



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **REVISIÓN DE LAS NUEVAS INDICACIONES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA EN EL MELANOMA**

**Ignacio Sureda Albertí**

**Grado en Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Año Académico 2021-22**

# REVISIÓN DE LAS NUEVAS INDICACIONES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA EN EL MELANOMA

**Ignacio Sureda Albertí**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Medicina**

**Universitat de les Illes Balears**

**Año Académico 2021-22**

Palabras clave del trabajo:

Melanoma, ganglio centinela, biopsia selectiva del ganglio centinela, vaciamiento ganglionar radical

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo: *Dr. Antoni Bennàssar Vicens*

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Resumen

**Introducción:** El MSLT-I demostró que el estado del ganglio centinela (GC) es un potente factor pronóstico del melanoma. Desde entonces, el vaciamiento ganglionar radical (VGR) se ha convertido en el tratamiento estándar de las metástasis del GC. Los recientes avances en inmunoterapia y terapia diana han obligado a rediseñar las estrategias de diagnóstico y estadificación. El objetivo del actual trabajo es revisar el papel del GC y qué factores pronósticos pueden influir en su estado.

**Material y métodos:** Se han revisado las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane para la literatura publicada perteneciente a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y su papel como factor pronóstico en el melanoma.

**Resultados:** La ausencia de impacto del VGR en la supervivencia específica del melanoma observada en el MSLT-I, obligó al diseño de nuevos estudios que lo evaluaran (DeCOG-SLT y MSLT-II). A pesar de proporcionar un control regional de la enfermedad, no se pudo demostrar un claro beneficio del vaciamiento en aquellos pacientes con metástasis clínicamente oculta. Existen varios estudios que han demostrado cómo el índice mitótico, la carga tumoral, la regresión histológica y la infiltración linfovascular pueden predecir el riesgo de metástasis del GC.

**Conclusión:** El desarrollo de herramientas que permitan seleccionar a pacientes que se puedan beneficiar de la BSGC y del VGR se ha convertido en el objetivo de las recientes investigaciones. Las técnicas moleculares o la elaboración de modelos de evaluación de riesgo han mostrado tener resultados esperanzadores en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del melanoma.

## Índice

1. Introducción.....	pág. 5
2. Material y métodos .....	pág. 11
3. Resultados .....	pág. 12
4. Conclusión .....	pág. 18
5. Referencias .....	pág. 20
6. Anexo .....	pág. 24

## 1. INTRODUCCIÓN

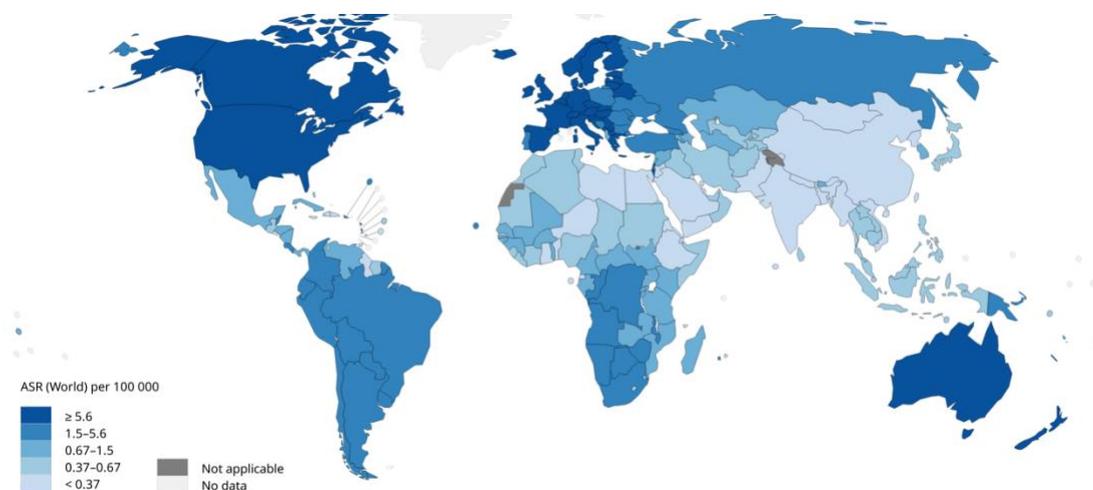
En las últimas décadas, se ha desarrollado un interés creciente sobre el melanoma, un tipo de cáncer cutáneo muy agresivo y hasta hace poco con elevada letalidad. Debido a un aumento en la incidencia a nivel mundial, hace que se convierta en un importante problema sociosanitario. De hecho, a pesar de que en la mayoría de los casos la enfermedad se manifiesta de manera localizada, entre un 15-20% desarrollarán metástasis ganglionar y/o sistémica<sup>1</sup>.

Tradicionalmente, el estado del ganglio centinela se ha utilizado como factor pronóstico del melanoma, fundamentalmente para la estadificación y la toma de decisiones terapéuticas, sobre todo en lo que respecta a los melanomas de grosor intermedio. Principalmente en esta última década, se han descrito grandes avances en el desarrollo de la biología molecular e inmune del melanoma, por lo que han aparecido potenciales líneas de tratamiento como la inmunoterapia o la terapia diana<sup>2</sup>, que obligan a rediseñar las estrategias de diagnóstico y estadificación del melanoma. Es por este motivo que el objetivo principal del actual trabajo es presentar una revisión del papel y de las nuevas indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la estadificación y manejo del melanoma, así como revisar factores pronósticos que pueden influir en el estado del ganglio centinela y posibles proyecciones de futuro.

### 1.1. Epidemiología

El melanoma cutáneo constituye el decimoséptimo cáncer más común a nivel mundial, presentando una tasa de incidencia estandarizada por edad estimada en 3.4 por cada 100.000 habitantes, según los datos obtenidos en GLOBOCAN 2020<sup>3</sup>. Esta tasa se distribuye de manera heterogénea desde el punto de vista geográfico (Fig.1), debido fundamentalmente a las diferencias de exposición a la radiación ultravioleta y a ciertas propiedades fenotípicas, siendo Australia y

Nueva Zelanda los países con mayores tasas (35.8 cada 100.000 habitantes), seguido por las regiones del norte y del oeste de Europa y por Norteamérica, que varían entre 16 y 19 cada 100.000 habitantes. Según los datos reflejados para el 2020, la incidencia global ha aumentado en 324.635 casos, manteniendo la tendencia hacia el incremento de nuevos casos a medida que pasan los años. De hecho, se estima que, en la próxima década, el número de pacientes diagnosticados aumente de manera considerable debido al envejecimiento de la población<sup>4</sup>.



