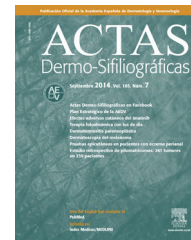




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión



A. Tejera-Vaquerizo^{a,*}, P. Martín-Cuevas^a, E. Gallego^b, E. Herrera-Acosta^a, V. Traves^c, E. Herrera-Ceballos^a y E. Nagore^d

^a Servicio de Dermatología, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria/Universidad de Málaga, Málaga, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria/Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^d Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia. España

Recibido el 10 de julio de 2014; aceptado el 24 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 20 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Biopsia de ganglio linfático centinela;
Pronóstico;
Índice mitótico;
Linfocitos que infiltran los tumores

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es identificar factores predictivos de la afectación metastásica del ganglio centinela (GC).

Pacientes y método: Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo realizado en 2 centros hospitalarios de tercer nivel. Se incluyeron un total de 818 pacientes. La medida de resultado principal fue la afectación del GC. La valoración de predictores independientes de esta afectación se realizó mediante una regresión logística múltiple y un árbol de clasificación y regresión (CART).

Resultados: El análisis de regresión logística múltiple mostró que la ulceración, el grosor tumoral y un alto índice mitótico (IM) (≥ 6 mitosis/mm²) se relacionaron con la afectación metastásica del GC de forma independiente. El CART mostró que el grosor de Breslow fue el factor más importante como predictor de la afectación linfática. Para los melanomas gruesos (> 2 mm) las variables predictoras fueron la ausencia de infiltrado inflamatorio, la edad y la localización. Para los melanomas menores de 2 mm las variables predictoras fueron el IM (> 6 mitosis/mm²), la ulceración y el grosor. El grosor tumoral, la edad, la localización y el IM fueron predictores de la supervivencia de estos pacientes.

Conclusión: Un alto IM se asocia con una mayor afectación metastásica del GC y una peor supervivencia. Con la metodología CART es posible una mejor predicción de la afectación metastásica regional con vistas al mejor manejo clínico de estos pacientes o su inclusión en ensayos clínicos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: antoniotejera@aedv.es, antoniotejera@globalderm.es (A. Tejera-Vaquerizo).

KEYWORDS

Melanoma;
Sentinel lymph node
biopsy;
Prognosis;
Mitotic index;
Tumor infiltrating
lymphocytes

Predictors of Sentinel Lymph Node Status in Cutaneous Melanoma: A Classification and Regression Tree Analysis

Abstract

Objective: The main aim of this study was to identify predictors of sentinel lymph node (SN) metastasis in cutaneous melanoma.

Patients and methods: This was a retrospective cohort study of 818 patients in 2 tertiary-level hospitals. The primary outcome variable was SN involvement. Independent predictors were identified using multiple logistic regression and a classification and regression tree (CART) analysis.

Results: Ulceration, tumor thickness, and a high mitotic rate (≥ 6 mitoses/mm²) were independently associated with SN metastasis in the multiple regression analysis. The most important predictor in the CART analysis was Breslow thickness. Absence of an inflammatory infiltrate, patient age, and tumor location were predictive of SN metastasis in patients with tumors thicker than 2 mm. In the case of thinner melanomas, the predictors were mitotic rate (> 6 mitoses/mm²), presence of ulceration, and tumor thickness. Patient age, mitotic rate, and tumor thickness and location were predictive of survival.

Conclusions: A high mitotic rate predicts a higher risk of SN involvement and worse survival. CART analysis improves the prediction of regional metastasis, resulting in better clinical management of melanoma patients. It may also help select suitable candidates for inclusion in clinical trials.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Actualmente el factor predictivo más importante de la supervivencia de los pacientes con melanoma es la presencia de metástasis en el ganglio centinela (GC)¹. Aunque no se ha demostrado que la resección ganglionar precoz de los ganglios afectados mejore la supervivencia global², se acepta que el conocimiento del grado de afectación regional proporciona un pronóstico más preciso y, por ello, puede ayudar a establecer una actuación terapéutica adecuada³.

El índice de Breslow y la presencia de ulceración son los factores que sistemáticamente se han relacionado con una mayor probabilidad de afectación del GC⁴⁻⁷.

En los últimos años el índice mitótico (IM) ha adquirido un protagonismo creciente, tanto como factor pronóstico como factor predictivo de la afectación metastásica del GC, especialmente tras establecerse el método mejor para su evaluación⁸⁻¹¹. A pesar de ello, en la última versión de la estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) su papel pronóstico actual queda formalmente establecido exclusivamente en el caso de los melanomas finos¹.

En medicina, en la toma de decisiones es importante buscar metodologías que sean precisas y nos ayuden a resolver los problemas que surgen a la hora de clasificar, estratificar o pronosticar a nuestros pacientes¹². Una de estas herramientas, cada vez más utilizadas, son los árboles de decisión, más concretamente los árboles de clasificación y regresión (también conocidos como CART, del inglés *Classification And Regression Trees*)¹³. Este modelo tiene como ventajas respecto a la regresión logística la simplicidad en su utilización e interpretación, y además el hecho de que tiene un carácter no paramétrico que no requiere ninguna hipótesis relativa a la distribución de los predictores y la respuesta ni a la respuesta entre estos y sus posibles interacciones.

El objetivo principal de este estudio ha sido identificar los factores predictivos de la afectación metastásica del GC usando la metodología CART y la regresión logística. Como objetivos secundarios se ha evaluado el papel de estos factores en la recurrencia y la supervivencia global de estos pacientes.

