FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Utilidad de la ecografía axilar e inguinal para el estadiaje inicial y evolución del melanoma: estudio retrospectivo y correlación clínico-radiológica.

Usefulness of axillary and inguinal ultrasound for initial staging and evolution of melanoma: retrospective study and clinicoradiological correlation.

Autora: Dña. Alia López Canal
Director: Dr. D. Juan Ramón Sanz Giménez-Rico
Codirectora: Dra. Dña. Rosa María Landeras Álvaro

Santander, junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN **4**
INTRODUCCIÓN **7**
OBJETIVOS **24**
MATERIAL Y MÉTODOS **26**
RESULTADOS **29**
DISCUSIÓN **35**
CONCLUSIONES **41**
BIBLIOGRAFÍA **44**

A Mara López Canal, porque sin ella nada sería posible.

Gracias mamá.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción y objetivos: El melanoma cutáneo es el responsable de más del 75% de las muertes relacionadas con cáncer de piel. La ecografía inicial no está incluida en las pruebas diagnósticas. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la capacidad predictiva de la ecografía en ganglios inguinales y axilares para detectar hallazgos sugestivos de metástasis previa a la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) o durante el seguimiento que permitan una orientación y actuación precoces desde el punto de vista terapéutico.

Pacientes y métodos: se diseñó un estudio retrospectivo con 95 pacientes afectos de melanoma en el periodo 2013-2018 a quienes les fue realizada ecografía axilar o inguinal previa a la BSGC y/o durante el seguimiento. Se evaluó la fiabilidad de la técnica comparando los resultados ecográficos con la histología.

Resultados: a 21 pacientes del estudio les fue practicada ecografía previa a BSGC. La ecografía mostró una sensibilidad del 91.1% y especificidad del 86.5% para detección de ganglios metastásicos previos a la BSGC. A 42 pacientes del estudio les fue realizada ecografía durante el seguimiento y fue comparado con el resultado histológico; en este caso la ecografía mostró una sensibilidad del 74.7% y una especificidad del 66.1% para la detección de metástasis.

Conclusiones: la ecografía previa a la BSGC es una herramienta útil para la detección de metástasis ganglionares que no sustituye a la técnica BSGC como técnica de elección, pero permite en un porcentaje de casos evitar su realización. La ecografía ganglionar durante el seguimiento tiene menor rentabilidad, pero sirve como técnica de apoyo a la exploración clínica.

Palabras clave: *Melanoma; Ecografía; Ganglio centinela; Seguimiento.*

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cutaneous melanoma is responsible for more than 75% of deaths related to skin cancer. Initial ultrasound is not included in the diagnostic tests. The objective of the study is to evaluate the predictive capacity of ultrasound in inguinal and axillary nodes to detect findings suggestive of metastasis prior to selective sentinel node biopsy (SSNB) or during follow-up, which allow early guidance and action from a therapeutic point of view.

Patients and methods: a retrospective study was designed with 95 patients with melanoma in the 2013-2018 period, who underwent axillary or inguinal ultrasound prior to SSNB and/or during follow-up. The reliability of the technique was evaluated by comparing ultrasound results with histology.

Results: 21 studied patients underwent ultrasound prior to SSNB. Ultrasound showed a sensitivity of 91.1% and specificity of 86.5% for the detection of metastatic nodes prior to SSNB. 42 patients in the study underwent ultrasound during follow-up and compared

with the histological result; in this case, ultrasound showed a sensitivity of 74.7% and a specificity of 66.1% for the detection of metastasis.

Conclusions: ultrasound previous to SSNB is a useful tool for the detection of lymph node metastases but it cannot replace the SSNB as the technique of choice. However, it allows in a percentage of cases to avoid its realization. Lymph node ultrasound during follow-up has lower profitability, but it serves as an additional tool to support clinical exploration.

Keywords: *Melanoma; Ultrasound; Sentinel node; Follow-up.*

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor de la piel que presenta un aumento de su incidencia y mortalidad más rápido que otros tipos de cáncer. El incremento anual varía según la población, pero en general se estima que aumenta un 3-7% por año entre las personas caucásicas. Cada 10-20 años se duplican las cifras, constituyendo un importante problema de salud pública, catalogándose a nivel mundial como "la epidemia del melanoma" [1].

Este tumor, originado a partir de los melanocitos epidérmicos, representa el 4-11% de los cánceres cutáneos, siendo el tercer tipo más frecuente, por detrás de los carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides; sin embargo, es el responsable del 75% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel y representa el 2% global de las muertes por cáncer. Su aparición es *de novo* en el 75% de los casos y 25% sobre nevus preexistente. En relación con su pequeño tamaño tiene una elevada capacidad de producir metástasis, tanto locales como a distancia y en ocasiones, de manera muy precoz, ensombreciendo el pronóstico de la enfermedad [2].

Debido al potencial maligno de este tumor y la ausencia de tratamientos curativos en estadíos avanzados de la enfermedad, el diagnóstico precoz es el objetivo clave en los pacientes que lo padecen [3].

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Edad: aunque de aparición a cualquier edad, es excepcional en el niño, apareciendo habitualmente a partir de los 40 años.

Sexo: afecta algo más a la mujer (55% de los casos) sobre todo en miembros inferiores en este caso. En los hombres (45%) afecta al tronco más a menudo.

Papel de la luz solar: existe un aumento de la frecuencia global en sujetos de raza blanca sometidos a exposiciones prolongadas al sol, sean zonas expuestas o no.

Papel de los factores endocrinos: embarazo; deben resecarse los nevus que se modifican durante el periodo de gestación.

Papel de los traumatismos: Es posible. Reglas de prudencia; se resecan nevus traumatizados recientemente o sometidos a procesos irritativos de repetición.

FACTORES DE RIESGO

1. Antecedentes de exposición solar intensa con episodios de exposición corta e intensa.

2. Antecedentes familiares de melanoma: 10% de los casos se producen en este contexto, con afectación al menos de 2 familiares.

3. Antecedentes personales: 5-8% de pacientes desarrollan un 2º melanoma.

4. Piel clara (fototipos 1 y 2).

5. Presencia de múltiples nevus y/o nevus gigante congénito.

6. Presencia de síndrome de nevus atípico.

CLINICA

1.- Circunstancias de aparición:

- El 60% de los casos aparece el melanoma sobre piel sana; toda mancha negra de aparición reciente debe ser causa de sospecha de melanoma.

- El 30% de los casos aparece a partir de un nevus preexistente. Es conveniente la exéresis con biopsia de cualquier nevus que se modifique en una serie de características que comentaremos (*vide infra*).

- En el 10% restante de casos la forma de aparición inicial es de metástasis (ganglionar, visceral o cutánea) con regresión espontánea del foco primario que puede no poder ser encontrado.

- Afortunadamente, la mayoría de los melanomas son pigmentados, permitiendo un diagnóstico clínico inicial visual, pero también existen melanomas amelanóticos, sin pigmentación evidente, con pronóstico y terapia que no difieren de los melanomas pigmentados [4].

2.- Sospecha clínica de melanoma:

- Existen 2 formas típicas principales:

    1. Lesión o mancha melánica plana: melanoma de extensión superficial.

    2. Tumor nodular negro: melanoma nodular.

Para aproximarnos al diagnóstico de melanoma, disponemos de 2 sistemas de diagnóstico clínico que indican datos de sospecha de malignidad; el sistema “ABCDE” y el “Checklist de los 7 puntos revisados de Glasgow”. Son guías muy útiles, teniendo en cuenta las limitaciones de su carácter esquemático; en ellas se reúnen las diferentes características clínicas de una lesión pigmentada que nos deben hacer sospechar malignidad.

2.1 ABCDE del melanoma

- Asimetría: Sin forma regular definida.

- Bordes: Asimétricos.

- Colores: múltiples, diferentes tonos o cambio de color.
- Diámetro >6mm.
- Evolución: elevación, ulceración, crecimiento.

A estas 5 características debemos añadir el "signo del patito feo" en donde la lesión sospechosa difiere de los otros nevus del paciente, que se parecen normalmente entre ellos.

2.2 Checklist de los 7 puntos revisables de Glasgow

Es complementario al "ABCDE". Este sistema hace mayor hincapié en las modificaciones que se detectan en las lesiones cutáneas. Está formado por 7 criterios: 3 criterios mayores y 4 criterios menores

Criterios Mayores:

1. Cambio en el tamaño o nueva lesión.
2. Cambio en la forma.
3. Cambio en el color.

Criterios menores:

1. Diámetro $\geq$ 7mm
2. Inflamación.
3. Costra o sangrado.
4. Cambios sensitivos

.

Cada criterio mayor asigna 2 puntos y cada criterio menor 1 punto. Cuando una lesión reúne $\geq$ 3 puntos se considera una lesión sospechosa. Este sistema tiene una sensibilidad entre el 79-100% y una especificidad mucho menor del 30-37%. Como podemos observar con ambos sistemas, la clínica es más sensible que específica [4].