**Figura 1. Distribución geográfica de la tasa de incidencia estandarizada por edad estimada cada 100.000 habitantes a nivel mundial de melanoma (2020)<sup>3</sup>.**

En cuanto a la mortalidad, el melanoma representa el 0.7% de todas las muertes con cáncer, con un total de 57.043 fallecidos a nivel mundial<sup>3</sup>. A pesar del aumento de la incidencia en los últimos años, no se ha descrito de manera proporcional un aumento de la mortalidad, apreciándose de hecho una disminución con respecto a los informes del 2018 con un total de 60.712 fallecidos.

## 1.2. Estadificación

El melanoma es un tipo de cáncer que presenta elevadas tasas de supervivencia si se diagnostica de manera precoz. En el 2017, Gershenwald et

al.<sup>5</sup> situó las tasas de supervivencia a 5 años para los estadios I-III del 98%, 90% y 77%, respectivamente. La estadificación se convierte, por tanto, junto con un adecuado y temprano diagnóstico, en una herramienta fundamental para concretar la extensión de la enfermedad, identificar a los pacientes de riesgo de enfermedad metastásica, determinar y comparar tratamientos y proporcionar información pronóstica y de supervivencia.

Actualmente, se utiliza la octava edición (2018) de un sistema de estadificación universal establecido por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, con respecto al tamaño tumoral, el estado ganglionar y la metástasis (TNM). Este sistema requiere de la realización de una escisión total de la lesión para determinar las características histopatológicas del melanoma. De esta manera, los melanomas se clasifican en enfermedad localizada (estadio I-II), regional (estadio III) y metastásica a distancia (estadio IV).

Por su interés pronóstico, se incluyen dentro de la estadificación del AJCC los siguientes parámetros para determinar la T<sup>5,6</sup> (Tabla 1):

- Índice de Breslow (IB): corresponde a la profundidad de la invasión tumoral y se mide en milímetros (mm). Se estratifica en 5 categorías: <0.8 mm, 0.8 - 1.0 mm, 1.01 - 2.0 mm, 2.01 - 4.0 mm y >4.0 mm. En los vigentes protocolos de actuación, se decide el margen quirúrgico requerido tras la exéresis del tumor primario en función de este parámetro.
- Ulceración: definida como la ausencia de epitelio intacto sobre el melanoma. Junto con el IB, son los factores pronósticos más importantes del melanoma no metastásico y definen la categoría T.

Categoría T	Índice de Breslow	Ulceración	Subcategoría T	Supervivencia específica del melanoma (10 años)
T1	<0.8 mm <0.8 mm 0.8 - 1.0 mm	No Si Si o No	T1a T1b T1b	98% 96%
T2	>1.0 - 2.0 mm	No Si	T2a T2b	92% 88%
T3	>2.0 - 4.0 mm	No Si	T3a T3b	88% 81%
T4	> 4.0 mm	No Si	T4a T4b	83% 75%

**Tabla 1.** Clasificación del tumor primario y de la supervivencia específica del melanoma en pacientes con enfermedad en estadio I y II (AJCC)<sup>5</sup>.

Es importante comentar que, junto con las características comentadas anteriormente, deben tenerse en consideración otros aspectos que, a pesar de no incluirse como criterios para la AJCC, determinarán también el pronóstico de la enfermedad: índice mitótico (IM), nivel de Clark, carga tumoral, regresión, crecimiento vertical, linfocitos infiltrantes de tumor (LIT), neurotropismo e invasión linfovascular (ILV)<sup>1,5,7</sup>.

Con el objetivo de comprender en mayor medida el propósito de esta revisión, es relevante mencionar las principales diferencias que distinguen la séptima y la octava edición<sup>5,6</sup>.

En la actual edición (Tabla 1), la categoría T se sigue clasificando en función del grosor, pero por cuestiones de practicidad se ha decidido aproximar al primer decimal 0.1 más próximo. Este hecho, permitió abrir un punto de corte en 0.8 mm en los T1, lo que dio lugar a una subclasificación (T1a y T1b) en función de si son <0.8 mm o entre 0.8 y 1 mm con o sin ulceración. Se demostró que este umbral otorgaba mayor poder pronóstico en comparación con el IM<sup>6</sup>, por lo que se decidió descartar este último en la actual edición. Se observó que esta subcategorización de los melanomas en T1 presentaba un potencial de relevancia clínica con respecto a la BSGC. En general, las metástasis del GC son infrecuentes (< 5%) en los pacientes cuyo melanoma tiene un grosor <0,8 mm y sin ulceración (es decir, T1a de la 8ª edición), pero se producen en

aproximadamente el 5-12% de los pacientes con melanomas primarios de 0,8-1,0 mm de grosor (es decir, T1b)<sup>6</sup>. Ante estos resultados, las principales guías actuales de práctica clínica han recomendado que se considere la BSGC en pacientes con un tumor primario de 0,8-1,0 mm y en pacientes con tumores de menor grosor con ulceración (T1b) (Fig. 2)<sup>1,5,7</sup>.

Con respecto a la N, se prescinde de los términos micrometástasis y macrometástasis y pasa a ser sustituido por enfermedad clínicamente oculta (detectado mediante BSGC) y clínicamente evidente (ya sea mediante la exploración física o con pruebas de imagen). Además, la presencia de microsatélites, satelitosis y metástasis en tránsito pasa a clasificarse en función del número de ganglios afectados y se categorizan en N1c, N2c y N3c. Un punto importante, es la aparición del sufijo “sn” para diferenciar a los pacientes que, tras mostrar positividad para GC, han sido intervenidos mediante un VGR de los que no han sido sometidos a ninguna intervención<sup>6</sup>. Esta categorización surge a raíz de los resultados obtenidos en varios ensayos clínicos recientes en los que no se ha demostrado un beneficio claro en cuanto a la supervivencia del VGR con GC positivo en comparación con la observación<sup>8,9</sup>.

### **1.3. Biopsia selectiva del ganglio centinela**

La valoración de los ganglios linfáticos a nivel regional corresponde a un parámetro esencial para el pronóstico, supervivencia y estadificación del melanoma, tal y como se refleja en las principales guías actuales<sup>1,5,7</sup>. En este sentido, la estadificación y el diagnóstico ganglionares se han visto revolucionados desde la descripción de la BSGC en 1992, la técnica más apropiada y precisa para la enfermedad con estadio clínico temprano (I-II) (Anexo: caso 1).