Material y método

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo.

Población de estudio

Los participantes en el estudio fueron seleccionados de las bases de datos de pacientes con melanoma del Hospital Virgen de la Victoria (HVV) de Málaga, España, y del Instituto Valenciano de Oncología de Valencia (IVO), España. El uso de ambas bases de datos se realiza de acuerdo con la regulación ética vigente. Las bases de datos han sido descritas previamente en detalle en otros trabajos¹⁴⁻¹⁶.

Con motivo del estudio se seleccionaron todos los pacientes con un solo melanoma cutáneo y un estadio clínico I o II a los que se les había realizado la biopsia selectiva del GC, y que habían sido incluidos de forma prospectiva en las bases de datos anteriormente mencionadas entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2012 para el IVO y entre el 1 de octubre de 2001 y el 31 de diciembre de 2012 para el HVV. Los pacientes a los que se les realizó la técnica, pero en los que no se pudo identificar el GC, fueron excluidos del estudio.

El estudio fue aprobado por el comité ético de ambas instituciones.

Tabla 1 Características clínicas y patológicas de los pacientes en función de la afectación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (n = 818)

Variable	BSGC negativo (%)	BSGC positivo (%)	Valor p
<i>Edad (años)</i>			
≤ 65	479 (75)	130 (74,3)	N.S.
> 65	160 (25)	45 (25,7)	
<i>Género</i>			
Mujer	330 (51,5)	104 (58,8)	N.S.
Hombre	311 (48,5)	73 (41,2)	
<i>Localización</i>			
Axial	136 (21,4)	30 (16,9)	N.S.
Extremidades	501 (78,6)	147 (83,1)	
<i>Grosor tumoral de Breslow (mm)</i>			
≤ 1	184 (29)	11 (6,2)	< 0,001
1,01-2	254 (40,1)	41 (23,2)	
2,01-4	119 (18,8)	70 (39,5)	
> 4	77 (12,1)	55 (31,1)	
<i>Ulceración</i>			
Presente	145 (23,2)	85 (48,9)	< 0,001
Ausente	479 (76,8)	89 (51,1)	
<i>Regresión</i>			
Presente	91 (15,8)	13 (8,3)	0,01
Ausente	486 (84,2)	144 (91,7)	
<i>Índice mitótico (mitosis/mm²)</i>			
0	80 (17,4)	7 (5,3)	< 0,001
1-5	305 (66,4)	76 (57,6)	
≥ 6	54 (16,2)	49 (37,1)	
<i>Infiltrado inflamatorio</i>			
Intenso	41 (8,1)	4 (3)	0,057
No intenso	208 (41,4)	51 (38)	
Ausente	254 (50,5)	79 (59)	

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; N.S.: no significativo

La variable dependiente del estudio fue el estado del GC, que fue definido como positivo o negativo cuando había presencia o ausencia de células de melanoma en el GC, respectivamente.

Estado del ganglio centinela

El estudio histológico del GC es bastante similar en ambos centros y se describe de la siguiente forma:

HVV. El estudio comienza con la identificación macroscópica del GC y, si es necesario, la limpieza de la grasa periganglionar. Una vez identificada la adenopatía se sumerge en formaldehído al 10% para la fijación y posterior inclusión en un bloque de parafina. Se realizan tandas cada 250 m μ . de 3 secciones en serie, la primera y la última sección para la tinción con hematoxilina-eosina y la segunda para la tinción inmunohistoquímica con HMB-45 hasta agotar el bloque.

IVO. Primeramente se lleva a cabo una identificación macroscópica del GC y, si es necesario, la limpieza de la grasa periganglionar. Una vez identificada, la muestra adenopática se coloca en 10% de formaldehído para la fijación

y posterior incrustación en un bloque de parafina. Se obtienen secciones transversales en serie cada 250 m μ . a partir de todo el ganglio linfático incluido en parafina. Tres secciones transversales se obtienen en cada sección, una de las cuales se tiñe con hematoxilina-eosina, y las otras están reservadas para la tinción inmunohistoquímica con S-100 y HMB-45, que se realiza solo después de verificar que no hay metástasis en las secciones de hematoxilina-eosina.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Como variables independientes se seleccionaron las siguientes características clínicas e histológicas:

Factores clínicos: el sexo, la edad (≤ 65 vs > 65 años) y la localización anatómica. Esta última variable fue dicotomizada como «axial» (cabeza, cuello, tronco, superficies volar o subungueal) o en «extremidad». Usamos la clasificación de Kruper et al.⁸ para clasificar a los melanomas volares y subungueales como axiales debido a que presentan un peor pronóstico que, en parte, pudiera deberse a alteraciones genéticas que lo diferencien del resto¹⁷.