FORMAS CLÍNICAS

Las formas clínicas son variadas y de diagnóstico difícil en ocasiones. Hay 4 tipos principales de melanoma:

1. Melanoma de extensión superficial (MES): Lesión asimétrica de color variable con bordes irregulares. Suele ser una antigua lesión en la que se objetivan cambios. El 70% de los casos de identifica en raza blanca, con más frecuencia en espalda y miembros inferiores.

2. Melanoma lentigo maligno: Melanoma *in situ*; Lesión macular pigmentada que suele localizarse en cabeza y cuello. Corresponde al 4-10% de todos los melanomas, siendo más frecuente en ancianos. En el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta el léntigo solar.

3. Melanoma lentiginoso acral: lesión plana policromada de forma irregular en palmas y plantas. Cuando se manifiesta a nivel ungueal, forma un panadizo melánico, a veces periungueal o más frecuentemente subungueal. Se manifiesta como una mancha de la matriz ungueal o una estría pigmentada longitudinal (patognomónica si fractura la uña). Puede alcanzar gran tamaño. Es más frecuente en raza negra e hispanos.

4. Melanoma nodular: lesión de difícil diagnóstico. Borde liso y color homogéneo, pero de evolución rápida. Segundo más frecuente en raza blanca (15-35%), más frecuentemente localizado en tronco y miembros inferiores.

Otras variantes de las formas clínicas de melanoma:

- Melanoma Desmoplásico: poco frecuente, lesión de apariencia banal acrómica, nodular o en placa, con posterior invasión profunda y tendencia a la recidiva local múltiple y menor desarrollo de metástasis.

- Melanoma Spitzoide: Lesión nodular firme de color rosado o marrón. De difícil diagnóstico por su semejanza con el nevus de Spitz [5].

- Melanoma mucoso: raro, de diagnóstico tardío. Puede asentar en diferentes mucosas.

- Melanoma acrómico: En forma de mamelón ulcerado y hemorrágico en mano, pie y órganos genitales.

- Melanosis de Dubreuilh: mancha policromada que aparece en regiones descubiertas (normalmente la cara) a partir de los 50 años. Es un melanoma in situ que debe ser tratado preventivamente.

- En el niño, el melanoma es excepcional (<0.5% de los casos de melanoma) y su diagnóstico es difícil. Hay que hacer diagnóstico diferencial con el melanoma juvenil de Spitz, que es un tumor benigno que se asienta sobre todo a nivel facial.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La agresividad que presenta este tumor obliga a investigar más a fondo la posible presencia de metástasis, pues de su presencia dependerá el pronóstico de estos pacientes [3].

El diagnóstico inicial del melanoma comienza en la primera visita con la historia, exploración clínica y semiología de lesiones sospechosas. Las diferentes características clínicas de una lesión pigmentada que nos deben hacer sospechar, son las antes referidas en los sistemas ABCDE y Checkpoint de los 7 puntos revisables de Glasgow.

La dermatoscopia es un elemento de apoyo en el diagnóstico de esta entidad como ya ha sido previamente demostrado [6].

Ante la sospecha clínica el siguiente paso es la realización de biopsia excisional para confirmar dicho diagnóstico. La histología pos sí sola nos permite realizar el diagnóstico de melanoma y aporta además el principal elemento pronóstico que es el espesor [3].

Inicialmente, el examen histológico permite afirmar 2 cosas:

- La naturaleza melanocítica del tumor. La utilización de marcadores es útil en este momento: proteína S100 y anticuerpo monoclonal HBM45.

- Su malignidad, a veces difícil de establecer cuando se trata de atipias, mitosis, irregularidades en la disposición de las tecas o migraciones melanocíticas aisladas hacia el estrato córneo.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Existen 3 criterios principales de clasificación histológica:

1. *Nivel de Clark:* mide el nivel de invasión en profundidad hacia la dermis, en ocasiones difícil de establecer. Se subdivide en:

    - Clark 1: confinado a la epidermis.

    - Clark 2: afectación parcial de la dermis papilar, con algunas células bajo la unión dermoepidérmica.

    - Clark 3: afectación completa de la dermis papilar.

    - Clark 4: afectación de la dermis reticular.

    - Clark 5: afectación de la hipodermis.

2. *Índice de Breslow:* mide el espesor máximo de la lesión en milímetros. A veces es difícil de precisar, como en tumores en fase de regresión o sobre nevus preexistente.

3. *Tipo histogenético:* los melanomas nacen de los melanocitos epidérmicos o de las células névicas y evolucionan en 2 fases: horizontal y a continuación vertical.

    - Fase de extensión horizontal en la epidermis vecina y sin poder metastásico. La morfología del componente intraepidérmico lateral permite distinguir

entre melanoma de extensión superficial (el más frecuente, debe diagnosticarse antes de pasar a extensión en profundidad), melanoma lentiginoso acral y lentigo maligno melanoma.

- Fase de extensión vertical que invade la dermis y con potencial metastásico. Se trata ya sea de la extensión secundaria en profundidad de las lesiones anteriormente descritas o de melanomas nodulares de entrada, de evolución muy rápida.

Existen diferentes pruebas que se pueden llevar a cabo para el diagnóstico y seguimiento del melanoma, pero actualmente no existen guías comunes en la Academia Española de Dermatología (AED), ni documento de consenso común cerrado respecto de las pruebas que deben solicitarse en el momento del diagnóstico [1]. A pesar de ello, existen una serie de pasos que se llevan a cabo más frecuentemente a la hora de diagnosticar y seguir el curso evolutivo de un melanoma. Realizaremos una breve exposición de cual es el manejo del melanoma más aceptado en nuestro entorno, añadiendo en cada parte del proceso, la información que puede aportar la ecografía.

Para el estudio ecográfico del melanoma se emplean transductores de alta frecuencia 12-15Megahercios (MHz) y de 18 y 22MHz. En la literatura [7], la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la ecografía de 12-15 MHz para detectar lesiones con un grosor superior a 1 mm son del 92% y del 95% respectivamente.

La exploración ecográfica realizada en nuestros pacientes con melanoma consiste en el estudio meticuloso del tumor primario, donde se valora tamaño, profundidad y vascularización mediante doppler, así como 10 cm alrededor de la lesión y su curso linfático y cuencas ganglionares correspondientes [8].

ESTUDIO DEL MELANOMA

1.- BIOPSIA:

Cuando la lesión presenta alguno de los signos de sospecha anteriormente mencionados (ABCDE) y existe alta sospecha por parte del especialista, el procedimiento habitual es la realización de una biopsia excisional para descartar malignidad mediante estudio histológico. Por lo tanto, el diagnóstico en primer lugar es clínico y su confirmación se obtiene mediante biopsia excisional.

*Utilidad de la ecografía durante el ABCDE: El melanoma invasivo se describe a nivel ecográfico como lesión hipoecoica o anecoica bien definida y homogénea de bordes más o menos regulares que infiltra dermis y presenta alta vascularización fundamentalmente en la base (*figuras 1, 2 y 3*) [3].

Figura 1.- Paciente de nuestro estudio: Melanoma ungueal ulcerado.

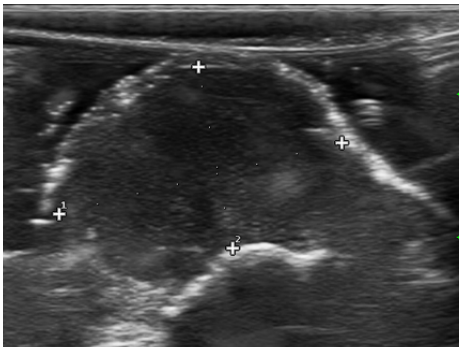

Figura 2.- Ecografía de melanoma: Lesión hipoecoica, homogénea y redondeada, con bordes definidos, que infiltra la dermis.

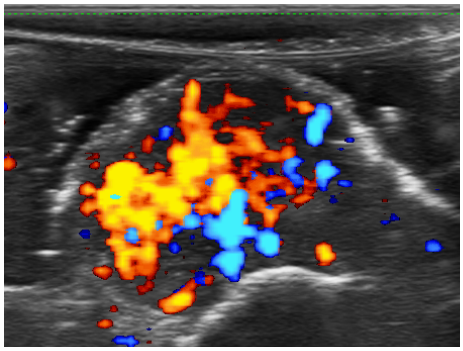

Figura 3.- Con la ecografía en modo doppler se puede observar el aumento de vascularización intratumoral característico.