Antes de la descripción de la BSGC, y de forma similar a como se entiende en la actualidad, se consideraba que las metástasis ganglionares constituían un factor pronóstico fundamental en las fases más tempranas de la enfermedad. Por este motivo, los protocolos de actuación recomendaban de manera sistemática la realización de un vaciamiento ganglionar radical (VGR) a todos los pacientes con diagnóstico de melanoma con el objetivo de estudiar y tratar la enfermedad<sup>10</sup>. Tras varios años, Morton et al (1994)<sup>10</sup>. se percató de que no se objetivaba un aumento en la supervivencia global en este tipo de pacientes y sí aumentaba la aparición de complicaciones y morbilidades<sup>10,11</sup>. Además, pudo apreciar que el porcentaje con ganglios afectados era muy bajo en relación a la cantidad de intervenciones realizadas. Así pues, decidió llevar a cabo un ensayo prospectivo, randomizado y controlado para determinar el papel de la BSGC en el melanoma, el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I* (MSLT-I). Se aleatorizaron 2001 pacientes con melanoma (1347 pacientes con grosor intermedio y 314 de mayor grosor) en un grupo de observación (escisión de la lesión seguido de seguimiento ganglionar y posterior VGR en caso de recidiva) y un grupo de biopsia (escisión de la lesión, BSGC y VGR inmediato en caso de positividad del GC)<sup>10</sup>.

Los resultados del MSLT-I permitieron confirmar el valor pronóstico del GC en estadios tempranos<sup>10</sup>. A pesar de no revelar diferencias significativas en la supervivencia específica del melanoma global a los 10 años entre los dos grupos, sí permitió demostrar que los pacientes con GC positivo tenían una peor supervivencia específica de melanoma en comparación con aquellos con GC negativo<sup>10</sup>. Además, mostraron un aumento en la supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 10 años en el grupo de la biopsia<sup>10</sup>, otorgando de esta manera un mayor control regional con el tratamiento temprano de los ganglios centinela afectados<sup>11</sup>. Con estos hallazgos, se abrió la posibilidad de que la extirpación temprana de las metástasis ganglionares en los melanomas de grosor intermedio (1.2-3.5 mm) pudiera mejorar de manera significativa la

supervivencia de este grupo a los 10 años. Es por este motivo que la positividad en la BSGC y el posterior VGR se convirtieron en el tratamiento estándar de los pacientes con dichas características<sup>10</sup> (Anexo: caso 2). Sin embargo, al no demostrar beneficio en la supervivencia específica del melanoma, el papel del VGR en los GC positivos no estuvo exento de controversias con el paso del tiempo.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se han revisado las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane para la literatura publicada tanto en inglés como en castellano, perteneciente a la biopsia selectiva del ganglio centinela y su papel como factor pronóstico en el melanoma. La estrategia de búsqueda se ha basado en la introducción de diversas palabras clave y términos MESH para *melanoma*, *sentinel lymph node*, *sentinel lymph node biopsy* y *lymph node dissection* o *lymph node excision*, así como la combinación entre ellas. Los títulos y los resúmenes fueron revisados y se seleccionaron aquellos artículos que hacían especial énfasis en el ganglio centinela como factor en la toma de decisiones sobre el melanoma, así como diversos factores histopatológicos que pueden ser predictores de positividad del ganglio centinela.

Para las estimaciones que aparecen sobre incidencia y mortalidad del melanoma a nivel mundial se ha utilizado la base de datos del *Global Cancer Observatory* (GCO) perteneciente a la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se ha utilizado el programa online *Cancer Today* en el que se recoge la carga del cáncer en el mundo en el 2020, basada en las estimaciones realizadas por GLOBOCAN en 185 países para 36 tipos de cáncer en función de la edad y del sexo.

### 3. RESULTADOS

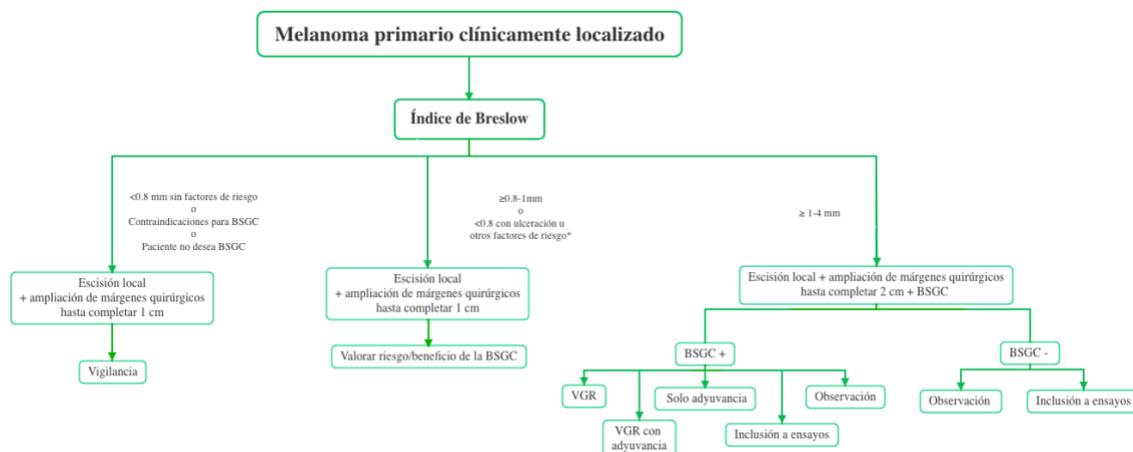
Los resultados del estudio MSLT-I fueron muy esperanzadores en cuanto al papel que juega la BSGC como factor pronóstico de supervivencia del melanoma. No hay duda de que esta técnica mínimamente invasiva ha resultado ser un componente estándar firmemente establecido durante más de 20 años en el tratamiento inicial de los melanomas principalmente con un grosor intermedio<sup>10</sup>, aunque también en melanomas de mayor grosor<sup>8,9</sup>, sobre todo en cuanto se refiere al control de la enfermedad regional. Además, la ausencia de afectación ganglionar adicional en alrededor de un 80% de los pacientes con BSGC positiva, sugería considerar la BSGC como un factor terapéutico<sup>10</sup>. Sin embargo, la inexistencia de datos que pudieran demostrar cómo el VGR ejercía un efecto directo sobre la supervivencia específica del melanoma, obligó a que se diseñaran estudios que evaluaran el impacto del VGR en la supervivencia del melanoma. Se llevaron a cabo dos ensayos prospectivos, aleatorizados y multicéntricos en fase III, el *German Dermatologic Cooperative Oncology Group trial* (DeCOG-SLT) y el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II* (MSLT-II). Demostraron la carencia de beneficio sobre la supervivencia en aquellos pacientes sometidos a VGR tras la positividad de la BSGC<sup>8,9</sup>. En ambos ensayos, aquellos pacientes que presentaron metástasis clínicamente oculta identificada por la BSGC fueron asignados de manera aleatoria a un grupo que se sometería a VGR o a un grupo donde se llevaría a cabo un seguimiento mediante la observación ganglionar y posterior VGR en caso de recidiva. El DeCOG-SLT mostró una supervivencia a los 3 años del 81% en las pacientes que se sometieron VGR frente al 82% en el grupo de observación ganglionar, obteniendo unos resultados similares a los descritos en el MSLT-II<sup>8</sup>. Con los resultados del ensayo DeCOG-SLT, se pudo concluir que el VGR no estaba recomendado en metástasis  $\leq 1$  mm en el GC, sin embargo, permitió plantearse

la posibilidad de si existía algún subgrupo, especialmente los GC con metástasis clínicamente evidente, que pudiera beneficiarse del VGR<sup>8</sup>.