Tabla 2 Análisis univariante y multivariante de los factores predictivos de la positividad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en 818 pacientes con melanoma cutáneo localizado

Variable independiente	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	Valor p	Odds ratio (IC 95%)	Valor p	Odds ratio (IC 95%)
Edad (años)				
≤ 65		1
> 65	N.S.	1,1 (0,6-1,5)
Género				
Mujer		1
Hombre	n.s.	1,3 (0,9-1,9)
Localización				
Axial	N.S.	0,7 (0,5-1,2)
Extremidades		1
Grosor tumoral de Breslow (mm)				
≤ 1		1		1
1,01-2	0,005	2,7 (1,1-4,9)	0,029	18 (1,4-240)
2,01-4	< 0,001	9,8 (3,9-16,5)	0,001	66,2 (5,3-830)
> 4	< 0,001	12,4 (6-26)	< 0,001	247,7 (17,4-35,34)
Ulceración				
Presente	< 0,001	3,2 (2,1-4,7)	0,003	12,3 (2,3-65)
Ausente		1		1
Regresión				
Presente	0,01	2,1 (1,1-3,8)
Ausente		1
Índice mitótico (mitosis/mm²)				
0		1
1-5	0,01	2,8 (1,2-6,3)
≥ 6	< 0,001	7,5 (3,2-17,5)	0,046	2,6 (1,1-6,6)
Infiltrado inflamatorio				
Intenso		1		
No Intenso	N.S.	2,5(0,8-7,3)
Ausente	0,03	3,2 (1,1-9,2)
Grosor tumoral de Breslow (mm) * ulceración				
1,01-2 * ulceración			0,06	0,16 (0,02-1,05)
2,01-4 * ulceración			0,03	0,15 (0,02-0,9)
> 4 * ulceración			0,005	0,07 (0,01-0,5)

N.S.: no significativo.

* La interacción entre grosor tumoral y ulceración.

Factores histológicos: el espesor de Breslow (categorizado de acuerdo con la AJCC en ≤ 1,00, 1,01-2, 2,01-4 y > 4 mm), la ulceración (presente vs. ausente), la regresión (presente vs. ausente), el IM (expresado como el número de mitosis por milímetros cuadrados [0,1-5, > 6])¹⁰ y los linfocitos infiltrantes de tumor (LIT) (ausente, no intenso, intenso)¹⁸.

Análisis estadístico

La variable «respuesta» fue la positividad del GC. Las variables fueron incluidas como variables binarias (sexo, edad, ulceración, localización y regresión) o como variables categóricas (espesor de Breslow, LIT e IM).

En el análisis de regresión logística primero se analizó la asociación de la positividad del GC con las variables a estudio

usando el test de la chi cuadrado, o un análisis de regresión logística univariante. Basado en el método de Wald se calcularon los cocientes de riesgo con sus intervalos de confianza (IC 95%) de todas las variables. Se realizó una regresión logística múltiple para identificar los predictores independientes de la positividad del GC y se analizaron las posibles interacciones entre las variables. Se comprobó la bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

En el desarrollo del árbol de clasificación se utilizó la metodología denominada CART¹⁹ que permite construir árboles de decisión mediante una serie de reglas sobre las decisiones tomadas para asignar un valor de salida a una determinada entrada, mediante divisiones binarias sucesivas. Esto es, se divide cada nodo madre en 2 nodos hijos homogéneos mediante la aplicación de respuestas sí/no en cada nodo de decisión. Las etapas para la generación del

modelo son: a) construcción del árbol; b) parada del proceso de crecimiento del árbol (se construye un árbol máximo que sobreajusta la información contenida en la base de datos); c) podado del árbol haciéndolo más sencillo y dejando solo los nodos más importantes; y por último d) selección del árbol óptimo con capacidad de generalización²⁰.

Se utilizó el software SSPS 20.0 (SPSS, Illinois, Inc; EE. UU.), método de crecimiento por medio de CART, con análisis de sensibilidad basado en el método de Gini²⁰ y sistema de validación cruzada. En el árbol final cada grupo tenía al menos 20 casos (10 casos en análisis de subgrupos).

Para la elaboración de las curvas COR y el cálculo del área bajo la curva de ambos se utilizó el paquete estadístico MedCalcStatistical Software versión 14.8.1. La comparación de ambas curvas se realizó siguiendo el método de DeLong²¹.

Para el estudio de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia específica por melanoma (SEM) se elaboraron las curvas mediante el método de Kaplan-Meier, y para la comparación univariada entre los grupos definidos se utilizó la prueba de los rangos logarítmicos. El análisis multivariante se realizó usando el modelo de los riesgos proporcionales de Cox. Se consideró una $p < 0,05$ como significativa. Para la realización de las pruebas estadísticas se usó el software SSPS 20.0 (SPSS, Illinois, Inc; EE. UU.).

Resultados

Participantes

De acuerdo con los criterios de selección un total de 855 pacientes cumplían los criterios histológicos, a los que se les proporcionó un consentimiento informado y se les sometió a la biopsia selectiva del GC. Se identificó el GC en 818 casos (95,6%). De esos 818 pacientes incluidos en el análisis 434 (53,1%) fueron mujeres y 384 hombres (46,9%). La mediana de edad fue de 53 años (rango intercuartílico 43-66). En la [tabla 1](#) se resumen las características clínicas e histológicas de la población de estudio estratificada por el estado del GC.

La afectación del GC se asocia con un incremento en el espesor de Breslow, la presencia de ulceración, la ausencia de regresión, un mayor IM y la ausencia de infiltrado inflamatorio. Por otro lado, no se relacionó con el sexo, la edad ni la localización. Entre las variables gráficamente se comprueba que existe una asociación entre el IM y un mayor espesor y la presencia de ulceración ([fig. 1](#)).

Estado del ganglio centinela

El análisis univariante mostró que las siguientes variables se relacionaron con la afectación del GC: el espesor tumoral, la ulceración, la ausencia de regresión, un mayor IM y la ausencia de LIT ([tabla 2](#)). Después de incluir estas variables en un análisis de regresión logística múltiple solo la ulceración, el espesor tumoral y un IM elevado (≥ 6 mitosis/mm²) se relacionaron con la afectación metastásica del GC de forma independiente.