Las ventajas de la ecografía en esta fase diagnóstica son:

- Informa del área y profundidad de la lesión, así como de su vascularización, delimitación, tamaño y márgenes. Al determinar el grosor estimado, puede servir para seleccionar los candidatos a BSGC, si el grosor es > 0,8mm.
- Permite valorar la medida prequirúrgica y la escisión en un tiempo sin necesidad de nueva cirugía de ampliación de márgenes.
- Permite la visualización de lesiones satélites al tumor primario.
- Es útil para obtener información en zonas cartilaginosas de difícil acceso en las que es importante establecer infiltración.
- Es una prueba no invasiva, en tiempo real, que no emite radiación al paciente.

Por el contrario, las limitaciones de la ecografía son:

- Las células tumorales no se distinguen ecográficamente de la infiltración peritumoral, zonas inflamatorias, ni partes de nevus.
- La ecografía se hace “in vivo”; si hay deshidratación o fijación, el grosor se puede sobreestimar.
- En lesiones *in situ* puede no detectar masas [9].
- Hay lesiones con prolongaciones asimétricas en las que su uso no consigue determinar con exactitud su localización, siendo imprescindible su delimitación para el plan quirúrgico.

Por tanto, su uso no sustituye las pruebas histológicas, sin embargo, como sostienen Habicheyn-Hiar et al. [3], es una herramienta de gran utilidad para estimar el tamaño, establecer un plan quirúrgico y estratificar el riesgo del paciente.

2.- ESTUDIOS DE EXTENSIÓN:

Debido a la falta de acuerdo entre los clínicos respecto a qué pruebas deben solicitarse como estudios de extensión, Botella Estrada et al. [10] realizaron una revisión de las guías de la Comunidad Valenciana, Murciana, el documento de consenso de la «Xarxa de Centres de melanoma de Catalunya i Balears» y el protocolo del Hospital Reina Sofía de Córdoba, y tomaron como referencia las siguientes recomendaciones:

- Pacientes asintomáticos con melanoma in situ (confinado a la epidermis, sin invasión dérmica) y para la mayoría de los T1a (0.8 mm, sin ulceración) es suficiente la realización de hemograma, bioquímica, pruebas de función hepática y nivel de lactato deshidrogenasa (LDH), además de la palpación ganglionar y vigilancia.

- En los pacientes con tumores >T1, además de las pruebas anteriores se llevarán a cabo pruebas de imagen; BSGC, Rx tórax, tomografía computerizada (TC), resonancia nuclear magnética (RMN), ecografía abdominal, tomografía de emisión de positrones-tomografía computerizada (PET-TC) y gammagrafía ósea.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) recomienda la estadificación incluyendo otros factores además de la profundidad, como es la presencia de ulceración, número de ganglios afectados, tamaño y presencia de metástasis a distancia (clasificación TNM) (*Tabla I*).

Por acuerdo, la estadificación clínica debe ser utilizada después de la biopsia del melanoma primario (incluido el microestadiaje del tumor primario) y la evaluación clínica de los ganglios regionales [11].

La presencia de metástasis, como en la mayoría de los cánceres, empobrece el pronóstico. La invasión tumoral puede presentarse a nivel local (metástasis en tránsito) por vía linfática, hematógena y/o ambas. Las localizaciones más frecuentes son la piel, el tejido celular subcutáneo, ganglios, pulmón, hígado y cerebro. Por lo tanto, la ausencia de afectación ganglionar no descarta la presencia de metástasis a otros niveles, ya que es capaz de diseminarse por el organismo también por vía sanguínea.

T	TX	Tumor primario no puede ser determinado.	
	T0	Sin evidencia de tumor primario	
	Tis	Melanoma *in situ*	
	T1	**≤ 1 mm**	**a (< 0,8 sin ulceración)**
			b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm con o sin ulceración)
	T2	**> 1 mm-2 mm**	**a (sin ulceración)**
			b (con ulceración)
	T3	**> 2 mm-4 mm**	**a (sin ulceración)**
			b (con ulceración)
	T4	**> 4 mm**	**a (sin ulceración)**
			b (con ulceración)
N	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal. . .)	
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica	
	N1	N1a: micrometástasis **en un ganglio** linfático (clínicamente oculto)	
		N1b: ganglio linfático clínicamente detectado	
		N1c: metástasis en tránsito, satélites o microsatélites sin afectación ganglionar	
	N2	N2a: micrometástasis **en 2 o 3 ganglios** (clínicamente ocultos)	
		N2b: metástasis **en 2 o 3 ganglios** linfáticos	
		N2c: metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsatélites	
	N3	N3a: **4 o más** micrometástasis en ganglios linfáticos	
		N3b: **4 o más** metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de **conglomerado adenopático**	
		N3c: 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y **metástasis en tránsito, satélites o microsatélites**	
M	M0	Sin evidencia de metástasis ganglionares	
	M1	**M1a:** metástasis a distancia en **piel, tejidos blandos** (incluyendo músculo) **y/o ganglios linfáticos no regionales**	- M1a (0): LDH normal
			- M1a (1): LDH elevada
		M1b: metástasis **pulmonares** con/sin M1a	- M1b (0): LDH normal
			- M1b (1): LDH elevada
		M1c: metástasis a distancia en **órganos distintos del SNC** con/sin M1a y M1b	- M1c (0): LDH normal
			- M1c (1): LDH elevada
		M1d: metástasis al **SNC** con/sin M1a, M1b o M1c	- M1d (0): LDH normal
			- M1d (1): LDH elevada

Tabla I: Clasificación TNM de melanoma cutáneo por la AJCC. 8ª edición, 2017. En negrita los aspectos más relevantes de la estadificación. Modificado de Cañueto J et al., Actas dermosifiliogr, 2017

T	N	M	ESTADÍO
Tis	N0	M0	0
T1a-T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b-T3a	N0	M0	IIA
T3b-T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b/1c	M0	IIIB
T0	N2b/2c, N3b/3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a-N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/1c, N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a/T3a	N2c/N3a,b,c	M0	IIIC
T3b/T4a	N1-N3	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1	IV

Tabla II. Sistema de estadificación en función de TNM del AJCC para el melanoma. 8ª edición, 2017. Modificado de Cañueto et al., Actas dermodifiliogr. 2017

*Utilidad de la ecografía en los estudios de extensión: La ecografía es capaz de detectar metástasis cutáneas/subcutáneas no palpables y diferenciarlas de otros procesos; Ulrich et al. [12] afirman que la palpación unida a la ecografía ganglionar es superior a la palpación como exploración única para la detección de metástasis. Su accesibilidad, coste e inocuidad le hacen una prueba idónea como complemento al estudio de extensión a nivel cutáneo y/o ganglionar.

3.- GANGLIO CENTINELA.

El ganglio centinela es el primer ganglio de la cadena ganglionar que recibe el drenaje linfático de la región afecta de un tumor primario.

La BSGC sirve para determinar la afectación histológica de los ganglios linfáticos regionales y en la actualidad es el procedimiento diagnóstico más preciso que existe, siendo el factor pronóstico más importante en cuanto a supervivencia, como avalan

algunos estudios [1]. Además de precisar un pronóstico, la BSGC permite el estadiaje del tumor, clasificando al paciente en estadío III en caso de tener afectación ganglionar. El resultado nos va a permitir orientar el manejo de forma más precisa [14].

La BSGC es una prueba diagnóstica que se lleva a cabo en pacientes que no presenten afectación clínica ganglionar y con melanoma de más de 0,75mm, o menor espesor si presenta algún factor de riesgo como ulceración, al menos 1 mitosis/mm^2, invasión vascular, satelitosis, o márgenes afectos; la regresión dejó de ser criterio de selección en enero de 2015 cuando se demostró la ausencia de valor predictivo en la afectación del GC [14].

Las complicaciones de la técnica a nivel local son las más frecuentes (infección de herida quirúrgica, hematoma, seroma…) existiendo raros casos de linfedema. La anestesia general o raquimedular puede conllevar otros riesgos [14].

**Utilidad de la ecografía en la BSGC:* La BSGC muestra una tasa de resultados positivos de entre un 15-20% y es considerado un procedimiento poco invasivo. Aún así, es una técnica quirúrgica que puede tener efectos secundarios con una morbilidad mayor de un 10% y una tasa de falsos negativos que oscila entre un 4-20% [12]. En tumores como cáncer de tiroides o el cáncer de mama, la ecografía ganglionar es una técnica precisa de estadificación que, basándose en la profundidad de las micrometástasis y la biopsia eco-dirigida, puede identificar a pacientes aptos para linfadenectomía sin tener que pasar por BSGC.

Las técnicas de ecografía-doppler permiten visualizar el patrón vascular periférico, pérdida de ecos centrales, formas redondas "de balón…"; todas estas características ecográficas son sugerentes de metástasis, pero a pesar de que múltiples trabajos han tratado definir el patrón exacto que indique metástasis ganglionar, no parece haber claro consenso entre ellos.