El MSLT-II surgió en respuesta a la insuficiente potencia estadística y bajo tamaño de muestra del DeCOG-SLT. Con una población de 1755 pacientes, determinó que la supervivencia específica de enfermedad a los 3 años fue la misma en ambos grupos (86%), a pesar de presentar una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a favor del grupo de la biopsia<sup>9</sup>. El MSLT-II, estudió cómo afectaba el VGR en la metástasis clínicamente oculta de GC. Sin embargo, los análisis de subgrupos no revelaron un mayor beneficio para este grupo a pesar de ser aparentemente de mayor riesgo. La tasa de recidiva ganglionar fue significativamente mayor en el grupo de observación (23%), por lo que el VGR parecía proporcionar un control regional de la enfermedad. Además, la presencia de ganglios no centinela con metástasis en el grupo del VGR resultó ser un factor predictivo significativo de las muertes relacionadas con el melanoma<sup>9</sup>. Ante estos resultados, surgió la pregunta de si existe algún subconjunto de pacientes con BSGC positiva que pueda beneficiarse del VGR.

Actualmente, las directrices de tratamiento establecen que los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica de alto riesgo se pueden beneficiar del VGR. Se entiende como alto riesgo la presencia de diseminación extracapsular, presencia de microsatelitos y/o ILV concomitantes,  $\geq 3$  ganglios afectados,  $\geq 2$  territorios ganglionares implicados y pacientes inmunodeprimidos<sup>7</sup>. La observación sólo puede ofrecerse después de valorar el balance riesgo/beneficio de realizar un VGR (Fig. 2)<sup>1,5,7</sup>. De hecho, en algunos casos se llevan a cabo manejos más conservadores basados en la vigilancia ganglionar periódica, ya que a pesar de que el VGR ha demostrado un efecto positivo sobre el control regional, la ausencia de beneficios para la supervivencia y el aumento de la morbilidad lleva a los pacientes a decantarse por la

observación<sup>9</sup>. Por otra parte, para la enfermedad ganglionar microscópica de bajo riesgo, se puede ofrecer tanto el VGR como la observación cuidadosa.



**Figura 2. Algoritmo general sobre el abordaje de pacientes con melanomas primarios clínicamente localizados, basado en las principales guías de práctica clínica<sup>1,5,7</sup>.** Los factores de riesgo (\*) son el índice mitótico, el nivel de Clark, la carga tumoral, la regresión, el crecimiento vertical, los linfocitos infiltrantes de tumor, el neurotropismo o la invasión linfovascular. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela, VGR: vaciamiento ganglionar radical.

Después de varios años de estudio, existe suficiente evidencia a favor del factor pronóstico de la BSGC en el melanoma, fundamentalmente en el grupo de grosor intermedio, en el que el riesgo de presentar metástasis a nivel del GC es de hasta el 15%<sup>12,13</sup>. Sin embargo, no está tan claro el rol que representa en los demás grupos de grosor. Actualmente, alrededor del 70% de los nuevos diagnósticos de melanoma son  $\leq 1$  mm, y, aunque el riesgo de desarrollar metástasis en el GC se sitúa en torno a un 5%<sup>12</sup>, se ha podido observar que el estudio ganglionar se ha convertido en un factor pronóstico en un no despreciable porcentaje de los pacientes con metástasis clínicamente oculta<sup>13</sup>.

En un reciente estudio retrospectivo realizado por Han et al. (2020)<sup>14</sup>, se evaluó si la BSGC constituía un factor pronóstico de los melanomas de mayor grosor ( $>4$  mm), cuyo riesgo de presentar metástasis en el GC oscila entre el 30-40%<sup>12</sup>. En el estudio se incluyeron 1235 pacientes, de los cuales el 35.5% presentaban metástasis en el GC. Se demostró que un GC positivo era el factor

predictivo más significativo para una peor supervivencia específica de melanoma y de supervivencia global<sup>14</sup>. El estudio también evaluó los factores pronósticos dentro de los subgrupos de grosor que conforman los melanomas gruesos, mostrando que en los pacientes con melanoma de >8 mm el único factor pronóstico significativo era el estado del GC, por lo que todos estos resultados abogaban a favor de la realización de la BSGC en este grupo.

Dada la vasta heterogeneidad en la que se manifiesta el melanoma, predecir qué pacientes tienen más riesgo de presentar metástasis en el GC podría constituir una herramienta útil para decidir quiénes de ellos pueden beneficiarse de la BSGC tanto para el proceso de estadiaje ganglionar como para reducir el riesgo de diseminación sistémica<sup>12</sup>. Actualmente, existen varios estudios que han demostrado cómo varios parámetros influyen de manera pronóstica en la metástasis del GC. El IM, el nivel de Clark, la regresión, la ILV, los LIT o la carga tumoral son algunos de ellos. Aunque se han estudiado muchos factores pronósticos para un GC positivo en los melanomas finos, ciertos factores parecen ser más consistentemente reportados como predictivos de metástasis. Una revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron un total de 60 estudios llevado a cabo por Cordeiro et al. (2016)<sup>13</sup>, demostró que un IB de  $\geq 0,75$  mm, la presencia de microsatélites y un índice de Clark  $\geq IV$  conferían un mayor riesgo de metástasis en el GC<sup>13</sup>. En cuanto a la ILV, los LIT y la regresión, en este metaanálisis no se pudo demostrar que fueran significativamente predictores de metástasis en el GC.