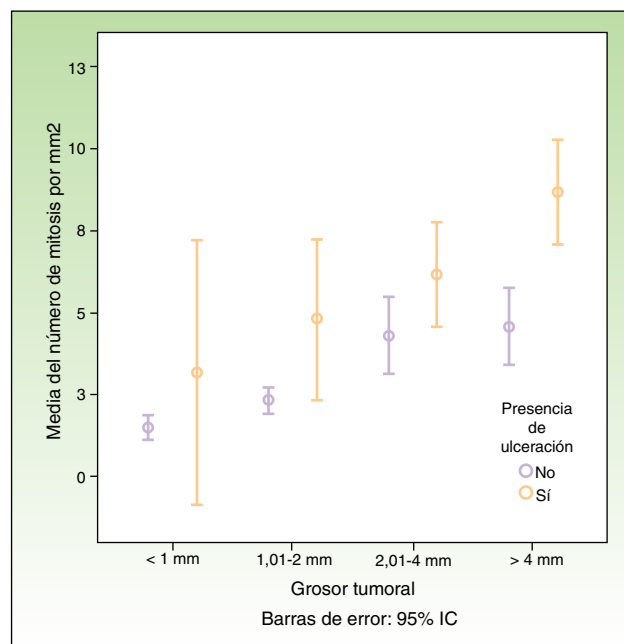


Figura 1 Representación gráfica de la asociación entre el índice mitótico, el espesor de Breslow y la ulceración en la población de estudio.

Árbol de clasificación y regresión

Tras la inclusión de las 8 variables de estudio el árbol utilizó 6 de ellas. El espesor de Breslow fue el factor más importante dicotomizando la muestra en 2 mm. Para los melanomas de espesor mayor de 2 mm en orden de importancia las variables utilizadas fueron el infiltrado inflamatorio (ausencia vs. resto), la edad y la localización. Para los melanomas menores de 2 mm las variables utilizadas en orden de importancia fueron el índice mitótico (> 6 mitosis/mm² vs. ≤ 6 mitosis/mm²), la ulceración y el espesor ([fig. 2](#)). De esta forma el grupo de mayor riesgo de afectación del GC fueron los melanomas de más de 2 mm con ausencia de LIT, en pacientes menores de 65 años y de localización en las extremidades (58% positividad en GC; $n = 60$), mientras que el grupo de menor riesgo de afectación del GC fueron aquellos con ≤ 6 mit/mm², no ulcerados y ≤ 1 mm de grosor (3,3% positividad en GC; $n = 181$).

Las curvas COR para ambos modelos no mostraron diferencias entre ellos ($p = 0,7$), con un área bajo la curva de 0,77 (IC 95%: 0,73-0,81) para el modelo CART y de 0,78 (0,74-0,82) para la regresión logística ([fig. 3](#)).

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica por melanoma

Tras una mediana de seguimiento de 58 meses (intervalo: 1-157), 104 pacientes fallecieron de melanoma en el seguimiento y 172 sufrieron alguna recaída (no censurados en el análisis de los riesgos proporcionales de Cox). El factor pronóstico más importante tanto para la SLE como para la SEM fue la afectación metastásica del GC.