Los criterios de metástasis utilizados en nuestro estudio para clasificar los ganglios como patológicos fueron principalmente:

- Índice de Solbiati <1,5: ratio entre diámetro mayor y menor; morfología esférica (*Figura 4*).
- Pérdida de ecogenicidad central (*Figura 5*).
- Aparición de perfusión periférica o parenquimatosa (*Figura 6*).
- Desplazamiento del hilio.
- Estructura en joroba.
- Isleta hipoecoica.
- Pérdida de perfusión central.

Figura 4.- Morfología esférica.

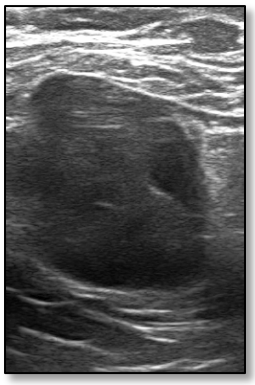

Figura 5.- Pérdida de ecogenicidad central.

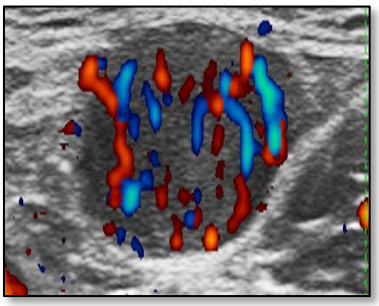

Figura 6.- Modo doppler; perfusión parenquimatosa.

Existen estudios publicados que relatan la posibilidad de precisar mediante ecografía la localización exacta del GC en el 85% de los pacientes [1]. Otros estudios [15] realizados sobre una serie de 94 pacientes presentan sensibilidad y especificidad del 89.4% y 90.3% respectivamente, si bien es una técnica radiólogo dependiente. La ecografía previa a la BSCG, es una técnica no invasiva que trata de reducir la morbilidad. Si se detecta un ganglio sospechoso, se realiza una biopsia con aguja gruesa (BAG) que, en caso de ser positiva, sería indicación de linfadenectomía terapéutica sin necesidad de inyección de isótopos radiactivos para realizar BSGC y ahorrando al paciente un procedimiento quirúrgico. La principal limitación de la ecografía se encuentra en el tamaño de las metástasis, pudiendo no ser detectables por el radiólogo aquellas de pequeño tamaño (<4mm).

En el seguimiento de los pacientes con melanoma, ante la sospecha de invasión ganglionar, el clínico explora al paciente en busca de adenopatías palpables. La ecografía es una técnica accesible que puede completar el estudio, dando más seguridad al diagnostico sin necesidad de estudios adicionales y permitiendo un diagnóstico en tiempo real.

4.-LINFADENECTOMÍA

Debido a su gran morbilidad, requiere identificar factores que sugieran que es necesaria la resección de la cadena ganglionar como prevención de la diseminación de la enfermedad. De acuerdo con la metodología utilizada en el diagnóstico y, si se dispone de confirmación histológica, la linfadenectomía puede conocerse con diferentes términos:

1. Linfadenectomía de finalización: La realizada después de BSGC con resultado positivo. Tratamiento selectivo e individualizado con ganglios clínicamente negativos y ganglio centinela positivo [16]; no se ha comprobado una mejoría de la supervivencia y se estima que sólo detecta metástasis suplementarias en el 16-28% de los casos.

2. Linfadenectomía electiva: Desde la introducción de la BSGC ya no se realiza. Se realizaba en cuencas regionales clínicamente negativas y sin confirmación histológica de malignidad.

3. Linfadenectomía terapéutica: se realiza en ganglios clínicamente patológicos y posteriormente se confirma la malignidad histológicamente. Esta indicada en todos aquellos pacientes con metástasis ganglionar evidente clínicamente [17].

*Utilidad de la ecografía tras la linfadenectomía: Fundamentalmente para el seguimiento e identificación de seromas o linfoceles o presencia implantes tumorales residuales.

PRONÓSTICO

El pronóstico del melanoma depende de la aparición de metástasis que, en ocasiones, son tardías. Después de la exéresis del tumor primario, puede haber recidivas locorregionales (cutáneas y ganglionares) o diseminación metastásica visceral (pulmón, cerebro, hígado, huesos). Las primeras no necesariamente preceden a las segundas; de hecho, en el 18-27% de los casos debutan con metástasis viscerales sin recidiva locorregional previa.

El riesgo de metástasis, puede estimarse con los siguientes criterios, en relación con el estadiaje del melanoma primario (*Tabla III*);

1. El índice de Breslow, que indica el grosor del tumor, es el marcador pronóstico independiente más importante con una correlación casi lineal entre grosor y mortalidad.
    - A mayor grosor de tumor, más precoz suele ser la metástasis.
    - En tumores menos profundos con crecimiento radial, las recidivas son raras y tardías, pudiendo darse a los 20 años del diagnóstico del melanoma primario, con supervivencias entre el 98,2 y 100%.

2. Ulceración, considerada como un factor independiente de mal pronóstico.

3. Nivel de Clark, valor pronóstico independiente para los melanomas de menos de 1mm de Breslow [18].

4. Presencia de invasión vascular, linfática o de émbolos.

5. Fenómenos de regresión, de pronóstico favorable ya que tienen tendencia disminuir el Breslow.

6. El sexo masculino, la edad avanzada y las localizaciones «cabeza-cuello-extremidades» serían factores de mal pronóstico, aunque fuertemente correlacionados con el Breslow.

7. El ganglio centinela positivo, al igual que el índice de Breslow, es un factor pronóstico independiente. El riesgo de recidiva parece menor y la supervivencia sin recidivas mayor en los pacientes con BSGC negativa.

8. Estadio ganglionar regional: Número de ganglios positivos, carácter macro o microscópico de la afectación, ulceración del tumor primitivo.
9. Presencia de metástasis viscerales: supervivencia más corta (media de supervivencia entre 6 y 9 meses), definida por el número de localizaciones invadidas;
    - 7 meses en los pacientes con una única localización metastásica,
    - 4 meses en los pacientes con dos localizaciones metastásicas.
    - 2 meses en caso de más de dos localizaciones metastásicas identificadas.

Aunque la supervivencia está mejorando con los nuevos tratamientos de inmunoterapia.

Estadío	Supervivencia a los 5 años (%)	Supervivencia a los 10 años (%)
IA	97	95
IB	92	86
IIA	81	67
IIB	70	57
IIC	53	40
IIIA	78	68
IIIB	59	43
IIIC	40	24
IV	15-20	10-15

Tabla III.- Supervivencia a los 5 y 10 años en función del estadio AJCC.
Modificado de Gençler B et al., Dermatol Res Pract. 2016.

TRATAMIENTO:

1. <u>Tumor primario:</u>

La exéresis quirúrgica es el principal método diagnóstico y terapéutico del melanoma cutáneo. Esta resección tiene unos márgenes de seguridad que se definen según el grosor del melanoma. Por este motivo tras la primera biopsia excisional y confirmación histológica puede precisarse una segunda intervención quirúrgica para ampliar los márgenes de seguridad [19].

2. Metástasis ganglionares regionales: Un Breslow 1,8-2mm era el punto de corte en el que se indicaba BSGC. Un resultado positivo para metástasis en ganglio centinela (GC) conllevaba resección completa de esa cadena ganglionar para tratar y prevenir la diseminación a distancia. En 2017 cambió el protocolo debido a un ensayo multicéntrico [20], en el que se ha demostrado que la resección ganglionar en pacientes con metástasis microscópicas en el GC no mejora la supervivencia con respecto al seguimiento intensivo del paciente.

Tratamiento coadyuvante: Tras exéresis quirúrgica en pacientes con Breslow >1,5mm sin afectación cutánea ni ganglionar, numerosos ensayos y metaanálisis confirman una reducción de cerca del 20% de recidiva. Los procedimientos vacunales o la radioterapia no han demostrado beneficio sobre la supervivencia global [19].

3. Metástasis cutáneas regionales: Cuando el tumor recidiva a nivel cutáneo o subcutáneo en el territorio confinado entre el tumor primitivo y la primera estación ganglionar, se denomina "metástasis en tránsito". Cuando las lesiones son limitadas, la cirugía es el tratamiento de elección. Se han publicado algunas series que sugieren que la termoquimioterapia regional con miltefosina, inmunoterapia local, imiquimod tópico o inyecciones intralesionales de IFN-alfa o IL-2 pueden dar resultados [19].

4. Metástasis Viscerales: Se han realizado progresos que determinan que este estadio pueda tener más posibilidades además de tratamiento paliativo.

   - *Técnicas de destrucción/resección focal*: resección quirúrgica de lesiones únicas y leve afectación de la enfermedad y radioterapia como tratamiento paliativo en las metástasis óseas, compresiones medulares, metástasis cutáneas o ganglionares inoperables.