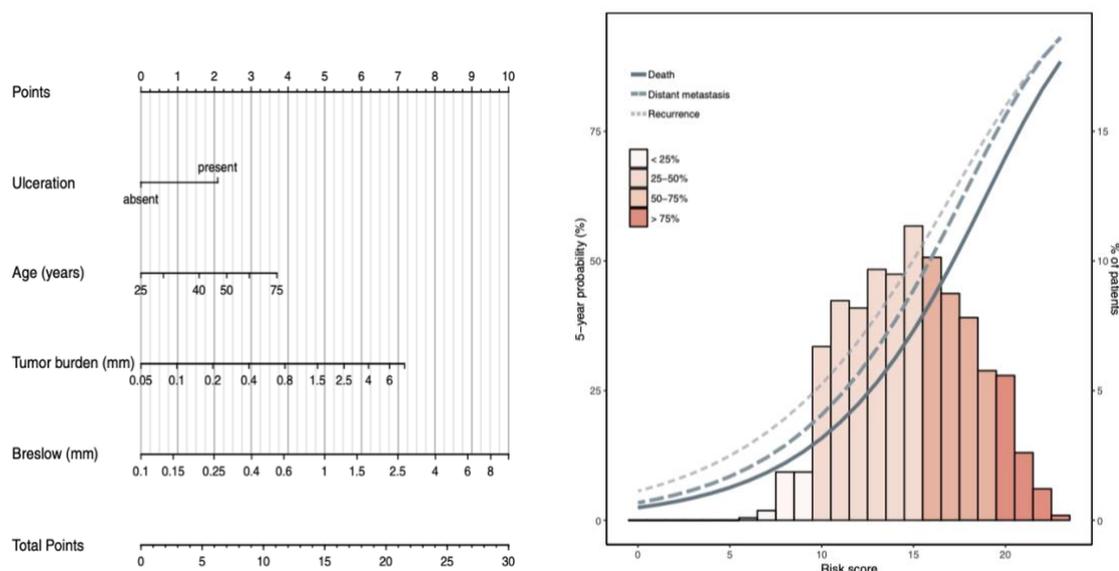
El IM, definido como el número de mitosis por  $\text{mm}^2$  en la porción invasiva del tumor, tradicionalmente se ha utilizado junto el IB y la ulceración como parámetro de estadiaje para la T en la AJCC<sup>5</sup>. En un análisis multivariante de factores predictores de supervivencia específica del melanoma (IB, ulceración e IM), se demostró menor fuerza de predicción del IM. Por este motivo, en la octava edición de la AJCC, no se ha incluido como criterio de estadificación<sup>5</sup>.

Aun así, se sigue reflejando en el algoritmo de abordaje terapéutico recomendado por las principales guías (Fig. 2). Determinar su valor constituye una herramienta importante en el pronóstico del melanoma, ya que un IM  $\geq 2/\text{mm}^2$  se asocia con un mayor riesgo de desarrollar metástasis del GC<sup>1,5,6</sup>.

Actualmente, existe cierta disparidad en relación a la ILV. Según las bases de datos de la AJCC, este parámetro no constituye un factor pronóstico significativo para la supervivencia<sup>5</sup>, sin embargo, los resultados obtenidos en algunos estudios varían<sup>12</sup>. Algunos reportan que constituye un factor predictivo independiente de positividad del GC, por lo que es interesante incluirlo en la discusión de la realización de la BSGC en estadios I<sup>1</sup>. De manera similar ocurre con los melanomas de mayor grosor, en los que se ha descrito una asociación relevante con la enfermedad ganglionar, sin embargo, todavía faltan estudios que puedan validar estos datos y permitan introducir el ILV como criterio en la toma de decisiones<sup>14,15</sup>.

La regresión histológica se define como un proceso en el que las células neoplásicas desaparecen o reducen en número y son sustituidas por fibrosis, melanófagos, neovascularización e infiltrado inflamatorio<sup>16</sup>. Su implicación en el pronóstico del melanoma ha sido durante varios años extensamente debatido. Existen estudios que objetivan que no existe relación entre la regresión y el estado ganglionar<sup>13</sup>, otros afirman que confiere un factor pronóstico protector<sup>16,17</sup> e incluso hay otros que consideran que desarrolla un peor pronóstico en términos de supervivencia, por lo que no existe actualmente un consenso en relación a la BSGC en pacientes con dichas características histológicas. Es evidente que sigue quedando un largo camino por recorrer en este aspecto, pero la tendencia actual se dirige hacia el valor pronóstico protector de la regresión a nivel del GC. En un reciente estudio unicéntrico realizado por Aivazian et. al. (2021)<sup>18</sup>, se objetivó en una cohorte de 8.693 casos que aquellos pacientes con regresión histológica (22.5% del total),

presentaban menor IB, IM y ausencia de ulceración, mayor supervivencia global, menor riesgo de muerte, menor tasa de recurrencia y mayor negatividad en la BSGC<sup>18</sup>.



**Figura 3. Nomograma (izquierda) y distribución de riesgo (derecha) de la EORTC-DeCOG<sup>21</sup>.** El nomograma, consta de cuatro factores: ulceración, edad, carga tumoral e índice de Breslow. A cada uno de ellos le corresponde una puntuación determinada de manera individual (0-10). Posteriormente, se suman los cuatro valores obtenidos y se otorga una puntuación total (0-30), que corresponderá a una puntuación de riesgo. La distribución de riesgo se estima como una probabilidad a los 5 años y consta de tres curvas que representan la predicción de recidiva, de metástasis a distancia y de mortalidad global, en función la puntuación de riesgo obtenida en el nomograma. Cada barra del histograma representa la proporción de pacientes a la que se le asignó esa puntuación específica y se divide en cuatro grupos de riesgo en función del riesgo de recidiva: riesgo bajo (<25%), riesgo intermedio (25-50%) riesgo alto (50-75%) y riesgo muy alto (>75%). Por ejemplo, en un paciente de 35 años, sin ulceración, con una carga tumoral de 0.8 mm y con un Breslow de 1 mm, se obtienen 1, 0, 4 y 5 puntos, respectivamente, haciendo un total de 10 puntos. Esta puntuación corresponde al grupo de riesgo intermedio con un porcentaje de recurrencia, metástasis a distancia y mortalidad global de 26%, 20% y 16%, respectivamente.

Con respecto a la carga tumoral del GC, puede cuantificarse mediante múltiples parámetros, como el tamaño máximo de la metástasis, la profundidad de extensión subcapsular, la localización dentro del GC o el porcentaje de área transversal del GC implicado por el tumor<sup>5</sup>. En un reciente estudio realizado por van der Ploeg (2014)<sup>19</sup> se evaluó el papel predictor de la carga tumoral del GC en una cohorte de 1539 pacientes. Se objetivó en el análisis multivariante una peor supervivencia específica de melanoma en aquellos pacientes con un

diámetro tumoral máximo >1mm (clasificación de Rotterdam: <0.1 mm, 0.1-1 mm, >1 mm), con una profundidad tumoral en el GC >1mm (clasificación de Starz: ≤0.3 mm, 0.3-1 mm, >1 mm) y con metástasis de localización no subcapsular del GC (clasificación de Dewar: subcapsular, no subcapsular)<sup>19</sup>. De hecho, la carga tumoral fue el mejor predictor de enfermedad de ganglios no centinela (GNC), así como de disminución de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia específica por melanoma.

La frecuencia de encontrar metástasis adicionales en GNC en pacientes con GC positivo es bastante variable<sup>20</sup>. Hasta hace poco, se creía que los pacientes con GNC positivos eran un subgrupo que podían beneficiarse del VGR. Sin embargo, las comorbilidades asociadas a esta cirugía, así como ausencia de beneficios para la supervivencia, instan al estudio de diversos parámetros que puedan predecir la positividad de los GNC y así evitar el VGR. Una revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron un total de 50 estudios llevado a cabo por Rajae A. et al. (2020)<sup>20</sup>, confirmó que la carga tumoral del GC se convertía en uno de los parámetros fundamentales para predecir el riesgo de GNC afectos. La carga tumoral, por tanto, ha resultado ser de sumo interés como marcador de progresión locoregional y a distancia y no es irrelevante el papel que puede jugar en la elección de nuevas terapias de adyuvancia.