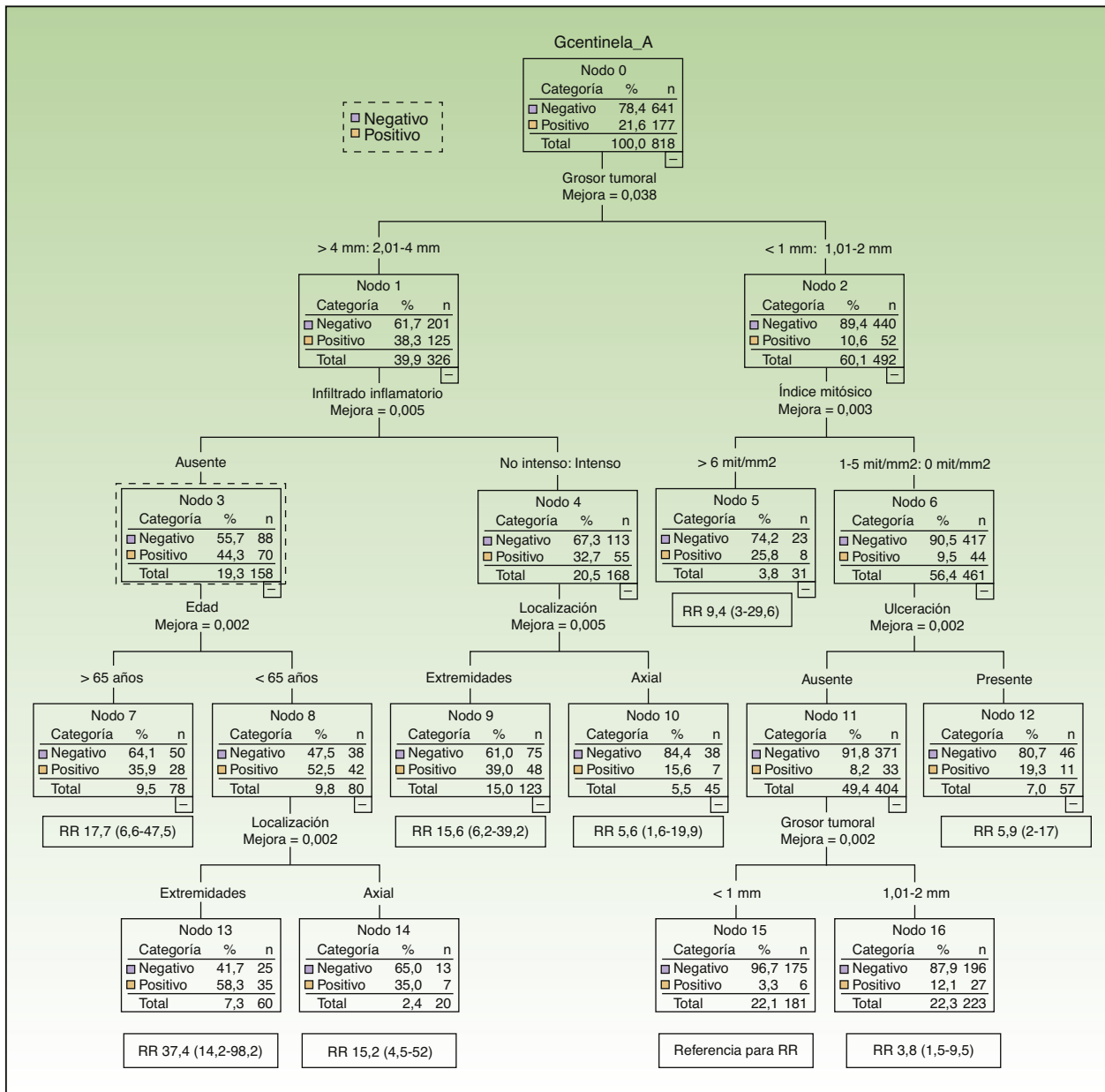


Figura 2 Árbol de clasificación y regresión con las siguientes variables: espesor de Breslow, infiltrado inflamatorio, índice mitótico, edad, sexo, localización, ulceración y regresión. RR: riesgo relativo.

La SEM para los pacientes con GC negativo fue de 93,1%, mientras que para los pacientes con GC positivo fue de 68,1%. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se ajustó para las variables significativas en el análisis univariante. La afectación del GC fue el factor pronóstico más importante tanto para la SLE (cociente de riesgo: 2,3; IC 95%: 1,5-3,6) como para la SEM (cociente de riesgo: 3,5; IC 95%: 1,9-6,3).

El resto de las variables significativas para la SLE se detallan en la **tabla 3** y fueron: el espesor de Breslow, la edad, la localización y el IM (**fig. 4**). Igualmente, para la SEM (**tabla 4**) el IM fue una variable pronóstica independiente junto con la edad, la localización y el espesor tumoral (**fig. 5**).

Discusión

En este trabajo hemos mostrado en una serie de 818 de pacientes con melanoma que el IM, junto con el espesor tumoral y la ulceración, tienen un papel significativo en la predicción de la afectación metastásica del GC. Además, el IM tiene un valor pronóstico independiente para la supervivencia de los pacientes con melanoma.

El índice mitótico no es un factor que se haya observado uniformemente como predictivo de la afectación metastásica del GC, a diferencia de lo que ocurre con la ulceración y, sobre todo, con el espesor tumoral¹⁴.

Tabla 3 Análisis univariante y multivariante para la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con melanoma cutáneo (n = 818)

Variable independiente	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	Valor p	Riesgo proporcional (IC 95%)	Valor p	Riesgo proporcional (IC 95%)
<i>Edad (años)</i>				
≤ 65		1	...	1
> 65	0,001	1,5 (1,1-2,2)	0,032	1,5 (1,1-2,2)
<i>Género</i>				
Mujer		0,8 (0,6-1,1)
Hombre	N.S.	1
<i>Localización</i>				
Axial	< 0,001	1,5 (1,2-1,8)	0,001	1,4 (1,2-1,7)
Extremidades		1	...	1
<i>Grosor tumoral de Breslow (mm)</i>				
≤ 1		1		1
1,01-2	0,01	3,2 (1,3-7,7)	0,006	5,1 (1,2-22)
2,01-4	< 0,001	9,9 (4,2-23,1)	< 0,001	10,4 (2,4-44,1)
> 4	< 0,001	15,4 (6,6-36,1)	< 0,001	9,5 (2,2-41,7)
<i>Ulceración</i>				
Presente	< 0,001	3,6 (2,6-5,2)
Ausente		1
<i>Regresión</i>				
Presente		1
Ausente	0,007	2,3 (1,3-4,3)
<i>Índice mitótico (mitosis/mm²)</i>				
0		1		1
1-5	0,007	4,9 (1,5-15,6)
≥ 6	< 0,001	12,5 (3,9-40,2)	0,03	2,7 (1,1-6,7)
<i>Infiltrado inflamatorio</i>				
Intenso		1		1
No intenso	N.S.	1,7 (0,7-4)
Ausente	N.S.	1,8 (0,8-4)
<i>Estatus de la BSGC</i>				
Positivo	< 0,001	3,5 (2,5-5)	0,001	2,3 (1,5-3,6)
Negativo		1		1

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; IC: intervalo de confianza; N.S.: no significativo.

En nuestro estudio el IM se ha mostrado como predictivo con respecto al basal en el grupo ≥ 6 mitosis/mm² en la regresión logística. Por otro lado, en el análisis CART las mitosis se muestran como el factor más importante después del espesor tumoral, pero solo en los tumores con un espesor menor de 2 mm, el cual se dicotomiza entre los melanomas ≥ 6 mitosis/mm² y el resto.