   - *Tratamiento sistémico:*

      a. Quimioterapia: era la base del tratamiento de melanoma diseminado hasta la aparición de los nuevos tratamientos. En la actualidad, se reserva para aquellos pacientes no candidatos o que han fracasado con tratamientos dirigidos o inmunoterapia. Responden parcialmente el 15%, con respuesta completa solo del 3-5%.

      b. Inmunoterapia; Terapias dirigidas como anticuerpos contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (Anti-CLA4) y anticuerpos contra death-protein-1 (Anti-PD-1):

         i. Anti-CLA4 (ipilimumab y tremelimumab): anticuerpos monoclonales contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico el cual produce tolerancia inmunitaria y bloquea la activación de linfocitos T. El anti-CLA4 aumenta la inhibición inmunitaria y la activación de linfocitos T citotóxicos que destruyen tumores.

         ii. Anti-PD-1 y anti-PD-L1 (nivumab, pembrolizumab): PD-1 es el receptor de muerte programada que expresan los linfocitos activados

y además tiene acción supresora inmune. El anti-PD-L1 impide la interacción con el ligando PD-L1 expresado en la célula tumoral estimulando de este modo la activación de linfocitos T preactivados en la periferia del entorno tumoral.

c. Terapia molecular dirigida: Terapias que bloquean el desarrollo de la célula tumoral a un nivel preciso.

    i. Inhibidores BRAF; vemurafenib, dabrafenib en pacientes con mutación BRAF V600 bloquea la vía de las MAP-cinasas,

    ii. Inhibidores MEK, NRAS, c-kit [16].

OBJETIVOS

1.- Evaluar la utilidad de la ecografía en ganglios inguinales y axilares y su capacidad predictiva para detectar hallazgos sugestivos de metástasis previa a la BSGC.

2.- Evaluar dicha utilidad durante el seguimiento de la enfermedad, que permita una orientación y actuación precoces desde el punto de vista terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio analítico, retrospectivo de una serie de casos de melanoma maligno primario de piel y mucosas registrados en el Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla" durante un periodo de 6 años comprendidos entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018. Se procedió a la recogida de los datos precisos para la realización del estudio, así como de los resultados de las ecografías realizadas por los radiólogos del Servicio de Radiodiagnóstico del HUMV a nivel de la lesión o de la cadena ganglionar de drenaje correspondiente durante el diagnóstico, previo a la realización de BSGC, BAG o linfadenectomía y/o durante el seguimiento de la enfermedad. A todos los casos se les realizó estudio ecográfico con un transductor de alta frecuencia.

Las pruebas ecográficas realizadas a nuestros pacientes constaron de una exploración meticulosa del tumor primario, donde se valora tamaño, profundidad y vascularización con el método doppler, así como 10 cm alrededor de la lesión y su curso linfático y cuencas ganglionares correspondientes.

Se comparó la relación existente entre los hallazgos ecográficos y el resultado histológicos de la BAG, BSGC o linfadenectomía.

A tenor de los resultados obtenidos, fueron realizados tanto el análisis descriptivo como el análisis de relación del estudio retrospectivo.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En primer lugar, fue realizado un análisis exploratorio de los datos de todas las variables incluidas en el estudio, determinando:

- *Variables cualitativas y categóricas*: Las frecuencias de cada una de las categorías que componen cada una de ellas.
- V*ariables cuantitativas*: Determinación de la media, mediana y desviación típica.

ANÁLISIS DE RELACIÓN

Para alcanzar los objetivos planteados se procedió a analizar la posible relación entre variables, en este caso cualitativas todas ellas:

- *Prueba de Chi-Cuadrado de Pearson:* Frecuencias obtenidas en las categorías mayores de 5.
- *Prueba exacta de Fisher*: Frecuencias que han sido menores de 5.

Se parte de la hipótesis nula de que las variables que se estudian son independientes y, a través del coeficiente, se puede determinar aceptar o rechazar dicha hipótesis, teniendo en cuenta que cuando la $p>0.05$ nos lleva a aceptar la hipótesis planteada y a rechazarla en caso contrario.

Para dar respuesta a la hipótesis de partida del estudio, se planteó ésta como la utilidad de la ecografía para el diagnóstico del melanoma. Para ello, fue estudiada la relación existente entre el resultado obtenido en el diagnóstico de las ecografías realizadas previas a la biopsia con los resultados de la propia biopsia.

Para el estudio de esta relación fue utilizada la prueba exacta de Fisher, pues en las tablas cruzadas existen frecuencias menores de 5, lo que lleva a no ser adecuada la utilización del coeficiente de Chi-Cuadrado de Pearson.

Para estos análisis fue utilizado el programa estadístico SPSS (Static Package for Social Science) para Windows, versión 24.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 95 casos de melanoma maligno primario de piel y mucosas recogidos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla un periodo de 6 años (2013-2018). A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una o más ecografías de la lesión o a nivel de la cadena ganglionar de drenaje correspondiente durante el diagnóstico, previa a la BSGC, punción aspiración con aguja fina (PAAF) o BAG y/o durante el seguimiento de la enfermedad.

CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

La distribución de la muestra de pacientes en nuestro estudio atendiendo al sexo se caracterizó por un 65,3% de mujeres y un 34,7% de varones.

La edad media al diagnóstico estratificada por sexos mostraba una pequeña diferencia, siendo mayor en los hombres (60.58 años) que en el caso de las mujeres (59.98 años).

Atendiendo a la localización anatómica de la lesión, en el total de la muestra, la mayor parte de los melanomas estaban situados en las extremidades inferiores, con un total de 41.5%, siguiéndole en frecuencia los localizados en miembros superiores (24.5%), en el tronco (21.3%) y 10.6% los situados en cabeza y cuello.

CARACTERIZACIÓN DEL MELANOMA

Cuando observamos la localización anatómica estratificada por sexos, (*Figura 7*) los pacientes de nuestra muestra se ajustan a los de la población general, con similares diferencias en la localización de la lesión, siendo más frecuente en extremidades inferiores para las mujeres (54.1%) y en el tronco para los hombres (48.5%).

En el estudio se incluyeron pacientes con diferentes formas de clínicas de melanoma maligno (*Figura 8*); la forma clínica presente en la muestra con más frecuencia fue el melanoma de extensión superficial (MES) alcanzando un 42.9%, seguido del melanoma nodular (MN) con un 30.8%, el melanoma lentiginoso acral (MLA) con un 15.4%. El melanoma sobre lentigo maligno (MLM) sólo estaba presente en 8.8% de los pacientes. Se hallaron otras variantes menos frecuentes: melanoma maligno de la mucosa (MMM) 1.1% y melanoma desmoplásico (MD) 1.1%.

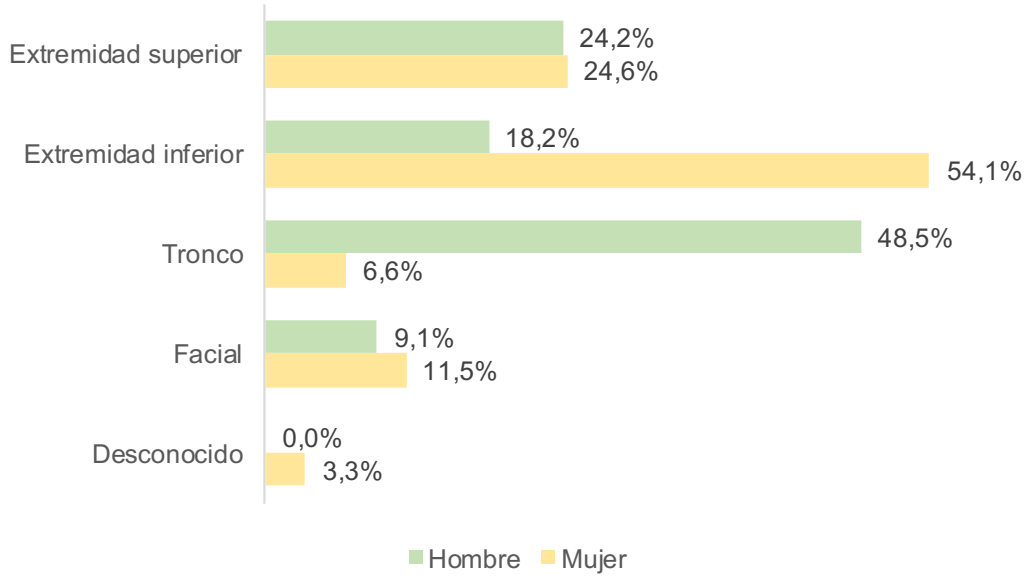

Figura 7. Localización del melanoma según sexo en los pacientes del estudio. Entre las mujeres era más frecuente el melanoma localizado en las extremidades inferiores mientras que en los hombres se situaba en el tronco. (n=94)