#### 4. CONCLUSIONES

- El **melanoma** es un tipo de cáncer cutáneo con elevada agresividad e incidencia que se manifiesta en la mayoría de los casos como una lesión primaria clínicamente localizada<sup>1</sup>.

- El **estado del ganglio centinela** ha demostrado ser el principal factor pronóstico del melanoma en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente oculta, por lo que la **biopsia selectiva del ganglio centinela** se ha convertido en una herramienta esencial para el pronóstico, supervivencia y estadificación del melanoma<sup>8-11</sup>.
- El estudio **MSLT-I** (Morton et al.)<sup>10</sup> estableció las bases de diagnóstico y tratamiento en los pacientes con metástasis del ganglio centinela. El **vaciamiento ganglionar radical** se convirtió en el tratamiento estándar de estos pacientes.
- Los estudios **DeCOG-SLT** (Leiter et al.)<sup>8</sup> y **MSLT-II** (Faries et al.)<sup>9</sup> demostraron que no existía beneficio sobre la supervivencia en aquellos pacientes con ganglio centinela positivo sometidos a un vaciamiento ganglionar radical en comparación con la observación.
- Las **principales guías de práctica clínica** relegan el vaciamiento ganglionar a aquellos pacientes con metástasis ganglionar oculta de alto riesgo<sup>1,5,6,7</sup>. En el caso de las metástasis de bajo riesgo, no tuvieron suficiente representación en los ensayos clínicos llevados a cabo, por lo que el papel del vaciamiento ganglionar no está de todo claro en este grupo.
- Actualmente, se utiliza la octava edición del sistema de estadificación de la AJCC, en el que se incluyen parámetros clinicopatológicos para determinar el estadio. El **índice de Breslow** y la **ulceración** son los dos criterios más importantes en la determinación de la T<sup>5,6</sup>.
- A parte del índice de Breslow y de la ulceración, numerosos estudios han demostrado el papel que juegan otros parámetros clinicopatológicos como factores predictores de metástasis del ganglio centinela. El **índice mitótico**,

la **carga tumoral**, la **regresión histológica** y la **infiltración linfovascular** han demostrado ser consistentemente reportados como predictivos de metástasis<sup>1,5,6,12-20</sup>.

- En estos últimos años se están desarrollando herramientas de trabajo que permiten predecir el pronóstico de los pacientes con ganglio centinela positivos utilizando la combinación de varios factores clinicopatológicos, sin la necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar radical. El **nomograma** de la **EORTC-DeCOG** es uno de ellos (Fig. 3). Ha demostrado resultados consistentes en todas las validaciones y podría utilizarse en la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante<sup>21</sup>.
- Dado que el vaciamiento ganglionar radical y la biopsia selectiva del ganglio centinela son dos procedimientos que no están exentos de complicaciones ni comorbilidades, los avances en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del melanoma se dirigen hacia las técnicas moleculares en estadios precoces. El uso de pruebas de **perfil de expresión génica** pronósticas ha mostrado resultados esperanzadores en estos últimos años, sin embargo, se necesita una investigación más estructurada para cuantificar la asociación entre estas pruebas y el melanoma y demostrar así su utilidad clínica<sup>22,23</sup>.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Apr 1;19(4):364-376. doi: 10.6004/jnccn.2021.0018. PMID: 33845460.
2. Eggermont AMM, Robert C, Ribas A. The new era of adjuvant therapies for melanoma. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Sep;15(9):535-536. doi: 10.1038/s41571-018-0048-5. PMID: 29849093.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
4. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016 Jun;136(6):1161-1171. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.035. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26902923.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29028110; PMCID: PMC5978683.
6. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018 Aug;25(8):2105-2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7. Epub 2018 May 30. Erratum in: *Ann Surg Oncol.* 2018 Dec;25(Suppl 3):993-994. PMID: 29850954.
7. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol.* 2018 Feb;25(2):356-377. doi: 10.1245/s10434-017-6267-7. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29236202.
8. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al.; German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10;37(32):3000-3008. doi: 10.1200/JCO.18.02306. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31557067.

9. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222. doi: 10.1056/NEJMoa1613210. PMID: 28591523; PMCID: PMC5548388.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al.; MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PMID: 24521106; PMCID: PMC4058881.
11. Bello DM, Faries MB. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). *Ann Surg Oncol*. 2020 Jan;27(1):15-21. doi: 10.1245/s10434-019-07830-w. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31535299.
12. Bartlett EK. Current management of regional lymph nodes in patients with melanoma. *J Surg Oncol*. 2019 Jan;119(2):200-207. doi: 10.1002/jso.25316. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30481384; PMCID: PMC7485600.
13. Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, Look Hong NJ, Wright FC. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4178-4188. doi: 10.1245/s10434-016-5137-z. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26932710.
14. Han D, Han G, Duque MT, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Is Prognostic in Thickest Melanoma Cases and Should Be Performed for Thick Melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2021 Feb;28(2):1007-1016. doi: 10.1245/s10434-020-08706-0. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524460.
15. Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, et al. Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Feb;46(2):263-271. doi: 10.1016/j.ejso.2019.09.189. Epub 2019 Oct 2. Erratum in: *Eur J Surg Oncol*. 2020 May;46(5):928. PMID: 31594672.
16. Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, et al. Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-

analysis. *JAMA Dermatol.* 2015 Dec 1;151(12):1301-1307. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2235. PMID: 26332402.

17. Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, et al. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018 Feb;178(2):357-362. doi: 10.1111/bjd.15552. Epub 2017 Nov 15. PMID: 28386936.
18. Aivazian K, Ahmed T, El Sharouni MA, et al. Histological regression in melanoma: impact on sentinel lymph node status and survival. *Mod Pathol.* 2021 Nov;34(11):1999-2008. doi: 10.1038/s41379-021-00870-2. Epub 2021 Jul 10. Erratum in: *Mod Pathol.* 2021 Aug 4; PMID: 34247192.
19. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, Thompson JF, Eggermont AM. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(1):111-20. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.023. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24074765.
20. Rajaei A, Sadr-Eshkevari P, McMasters KM, Egger ME. Predictors of Nonsentinel Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2021 Apr;260:506-515. doi: 10.1016/j.jss.2020.11.058. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33358194.
21. Verver D, Rekkas A, Garbe C, et al. The EORTC-DeCOG nomogram adequately predicts outcomes of patients with sentinel node-positive melanoma without the need for completion lymph node dissection. *Eur J Cancer.* 2020 Jul;134:9-18. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.022. Epub 2020 May 23. PMID: 32454396.
22. Marchetti MA, Coit DG, Dusza SW, Yu A, McLean L, Hu Y, Nanda JK, Matsoukas K, Mancebo SE, Bartlett EK. Performance of Gene Expression Profile Tests for Prognosis in Patients With Localized Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 Sep 1;156(9):953-962. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1731. PMID: 32745161; PMCID: PMC7391179.