Con las mismas variables se pueden construir distintas aproximaciones para una clasificación. Sin embargo, entre la regresión logística y el método CART, el segundo ofrece una ventaja en la interpretación de los resultados debido a que es mucho más intuitivo, dado que permite identificar variables predictivas que influyen de forma diferente en grupos específicos de pacientes²⁰. Los modelos no tienen que ser excluyentes entre sí ya que, ante un mismo problema, deben barajarse distintas metodologías que pueden colaborar en la búsqueda de un resultado óptimo²².

El espesor de Breslow está considerado como el factor predictivo de la afectación metastásica del GC más importante²³. En nuestra muestra el punto de corte diferencial se encuentra en los 2 mm en el método CART. Parece que este espesor diferencia de forma máxima el riesgo de metástasis ganglionar²⁴.

La ulceración es otro factor predictivo importante en los diferentes estudios¹⁴. En el nuestro también se ha confirmado esta independencia como factor predictivo de la afectación metastásica. Sin embargo, en el método CART solo tiene relevancia para los melanomas menores de 2 mm y un IM menor de 6 mitosis/mm².

Con el modelo CART lo que se sugiere es que para melanomas con un espesor mayor de 2 mm ni el número de mitosis ni la ulceración pueden discriminar grupos de mayor riesgo de afectación metastásica en el GC. Sin embargo, la ausencia de infiltrado inflamatorio confiere una mayor

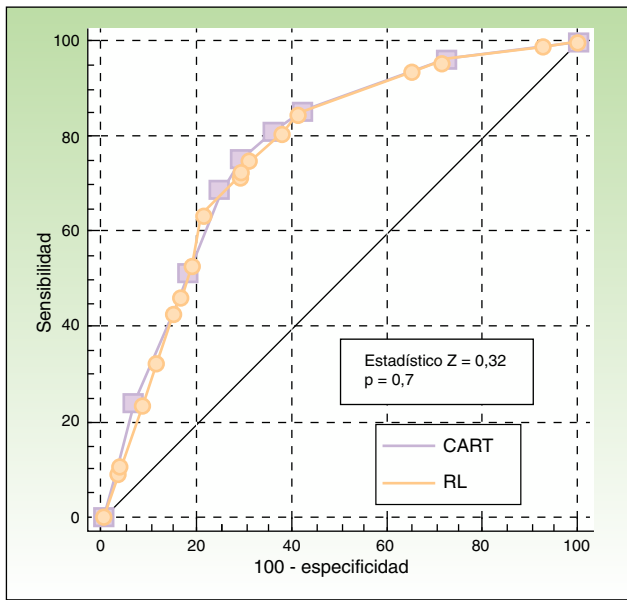


Figura 3 Gráfico de curva COR comparando el método CART y la regresión logística múltiple.

probabilidad de afectación metastásica del GC. Taylor et al.⁷ fueron los primeros en describir una relación significativa entre la ausencia de LIT y la presencia de metástasis regionales. Al igual que en nuestro estudio, tampoco encontraron diferencias en la supervivencia con respecto al infiltrado inflamatorio. Estos autores encuentran además que los pacientes con ausencia de LIT presentaron mayor frecuencia de recurrencias en los ganglios linfáticos regionales, pero tienen una proporción similar de recurrencias a distancia

que aquellos casos con presencia de infiltrado inflamatorio, lo que podría explicar, al menos en parte, este fenómeno.

Otras variables que aparecen en los nodos finales en el método CART y que pueden discriminar subgrupos son: la edad y la localización, variables que no alcanzan la significación estadística en la regresión logística.

La localización axial produce una menor afectación relativa del GC que los melanomas en extremidades en tumores gruesos y en melanomas menores de 2 mm con presencia de ulceración. Sin embargo, se relacionan con una peor SLE y supervivencia global en algunos trabajos. Este hecho, corroborado por otros autores, no deja de ser intrigante²⁵. Se ha achacado a un aumento de la vascularización en tumores de localización axial, sobre todo en la región de la cabeza y el cuello, por tanto con una mayor probabilidad de metástasis hematógenas o, en el sentido opuesto, existe una menor proporción de GC afectados por la complejidad del sistema linfático a este nivel, lo que dificulta su localización²⁶.

En este mismo sentido, para los melanomas gruesos localizados en las extremidades, la edad por debajo de 65 años se asocia con una mayor afectación metastásica del GC y paradójicamente presenta una mejor supervivencia.

En el grupo de melanomas finos ≤ 1 mm la frecuencia de afectación del GC es del 5,6%, que baja al 3,3% en caso de ausencia de ulceración y un número de mitosis < 6 mitosis/mm². Existe una amplia literatura para identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de afectación del GC y un peor pronóstico en los melanomas finos revisados por Venna et al.²⁷. La ulceración se identifica como un factor predictivo importante en los trabajos más recientes^{28,29}. Por el contrario, los factores predictivos que con más frecuencia se relacionan con la afectación del GC son el grosor tumoral, el IM, el nivel de Clark y la ausencia de LIT. En menor medida se han descrito asociaciones con la edad, el género, la fase de crecimiento vertical o la invasión linfovascular²⁷.