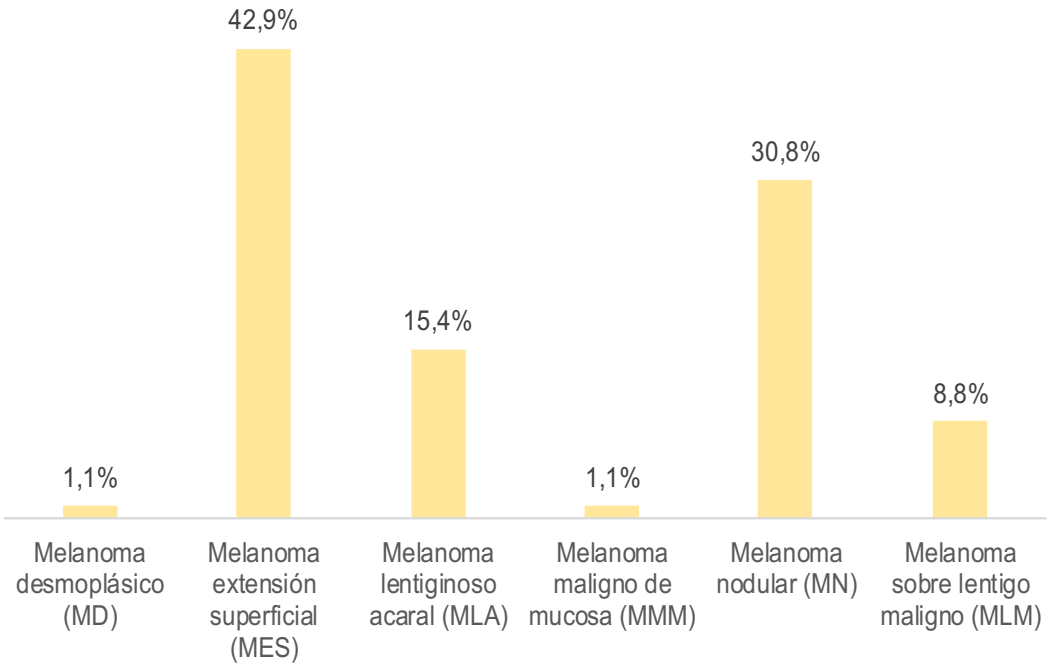

Figura 8. Distribución de frecuencia de las diferentes formas clínicas de melanoma en los pacientes del estudio. Las dos formas clínicas del melanoma más frecuentes son el de extensión superficial (MES) junto con el melanoma nodular (MN), con un 42,9% y un 30,8% respectivamente. (n=91)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

De los 95 pacientes incluidos en el estudio, el 61.1% de los pacientes tenían realizada biopsia del ganglio centinela, biopsia con aguja gruesa o linfadenectomía, el 36.2% obtuvo resultado positivo para metástasis y resultado negativo en el 63.8% restante.

La ecografía no es una técnica que esté contemplada en las guías de diagnóstico y seguimiento de melanoma, lo que significa que no hay indicación clara para su práctica. En nuestro centro, la indicación para la realización de la técnica fue preferentemente el seguimiento de la enfermedad alcanzando un 66.3%, el 40% de las ecografías se llevaron a cabo para determinar la extensión de la enfermedad y, por último, en el 22.1% de los casos se hizo previa a alguna intervención como BSGC, PAAF o linfadenectomía.

A los pacientes en el estudio, le fueron realizadas una o más ecografías en diferentes localizaciones (figura 9). Destacan las realizadas sobre la propia lesión de melanoma, las cuales alcanzan un total del 68.4%. Las ecografías que fueron realizadas en las cuencas ganglionares incluyeron región axilar, inguinal y/o poplítea, según el lugar donde estaba localizado el melanoma primario y su estación de drenaje correspondiente. Las ecografías de los ganglios inguinales y axilares son las que han tenido mayor relevancia a la hora de realizar el estudio y responder a nuestra hipótesis.

Se utilizaron principalmente datos de ecografías en región axilar (49.5%) y región inguinal (43.2%), en el hueco poplíteo sólo alcanzaron el 8.4% por tratarse de una estación de intervalo que se añade a la valoración inguinal si la localización del melanoma es distal a la rodilla.

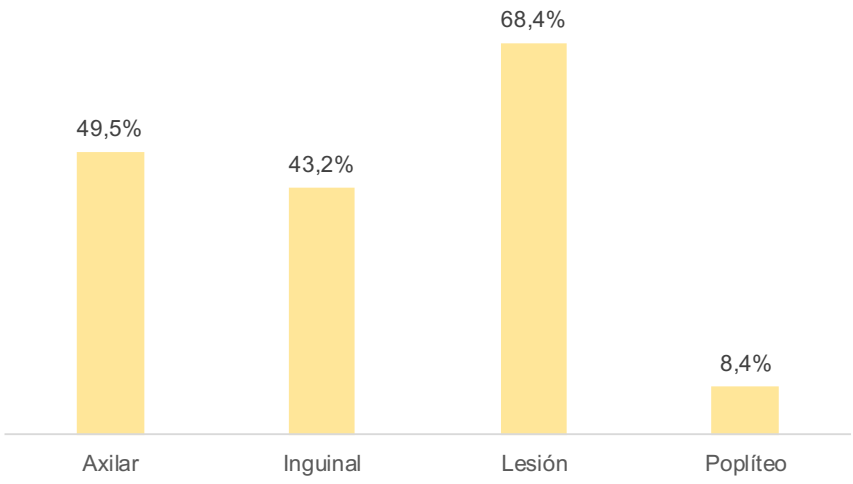

*Figura 9***.** Localización de la técnica ecografía.
Los datos que se utilizaron en el estudio fueron preferentemente aquellos recogidos en las ecografías de cuencas ganglionares (axilar 49,5%, inguinal 43,2% y poplíteo 8,4%) debido a su mayor relevancia para la respuesta a la hipótesis del trabajo. (n=95)

ANÁLISIS DE UTILIDAD DE LAS ECOGRAFÍAS

El uso de la ecografía en el examen de las cadenas ganglionares regionales puede dividirse en 2 categorías separadas: Una fase temprana clínica como es la ecografía previa a BSGC y una segunda fase para el seguimiento de la enfermedad.

En lo referente a los resultados obtenidos sobre la utilidad de la ecografía en el melanoma, hemos de diferenciar 2 aspectos:

1. **Utilidad de la ecografía para el diagnóstico de melanoma.**

Para dar respuesta a la hipótesis de partida del estudio, se plantea ésta como "utilidad la ecografía ganglionar axilar e inguinal para el estadiaje inicial y seguimiento del melanoma maligno".

De los 95 pacientes incluidos en el estudio, a 21 pacientes se les realizó ecografía previa a la BSGC. Se estudió la relación existente entre el resultado obtenido en la ecografía previa a la BSGC y el resultado histológico de la propia biopsia (*Tabla IV*).

		RESULTADO ECO PREVIA	
		Positivo	Negativo
RESULTADO BIOPSIA*	Positivo	85,7%	8,3%
	Negativo	14,3%	91,7%
	Total	100,0%	100,0%

Tabla IV: Tabla cruzada: Resultado BSGC, resultado eco previa BSGC. (p=0,002), (n=21)
*Se incluyen los resultados previos a BSGC y BAG.

Los resultados obtenidos en la ecografía coincidieron con la BSGC un 85,7% de los casos para el positivo y 91,7% para los negativos, siendo el estudio estadísticamente significativo (p=0,002), con lo que puede concluirse que los resultados que se obtienen en la ecografía pueden ser igual de concluyentes que en la biopsia. La ecografía previa a la BSGC es una prueba muy sensible (S=91,1), pero de menor especificidad (E=86,5).

2. Utilidad de la ecografía para el seguimiento de melanoma

De igual forma que en el caso anterior, fueron seleccionadas aquellas ecografías que fueron realizadas en el seguimiento del paciente y cuyos participantes también tenían biopsia realizada; de este modo se estudia la concordancia entre ambos resultados (*Tabla V*). Los valores obtenidos también fueron estadísticamente significativos (p=0.014). El nivel de concordancia fue menor al previo a BSGC, siendo 59,1% para los verdaderos positivos y un 80.0% para los verdaderos negativos.

En este caso, la ecografía ganglionar para el seguimiento del melanoma tuvo una especificidad menor (E=66,1) para detectar metástasis; sin embargo, aunque en menor medida que la ecografía previa a BSGC, demostró una buena sensibilidad (E=74,7).

		RESULTADO ECO SEGUIMIENTO	
		Positivo	Negativo
RESULTADO BIOPSIA*	Positivo	59,1%	20,0%
	Negativo	40,9%	80,0%
	Total	100,0%	100,0%

Tabla V: Tabla cruzada: Resultado biopsia, resultado ecografía seguimiento.(P=0,014), (n=42)
*Se incluyen resultados previos a PAAF, BAG o linfadenectomía.

