75 mm y la presencia de ulceración según recomendación de la AJCC<sup>6</sup>. Nuestro resultado apoya la realización de la BGC en los pacientes que presentan ulceración, aunque el Breslow sea menor de 1 mm.

Las variables edad, sexo y regresión no fueron significativas en el análisis univariado. La edad ha sido un tema debatido en los resultados del GC<sup>11,19,21,24</sup>. Algunos autores han detectado una menor afectación ganglionar en los pacientes de mayor edad pese a tener menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia<sup>11,26</sup>. Estas diferencias podrían explicarse por una disfunción linfática asociada a la edad como muestra el estudio de Conway et al. en el que encuentran una disminución del flujo y captación de radiocoloide con el incremento de edad<sup>27</sup>. La relación entre el sexo y el resultado de la BGC no está establecida, habiendo

estudios que muestran mayor número de GC positivos en varones<sup>11,17,22</sup> y otros que no la encuentran<sup>11,19,21,24</sup>. En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de hombres con GC positivo (28,6 hombres frente a 19,4% en mujeres), pero este resultado no fue estadísticamente significativo.

La regresión histológica está presente entre un 10 y 35% de todos los melanomas, pero su ponderación no está estandarizada<sup>28</sup>. Está compuesta por cantidades variables de tejido fibroso, linfocitos, neoformación vascular y melanófagos que sustituyen al melanoma primario. Su medición da lugar a resultados dispares porque depende de la definición de la misma y de la subjetividad del dermatopatólogo. En nuestro estudio no hallamos relación significativa entre la presencia de regresión y la positividad de la BGC<sup>28</sup>.

El resultado de la BGC es considerado el factor pronóstico más específico y sensible para el tiempo libre de enfermedad y la mortalidad<sup>2</sup>. En nuestro estudio, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en los pacientes con GC positivo fue de 67 frente a un 82% en los pacientes con GC negativo, diferencia no significativa estadísticamente ( $p=0,132$ ); la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 70,2% para los pacientes con GC positivo y del 79% en los que el GC fue negativo, diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0,153$ ). Aunque estos resultados sí que muestran una mayor supervivencia en los pacientes con GC negativo, la ausencia de significación puede estar influida por varios motivos: el tratamiento posterior que reciben los pacientes con GC positivo. Según la AJCC la presencia de metástasis en el GC sitúa al paciente en un estadio III, y el tratamiento estándar de esta etapa es el vaciamiento ganglionar terapéutico. En nuestro estudio la presencia de GC positivo hizo que se considerara enfermedad regional avanzada y los pacientes recibieron tratamiento oncológico adyuvante, como interferón alfa a dosis altas, en el caso de considerarse necesario. Esta diferencia en el tratamiento finalmente aplicado a los pacientes con GC positivo puede haber influido en la ausencia de diferencia significativa de mortalidad y tiempo libre de enfermedad respecto a los pacientes con GC negativo; el tamaño muestral de nuestra serie, no pudiendo descartar que la tendencia observada de un mejor pronóstico de los pacientes con GC negativo pueda ser significativa con un tamaño muestral superior; el espesor de los melanomas analizados: Morton et al.<sup>3</sup> encontraron diferencias en la supervivencia pero escogieron para el análisis el subgrupo de pacientes con melanomas entre 1,2 y 3,5 mm de espesor. El motivo por el que Morton et al. escogieron este nivel de corte para el análisis fue el resultado de los estudios preliminares que señalaban que en este subgrupo de pacientes la diferencia entre la linfadenectomía electiva o tras la detección clínica de afectación ganglionar sí que afectaría a la supervivencia<sup>29</sup>. Nuestros resultados apoyan la utilización de la BGC como procedimiento para determinar el pronóstico y la clasificación del melanoma, pero hacen falta más estudios para establecer su valor terapéutico.

## Conclusiones

La relación entre el IM y el estado del GC no está bien establecida. Nuestro resultado no muestra relación entre ambas variables cuando incluimos los melanomas < 1 mm en el análisis por lo que coincidimos con Attis y Vollmer<sup>30</sup> en que el IM

no debería de realizarse de rutina al ser una técnica laboriosa. Creemos que en los tumores de menos de 1 mm hay otros parámetros que pueden ayudar a seleccionar correctamente a los pacientes candidatos a la BGC (ulceración, nivel de invasión) y en los tumores con espesor  $\geq 1$  mm ya se tiene la indicación de la técnica. Apoyamos los criterios de la sexta edición de la clasificación de la AJCC en los que no se considera el IM para seleccionar a los pacientes candidatos para la realización de la BGC.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:723–34.
2. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:19–27.
3. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307–17.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392–9.
5. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med.* 2000;30:4–10.
6. 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.
7. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote HA, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1032–47.
8. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:737–48.
9. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635–48.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel



- node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol.* 2011;104:379–85.
11. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: Lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:247–58.
  12. Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller III JR, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1998;134:983–7.
  13. Nagore E, Monteagudo C, Pinazo MI, Botella-Estrada R, Oliver V, Bañuls J, et al. Propuesta de protocolo para el informe histológico del tumor primario de los pacientes con un melanoma cutáneo del Grupo de Trabajo para el Melanoma Cutáneo de la Comunidad Valenciana. *Actas Dermo-Sifiliograf.* 2007;98:459–65.
  14. Spanknebel K, Coit DG, Bielick SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:305–17.
  15. Morton DL. Sentinel lymphadenectomy for patients with clinical stage I melanoma. *J Surg Oncol.* 1997;66:267–9.
  16. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group *Ann Surg.* 1999;230:453–63.
  17. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: An analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20:330–7.
  18. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery.* 2001;130:151–6.
  19. Mocellin S, Thompson JF, Pasquali S, Montesco MC, Pilati P, Nitti D, et al. Sentinel node status prediction by four statistical models: results from a large bi-institutional series (n = 1132). *Ann Surg.* 2009;250:964–9.
  20. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242:302–11.
  21. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg.* 2010;200:759–63.
  22. Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:533–41.
  23. Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, Thomas NE, Hensing TA, Sansbury LB, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness <or =1.0mm). *Ann Surg Oncol.* 2004;11:900–6.
  24. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer.* 2007;109:100–8.
  25. 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;107:2436–45.
  26. Rousseau Jr DL, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:569–74.
  27. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1548–52.
  28. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillen C. Problems in defining melanoma regression and prognostic implication. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:759–66.
  29. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present, and future. *Ann Surg Oncol.* 2001;8 Suppl 9:S22–8.
  30. Attis MG, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:380–4.