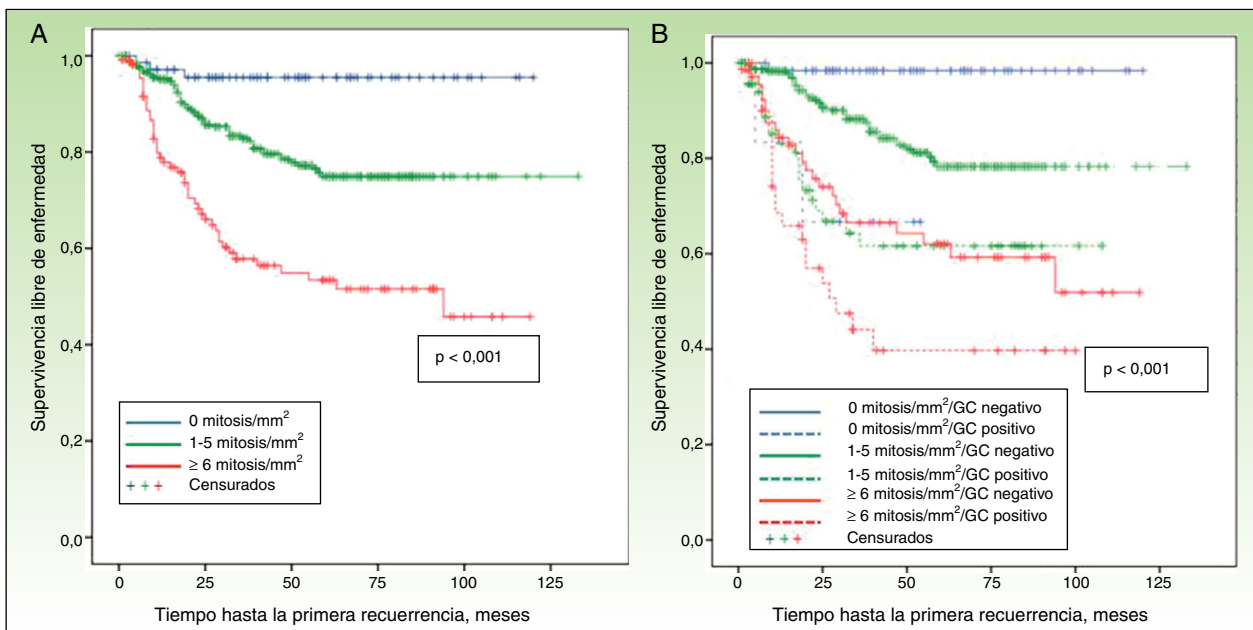


Figura 4 Curvas de supervivencia libre de enfermedad por el método de Kaplan-Meier. A. Entre los pacientes con bajo índice mitótico (0 mitosis/mm²), moderado índice mitótico (1-5 mitosis/mm²) y alto índice mitótico (≥ 6 mitosis/mm²). B. Estratificado por la afectación del ganglio centinela (GC).

Tabla 4 Análisis univariante y multivariante para la supervivencia específica por melanoma de los pacientes con melanoma cutáneo (n = 818)

Variable independiente	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	Valor p	Riesgo proporcional (IC 95%)	Valor p	Riesgo proporcional (IC 95%)
<i>Edad (años)</i>				
≤ 65		1		1
> 65	< 0,001	2,2 (1,3-3,4)	< 0,001	2,9 (1,6-5,1)
<i>Género</i>				
Mujer		1
Hombre	N.S.	0,7 (0,6-1,5)
<i>Localización</i>				
Axial	< 0,001	1,5 (1,2-1,8)		2,6 (1,6-4,4)
Extremidades		1	< 0,001	1
<i>Grosor tumoral de Breslow (mm)</i>				
≤ 1		1		1
1,01-2	0,027	3,5(1,1-12)
2,01-4	< 0,001	9,9 (4,2-37,7)	0,039	4,9 (1,1-21,8)
> 4	< 0,001	15,1 (4,5-50)	0,024	5,8 (1,3-26)
<i>Ulceración</i>				
Presente	< 0,001	3,5 (2,2-5,6)
Ausente		1
<i>Regresión</i>				
Presente	N.S.	1
Ausente		1,5 (0,8-3)
<i>Índice mitótico (mitosis/mm²)</i>				
0		1		1
1-5	0,032	4,8 (1,2-17,8)	0,029	4,2 (0,9-18,7)
≥ 6	< 0,001	14,3 (3,5-59)	0,004	9,1 (2,1-41,6)
<i>Infiltrado inflamatorio</i>				
Intenso		1		1
No intenso	N.S.	1,2 (0,5-4)
Ausente	N.S.	1,5 (0,4-3,3)
<i>Estatus de la BSGC</i>				
Positivo	< 0,001	4,6 (2,9-7,3)	< 0,001	3,5 (1,9-6,3)
Negativo		1		1

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; IC: intervalo de confianza; N.S.: no significativo.

Por otro lado, el IM se ha mostrado como un factor pronóstico importante, tras la afectación del GC y el espesor de Breslow tanto para la SLE como la SEM. Esto está en consonancia con los hallazgos de Azzola et al.¹⁰ y revalidado recientemente por su grupo, con un mayor número de casos donde el IM como factor pronóstico se muestra claramente superior a la ulceración³⁰.

En conclusión, el IM se asocia con una mayor afectación metastásica del GC en melanomas de menos de 2 mm, aunque su papel más relevante se encuentra en el efecto sobre la supervivencia de estos pacientes. Después de la afectación regional linfática y el espesor de Breslow es el factor pronóstico más importante, incluso por encima de la ulceración. Por otro lado, el infiltrado inflamatorio del melanoma se ha demostrado predictor de la afectación metastásica del GC para melanomas de más de 2 mm, aunque no tiene relevancia en el pronóstico de estos pacientes.

Las implicaciones prácticas de este estudio son que con la metodología CART es posible una predicción más práctica

e intuitiva de la afectación metastásica del GC con vistas al manejo clínico de estos pacientes o su inclusión en ensayos clínicos.