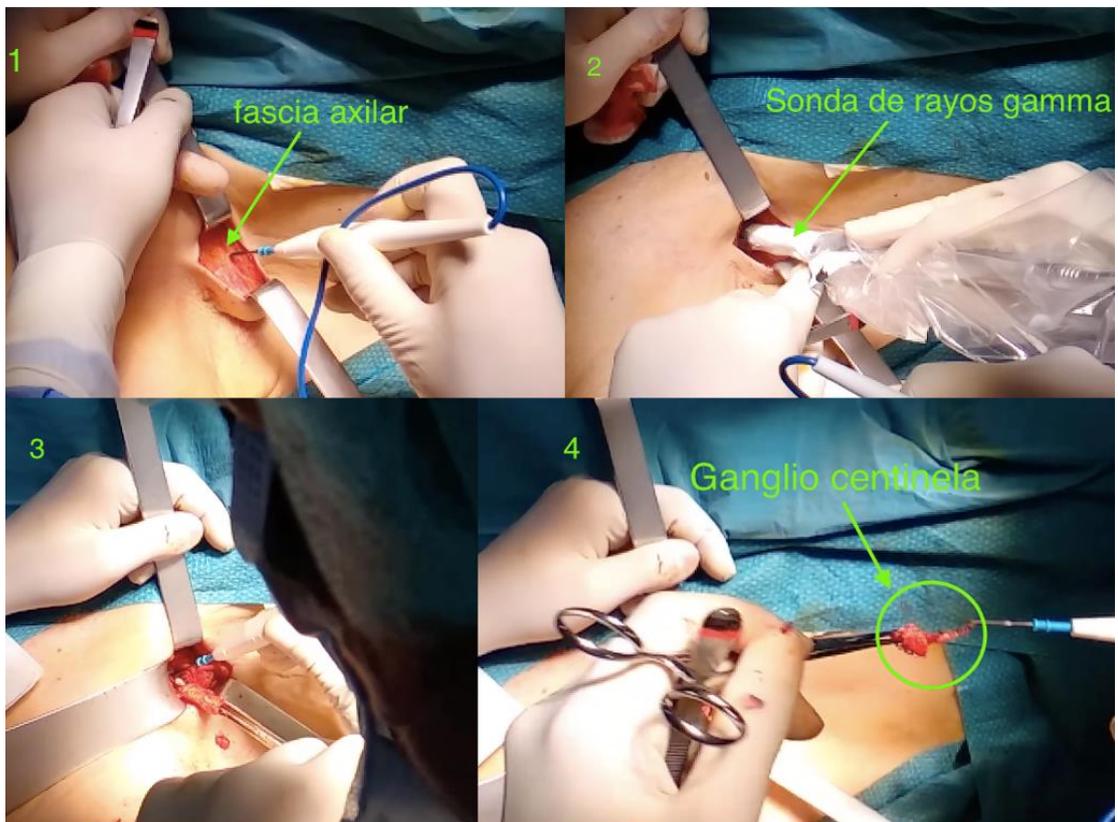
23. Grossman D, Okwundu N, Bartlett EK, et al. Prognostic Gene Expression Profiling in Cutaneous Melanoma: Identifying the Knowledge Gaps and Assessing the Clinical Benefit. *JAMA Dermatol.* 2020 Sep 1;156(9):1004-1011. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1729. PMID: 32725204; PMCID: PMC8275355.

## 6. ANEXO

**Caso 1: biopsia selectiva del ganglio centinela y ampliación de márgenes quirúrgicos en un varón de 62 años con un melanoma en la región superolateral del miembro superior derecho. En el estudio de extensión no se aprecia afectación metastásica a distancia.**



**Figura 4. Linfogramagrafía.** Esta técnica se utiliza para la identificación y localización del ganglio centinela necesarias para llevar a cabo la biopsia selectiva del ganglio centinela. Se utiliza un radioisótopo (tecnecio-99m) administrado en la región peritumoral (flecha roja). Posteriormente, se realiza una imagen estática precoz (izquierda). En este caso, no se observa ninguna migración del radioisótopo. Finalmente, al cabo de una hora y media, se lleva a cabo una imagen estática tardía (derecha), dónde se puede apreciar la migración del radioisótopo al ganglio centinela (círculo rojo). MSD: miembro superior derecho, MSI: miembro superior izquierdo. Imagen obtenida por cortesía de la Dra. Valero Camps (Unidad de Medicina Nuclear, Clínica Rotger).