DISCUSIÓN

El advenimiento de los ultrasonidos en dermatología comenzó en 1979, cuando Alexander y Miller fueron pioneros en el uso de la técnica para medir el grosor de la piel con un transductor de 15Mhz. Desde entonces, han surgido nuevas aplicaciones de la ecografía de alta frecuencia, aportando al clínico un apoyo en la práctica clínica diaria [22].

En la actualidad, el uso de la ecografía en cuadros dermatológicos se limita en algunos centros a la evaluación preoperatoria de melanoma invasivo y carcinoma basocelular, pero también permite un seguimiento no invasivo de inflamaciones cutáneas, dermatitis atópicas, psoriasis o esclerodermias. Además, es capaz de monitorizar la efectividad del tratamiento en el linfoma cutáneo, sin olvidar que es una técnica no invasiva que ofrece imágenes a tiempo real [21, 22].

Utilidad de la ecografía en el melanoma

En el melanoma, la ecografía ofrece la posibilidad de complementar el diagnóstico del tumor primario, previo a BSGC, biopsias ecodirigidas, así como en el seguimiento. La ecografía aporta información relevante sobre el tamaño y profundidad de la lesión, aparición de vascularización, presencia de posibles metástasis locales, satélites y ganglionares lo que se traduce en conocer factores pronósticos en tiempo real [1].

En el *diagnóstico del tumor primario,* la ecografía puede delimitar el tamaño y profundidad de la lesión, pudiendo programar al paciente para BSGC en caso de grosor >1mm y realizar la resección en un tiempo quirúrgico sin necesidad de una segunda cirugía para ampliar márgenes. El grosor del tumor medido con la ecografía suele sobrestimarse [12].

La *ecografía previa a la BSGC* en nuestro estudio ha resultado ser muy sensible (91,1%) y específica (86,5%), aunque no lo suficiente precisa como para sustituir a la técnica de elección (BSGC) al igual que concluyen otros estudios [17]. Los falsos positivos (14,3%) tienen como inconveniente la angustia y preocupación del paciente hasta la confirmación histológica. Los falsos negativos (8,3%), aunque son una minoría, no es despreciable pues estos pacientes sin BSGC no llegarían al diagnóstico únicamente con la ecografía [16]. La ecografía ha demostrado ser útil como herramienta de estadificación preoperatoria, como afirman Zuloaga-Sepúlveda et al. [19]: "En caso de dudas en el examen físico nodal, se sugiere ecografía ganglionar antes de la BSGC. Si en la ecografía se encuentra lesión sospechosa, ésta debe confirmarse histológicamente". Guo et al. [23] apoyan estas recomendaciones y las recogen en *Las guías chinas para el tratamiento y diagnóstico de melanoma*.

La auténtica utilidad en esta fase del diagnóstico es para aquellos pacientes que muestren ganglios patológicos en la ecografía, siendo subsidiarios de PAAF o, preferiblemente, de BAG para su análisis histológico. En caso de que el resultado histológico resultase positivo para metástasis, estos pacientes pueden beneficiarse de una linfadenectomía directamente, en una única operación, sin necesidad de inyección

de isótopos radiactivos y el procedimiento quirúrgico que implica la BSGC, proceso considerado poco invasivo pero no exento de complicaciones [16].

Existen estudios que aseguran que la punción de los ganglios sospechosos previo a la BSGC identifica 65-75% de metástasis nodales [12]. Cabe mencionar que la detección de los depósitos metastásicos es dependiente del volumen, y que la ecografía dará información en aquellos >4,5mm de diámetro; por tanto, no puede ser recomendada para todos los pacientes con melanoma cutáneo desde el inicio; aquellos con un estadío IIb (>4mm), la ecografía detecta más frecuentemente metástasis nodales y debe considerarse [24]. Se recomienda la ecografía en tumores pT1b-pT3a para valorar enfermedad ganglionar locorregional antes de tratamiento quirúrgico y de la BSGC [25]. Olmedo et al. realizaron un estudio de coste-efectividad en el cual concluyeron que la BSGC combinada con la ecografía es el método más coste-efectivo de estadificación de melanoma [17].

Biopsia ecodirigida: Es conocido la utilidad de la ecografía en procedimientos percutáneos como PAAF o BAG en ganglios con sospecha de metástasis [26].

Ecografía durante el seguimiento del melanoma: los resultados de nuestro estudio para la utilidad de la ecografía ganglionar en el seguimiento mostraron una sensibilidad del 74,7% y una especificidad del 66,1%; sin embargo, otros estudios afirman mejores resultados con especificidad de 98,3% y sensibilidad de 99,2% [12].

Por otra parte, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan seguimiento ecográfico en aquellos pacientes con examen físico dudoso que, estando indicado, no se han hecho BSGC o tengan GC positivo, pero sin linfadenectomía [27].

Además, las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), recomiendan la ecografía ganglionar periódica en cuencas linfáticas para aquellos pacientes con tumores gruesos y enfermedad regional [25].

Las guías de Australia y Nueva Zelanda aconsejan vigilancia clínica en estadíos II y III cada 3-4 meses hasta los 3 años, semestral hasta los 5 y anual hasta los 10 años, incluyendo en todas las visitas la ecografía de cuencas ganglionares [24].

A pesar de todas las recomendaciones señaladas, se debe tener presente que no hay evidencia nivel I en que la detección temprana por imagen tenga beneficio sobre la supervivencia; deben considerarse los falsos positivos, costes y ansiedad que generan. En estadios I y II la ecografía es sensible pero no mejora la supervivencia ni es coste-efectivo. Sin embargo, es la modalidad de imagen más sensible para detectar enfermedad regional nodal durante el seguimiento cuando no se ha hecho BSGC inicialmente (nivel de evidencia III-b) [28]. Por tanto, el mejor seguimiento para cada paciente debe ser planificado de forma individualizada, basado en características físicas y clínicas [29].

Ecografía ganglionar frente a otras pruebas

La ecografía no es únicamente una técnica de imagen que aporta información adicional al diagnóstico mediante la palpación en la exploración clínica. Un metaanálisis llevado a cabo por Xing Y et al., [30] revela los resultados comparativos de 74 estudios con un total de 10528 pacientes. La ecografía ganglionar demuestra ser superior a otras modalidades diagnósticas por imagen utilizadas en el estadiaje y seguimiento de los pacientes con melanoma. Se compararon los resultados de la ecografía, el TC y PET-TC.

- La ecografía resultó superior en el estadiaje primario ganglionar (S60%, E97%) mientras que la PET-TC fue superior en la detección de metástasis viscerales (S80%, E87%).
- Durante el seguimiento, la ecografía demostró una sensibilidad del 86% y especificidad del 99% para detectar metástasis linfáticas mientras que el PET-TC en el seguimiento de metástasis viscerales tiene una S86% y una E91% [20].

La importancia de los resultados de este metaanálisis radica en que proporciona información para las decisiones clínicas sobre la estadificación y vigilancia de los pacientes con melanoma. La información que la ecografía ganglionar ofrece es superior al TC y PET-TC, pero la precisión de los datos no es suficiente para sustituir la BSGC como técnica gold-standard [12].

Ventajas de la ecografía

- Inocuidad (no invasiva, no utiliza radiaciones ni contrastes yodados).
- Relativo bajo coste.
- Gran disponibilidad.
- Rapidez en su realización
- Cortes en todos los planos del espacio.
- Gran capacidad de diferenciación entre tejidos sólidos y líquidos.
- De gran utilidad en embarazadas y niños.
- Sus efectos nocivos, aunque no bien conocidos, serían mínimos en comparación con la radiología convencional, TC y gammagrafía
- Todas las ventajas de las imágenes digitales.
- Localización de forma, tamaño y profundidad de las lesiones.
- Muy útil para punciones, biopsias y planificación del tratamiento radioterápico.

Inconvenientes de la ecografía

- Explora alteraciones de la estructura y no de la función.
- Tiene menor resolución de contraste y espacial que la tomografía computerizada y la RMN en lesiones profundas.

- Precisa, por parte del operador, un conocimiento excelente de la anatomía topográfica de los órganos.
- Requiere gran experiencia del operador para conseguir imágenes de gran calidad (no así en el TC y RMN).
- Es necesario para su aplicación que la piel esté intacta. Por ser una técnica de contacto, cualquier lesión cutánea, apósitos, drenajes, etc. Impiden la correcta realización de la ecografía.
- El gas y el hueso son barreras para los ultrasonidos, pero no así para los RX.
- El bario constituye también una barrera para los ultrasonidos [21].

La *Academia Americana de Dermatología* (AAD), ha creado una guía "Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma", esforzándose en reproducir pautas clínicas que reflejen la mejor evidencia disponible complementada con el juicio de los expertos clínicos y minimizando la posibilidad de que influyan en la misma conflictos de intereses. Esta guía actualizada [27], basa sus recomendaciones en numerosos estudios que evalúan la utilidad de la ecografía ganglionar en pacientes con melanoma maligno y demuestran una mejor evaluación de los ganglios regionales comparado con la palpación, tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento.