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.

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

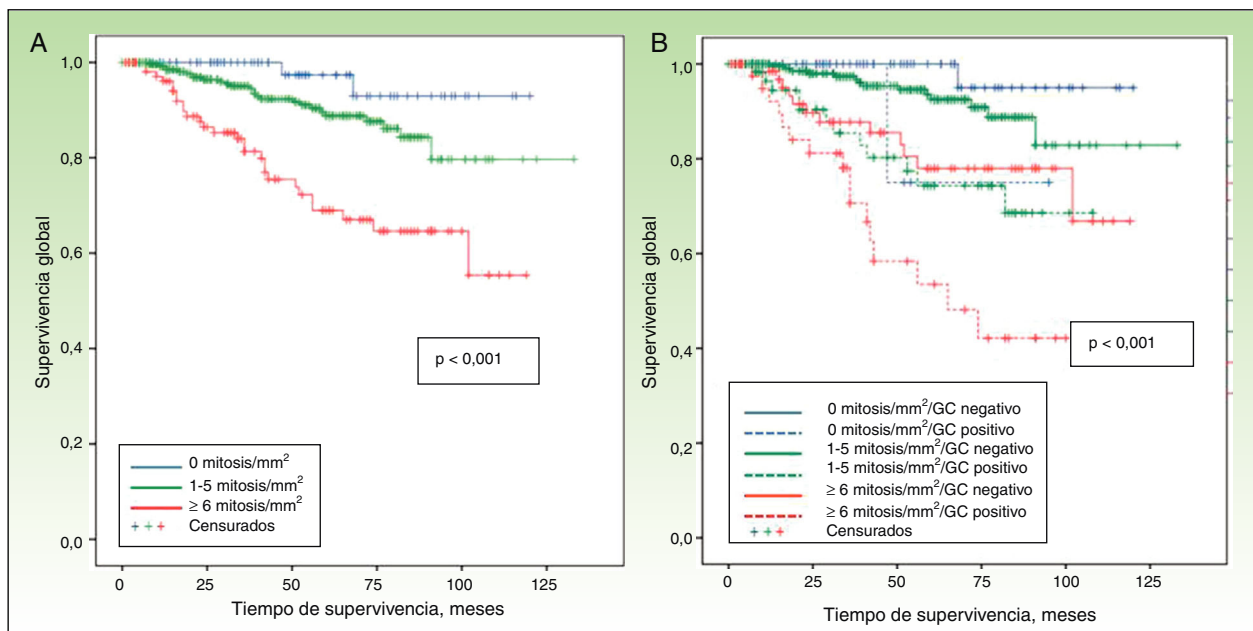


Figura 5 Curvas de supervivencia específica de melanoma por el método de Kaplan-Meier. A. Entre los pacientes con bajo índice mitótico (0 mitosis/mm²), moderado índice mitótico (1-5 mitosis/mm²) y alto índice mitótico (≥ 6 mitosis/mm²). B. Estratificado por la afectación del ganglio centinela (GC).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599–609.
- 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.
- Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller JR, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1998;134:983–7.
- Berk DR, Johnson DL, Uzieblo A, Kiernan M, Swetter SM. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: The Stanford experience, 1997–2004. *Arch Dermatol.* 2005;141:1016–22.
- Lowe JB, Hurst E, Moley JF, Cornelius LA. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Dermatol.* 2003;139:617–21.
- Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:869–75.
- 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.
- 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.
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3,661 patients from a single center. *Cancer.* 2003;97:1488–98.
- Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: High value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005;15:169–77.
- Tom E, Schulman KA. Mathematical models in decision analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:65–73.
- Calle ML, Sánchez-Espigares JA. Classification trees and regression in biomedical research. *Med Clin (Barc).* 2007;129:702–6.
- Tejera-Vaquero A, Nagore E, Herrera-Acosta E, Martorell-Calatayud A, Martín-Cuevas P, Traves V, et al. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2012;148:577–84.
- Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillén C, Martorell A, Hueso L, et al. Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con melanoma cutáneo según el grado de exposición solar de la localización del melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:205–11.
- Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, López-Navarro N, Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:147–54.
- Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control.* 2009;20:115–9.
- Clark WH, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1893–904.

19. Crichton NJ, Hinde JP, Marchini J. Models for diagnosing chest pain: is CART helpful? *Stat Med*. 1997;16:717–27.
20. Trujillano J, Sarria-Santamera A, Esquerda A, Badia M, Palma M, March J. Aproximación a la metodología basada en árboles de decisión (CART). Mortalidad hospitalaria del infarto agudo de miocardio. *Gac Sanit*. 2008;22:65–72.
21. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.
22. Costanza MC, Paccaud F. Binary classification of dyslipidemia from the waist-to-hip ratio and body mass index: A comparison of linear, logistic, and CART models. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:7.
23. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, 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.
24. Mahiques Santos L, Oliver Martinez V, Alegre de Miquel V. Biopsia del ganglio centinela en melanoma. Valor pronóstico y correlación con el índice mitótico. Experiencia en un hospital terciario. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:60–8.
25. Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3089–97.
26. Leong SP. Role of selective sentinel lymph node dissection in head and neck melanoma. *J Surg Oncol*. 2011;104:361–8.
27. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, Leong SP, Miller JR 3rd, Sagebiel RW, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:560–7.
28. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, Thoms KM, Schön MP, Tronnier M, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2252–8.
29. Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:4387–93.
30. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: An analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*. 2011;29:2199–205.