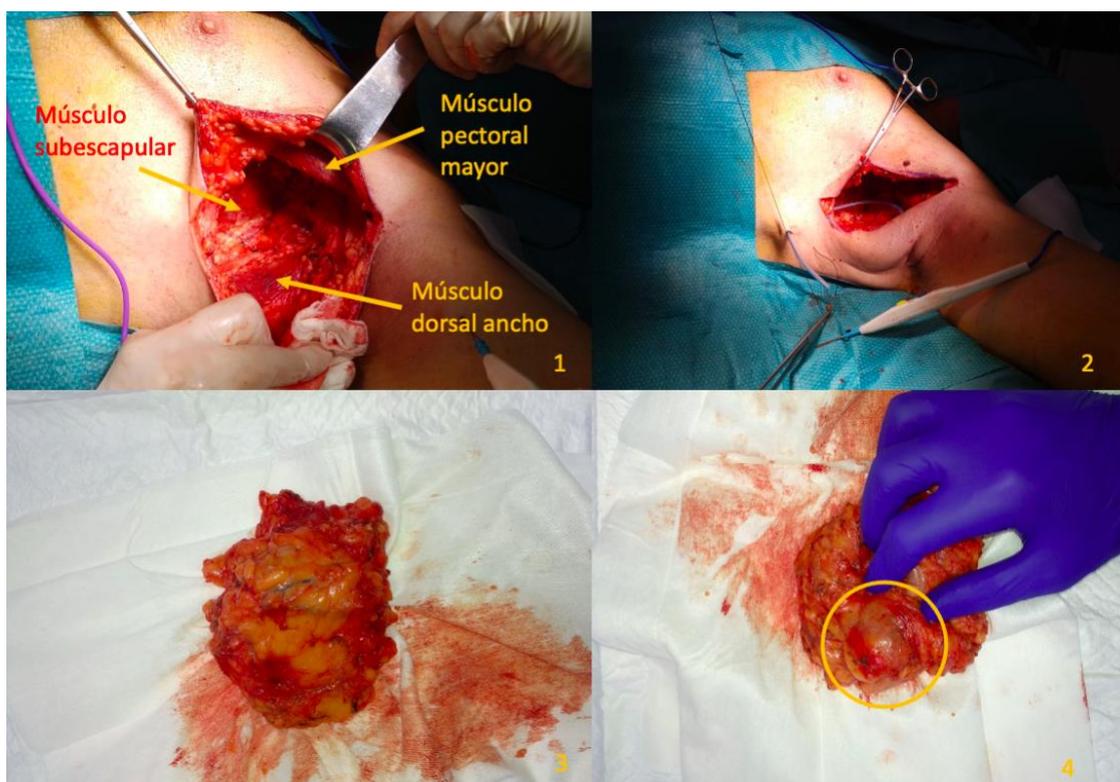


**Figura 5. Biopsia selectiva del ganglio centinela.** Tras la localización del ganglio centinela mediante la linfogammagrafía, se procede a su extracción de manera quirúrgica (4). Para la cirugía, se utiliza una sonda de rayos gamma (2) que permite identificar con mayor precisión el ganglio centinela mediante una señal sonora y la determinación de la actividad radioactiva del tecnecio. Imagen obtenida por cortesía del Dr. Antoni Bennàssar Vicens (Unidad de Dermatología, Clínica Rotger).

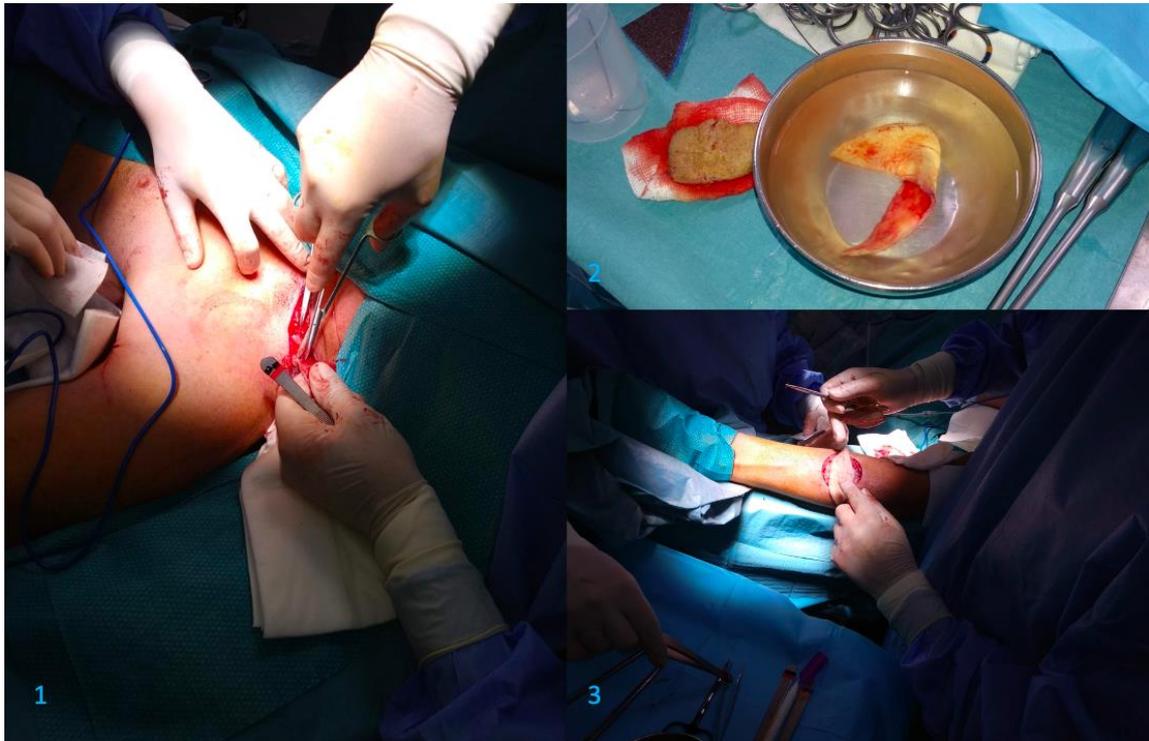


**Figura 6. Ampliación de márgenes quirúrgicos.** Una vez extraído el ganglio centinela, se procede a la ampliación de márgenes quirúrgicos hasta 2 cm (flecha roja). Inicialmente se utiliza una regla y se marcan los márgenes requeridos con un rotulador dermatológico (1). A continuación, se realiza una incisión siguiendo la línea trazada y se realiza una disección del tejido hasta llegar a la capa muscular (3 y 4). Finalmente, se extrae la pieza quirúrgica y se cierra mediante una sutura subcutánea (5) y un punto de sutura simple continua (6). Imagen obtenida por cortesía del Dr. Antoni Bennàssar Vicens (Unidad de Dermatología, Clínica Rotger).

**Caso 2:** vaciamiento ganglionar radical y ampliación de márgenes quirúrgicos en un varón de 69 años con un melanoma en el antebrazo con un índice de Breslow de 6.4 mm, ulceración y 15 mitosis/mm<sup>2</sup>. En el estudio de extensión se aprecia una lesión única de 2.2x1.6 cm en la región axilar izquierda. Se biopsia mediante aguja gruesa y se objetiva una metástasis de melanoma maligno epiteloide sin mutación para BRAF V600E (*wild type*).



**Figura 7. Vaciamiento ganglionar axilar radical.** Para llevar a cabo este procedimiento de manera adecuada y segura, es fundamental tener claros los límites que conforman la región axilar (1). Una vez se realiza la linfadenectomía, es necesario colocar una sonda de drenaje para la extracción de líquidos patológicos y reducir las complicaciones posquirúrgicas (2). En la pieza quirúrgica obtenida se pudieron objetivar entre 8-10 adenopatías, con una de mayor tamaño, tal y como se aprecia en la fotografía 4 (círculo naranja). Imagen obtenida por cortesía del Dr. Antoni Bennàssar Vicens (Unidad de Dermatología, Clínica Rotger).



**Figura 8. Ampliación de márgenes quirúrgicos y colgajo supraclavicular.** Siguiendo un procedimiento similar tal y como se ha expuesto en el Caso 1, se realiza la ampliación de los márgenes quirúrgicos hasta completar 2 cm. En este caso, para el cierre de la herida quirúrgica se utiliza un colgajo de la región supraclavicular. 1: Obtención del colgajo a nivel supraclavicular izquierdo, 2: Colgajo sumergido en suero fisiológico y 3: Sutura del colgajo en el antebrazo del paciente tras la ampliación de márgenes. Imagen obtenida por cortesía del Dr. Antoni Bennàssar Vicens (Unidad de Dermatología, Clínica Rotger).