Las recomendaciones de ecografía ganglionar serían las siguientes:

- Diagnóstico y seguimiento de melanoma maligno en el contexto de una exploración física dudosa.
- Vigilancia en aquellos pacientes con criterios para realizar BSGC, pero que no se realiza porque no lo desea, no es posible o no es técnicamente exitoso debido a fallo en linfogammagrafía, que impida identificar el ganglio de drenaje.
- Pacientes con BSGC positiva que no se realizan linfadenectomía.

La sensibilidad en la detección de metástasis de la ecografía ganglionar requiere experiencia radiológica específica y conocimiento de los criterios diagnósticos de los ganglios linfáticos explorados. Sin embargo, aunque en USA la ecografía no se utiliza aún frecuentemente con este propósito, Swetter SM et al. [27], destacan que es una técnica menos costosa, no invasiva y más segura que otras alternativas de imagen y su uso debe fomentarse en el entorno clínico apropiado y siempre que haya disponible un radiólogo con experiencia.

En cuanto al análisis coste-efectividad se obtuvieron las siguientes conclusiones [17]:

- La ecografía como método de estadificación locorregional en el melanoma es un método útil, pero no lo suficientemente preciso como para sustituir a la BSGC como técnica de elección

- El 34% de pacientes con eco indeterminada tenían metástasis ganglionar.

- La biopsia ecodirigida permitió detectar metástasis en más de la mitad de ellos
- La ecografía presenta también un porcentaje de falsos negativos; ante un resultado negativo hay que completar la estadificación con BSGC
- La estadificación mediante ecografía y BSGC es la estrategia más coste-efectiva.

CONCLUSIONES

1.- La ecografía en el melanoma es una técnica no invasiva, segura y más barata que otras alternativas de imagen. Es más específica que el examen clínico, por lo que su uso debería ser recomendado en un contexto clínico apropiado y cuando se cuente con un radiólogo experto en la técnica.

2.- La ecografía se recomienda en tumores pT1b-pT3a para valorar enfermedad ganglionar locorregional antes del tratamiento quirúrgico y de la biopsia del ganglio centinela.

3.- La ecografía en nuestra serie ha demostrado su utilidad tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de metástasis ganglionares axilares y/o inguinales, con significación estadística para ambas en nuestra serie analizada.

4.- Recomendamos la ecografía ante:

- Examen físico dudoso.
- Pacientes a los que, estando indicado, no se les ha realizado BSGC o ésta ha resultado fallida (es la técnica más sensible).
- Pacientes con GC positivo para metástasis y a los que no se ha realizado linfadenectomía.
- Pacientes con tumores gruesos y enfermedad regional.

Anexo I: Abreviaturas

AAD: American academy of dermatology
AED: Academia Española de dermatología.
AJCC: American Joint Committee on Cancer.
Anti-CLA4: Anti-T-lymphocyte-associated protein 4.
Anti-PD1: Anti-Death protein 1.
BAG: Biopsia aguja gruesa.
BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela.
E: Especificidad
ESMO: European Society for Medical Oncology.
GC: Ganglio centinela.
LDH: Lactato deshidrogenasa.
MES: Melanoma de extensión superficial.
MHz: Megahercio.
MN: Melanoma nodular.
MD: Melanoma desmoplásico.
MLA: Melanoma lentiginoso acral.
MLM: Melanoma lentigo maligno.
MMM: Melanoma maligno de la mucosa.
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
PAAF: Punción aspiración aguja fina.
PET-TC: Tomografía de emisión de positrones-tomografía computerizada.
RNM: Resonancia magnética nuclear.
Rx: Radiografía.
S: Sensibilidad.
SSNB: Selective sentinel node.
TC: Tomografía computerizada.
US: Ultrasonidos.
USA: United States of America.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomás-Mallebrera L, Rojo-España R, Marquina-Vila A, Gimeno-Clemente N, Morales-Suárez-Varela MM. La técnica del ganglio centinela en pacientes con melanoma. Actas Dermosifiliogr. 2010;101:431–9.

2. Revol M, Binder JP, Danino A, May P, Servant JM. Mélanomes. Mannuel de Chirurgir plastique reconstructice et esthétique. Marselle, France. Sauramps médical. 2009;2:108-12.

3. Habicheyn-Hiar S, Hernández-Ibáñez C, Fernández-Canedo I, De Troya-Martín M. High-frequency cutaneous echography in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Actual Medica. 2014;99:32–5.

4. Bottoni A, Croce C, Calin G. Molecular Pathogenesis. In: Chronic Lymphocytic Leukemia. Boca Ratón. CRC Press; 2016; p. 35–44.

5. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: the ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. Melanoma Res. 2005;15:549–54.

6.. Babino G, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy of melanoma and non-melanoma skin cancer. G Ital Dermatol Venereol. 2015;150:507-19.

7. Mušič MM, Hertl K, Kadivec M, Pavlović MD, Hočevar M. Pre-operative ultrasound with a 12-15 MHz linear probe reliably differentiates between melanoma thicker and thinner than 1 mm. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2010;24:1105–8.

8. Catalano O, Caracò C, Mozzillo N, Siani A. Locoregional spread of cutaneous melanoma: Sonography findings. Am J Roentgenol. 2010;194:735–45.

9. Partsch B, Binder M, Püspök Schwarz M, Wolff K, Pehamberger H. Limitations of high frecuency ultrasound in determining the invasiveness of cutaneous malignant melanoma. Melanoma Res. 1996;6:395-8.

10. Botella Estrada R, Escutia Muñoz B. Estadificación y seguimiento de los pacientes con melanoma: ¿qué exploraciones y a qué pacientes? Actas Dermosifiliogr. 2014;105:531–4.

11. Gençler B, Gönül M. Cutaneous side effects of BRAF inhibitors in advanced melanoma: Review of the literature. Dermatol Res Pract. 2016;8:1-6

12. Ulrich J, Van Akkooi AJC, Egermont AMM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11:1693–701.

13. Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. Actas Dermosifiliogr. 2017;108:818–26.

14. Casanova Seuma JM, Martí Laborda RM, Baradad Brusau M. Estadificación y pronóstico del melanoma. Piel. Elsevier. 2005;20:133–40.

15. Bossi MC, Sanvito S, Lovati E, De Fiori E, Testori A, Bellomi M. Role of high resolution color-Doppler US of the sentinel node in patients with stage I melanoma. Radiol. Med. 2001;102:357–62.

16. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob J-J. Melanoma. EMC - Dermatología. Francia. Elsevier; 2015;49:1–20

17. Olmedo D, Brotons-Seguí M, del Toro C, González M, Requena C, Traves V, et al. Valor de la ecografía ganglionar previa a la biopsia del ganglio centinela en 384 pacientes con melanoma: análisis de coste-efectividad. Actas Dermosifiliogr. 2017;108:931–8.

18. Hieken TJ, Kane JM, Wong SL. The Role of Completion Lymph Node Dissection for Sentinel Lymph Node-Positive Melanoma. Ann Surg Oncol. 2019;26:1028–34.

19. Zuluaga-sepúlveda MA, Arellano-mendoza I. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. CIRUGÍA Y CIRUJANOS. México. Elsevier; 2017; 84:1-6.

20. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med. 2017;376:2211–22.

21. Díaz-Rodríguez N, Garrido-Chamorro RP, Castellano-Alarcón J. Ecografía: principios físicos, ecógrafos y lenguaje ecográfico. Semer - Med Fam. 2007;33:362–9.

22. Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Jałowska M, Zaba R, Adamski Z. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. Postep Dermatologii i Alergol. 2017;34:535–42.

23. Guo J, Qin S, Liang J, Lin T, Si L, Chen X, et al. Chinese Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Melanoma. Ann Transl Med. 2015;3:322

24. Starritt E.C, MBBS, PhD, Uren R.F, MD, Scolyer R.A, MBBS, Quenn M.J, Thompson J. F, MD. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2005;12:18–23.

25. Dummer R, Hauschild A, AM, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Kheilholz U, ESMO guidelines committee. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:126-132.

26. Wortsman X. Sonography of the Primary Cutaneous Melanoma: A Review. Radiol Res Pract. 2012;12:1–6.

27. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald

JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019;80:208–50.

28. Stodell M, Thompson JF, Emmett L, Uren RF, Kapoor R, Saw RPM. Melanoma patient imaging in the era of effective systemic therapies. Eur J Surg Oncol. 2017;43:1517–27.

29. Benati E, Ribero S, Longo C, Piana S, Puig S, Carrera C, et al. Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: an International Dermoscopy Society study. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2017;31:732–6.

30. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103:129–42.