

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**TESIS DOCTORAL**

**Evaluación del impacto de la biopsia selectiva de  
ganglio centinela en melanoma cutáneo: revisión  
sistemática, metaanálisis y estudio coste-efectividad**

Memoria presentada por D<sup>a</sup> Patricia Serra Arbeloa para obtener el  
Grado de Doctor.

Pamplona, 13 de Junio de 2016

D. **Francisco Guillén Grima**, Catedrático de Universidad de  
Medicina Preventiva y Salud Pública,

CERTIFICA:

Que Dña. **Patricia Serra Arbeloa** ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado "Evaluación del impacto de la biopsia selectiva de ganglio centinela en melanoma cutáneo: revisión sistemática, metaanálisis y estudio coste-efectividad".

El resultado de sus investigaciones queda expuesto en esta memoria, que una vez revisada reúne los requisitos de calidad y originalidad requeridos por la ley.

Por ello, doy mi conformidad para su presentación y defensa con el fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos firmo la presente certificación.

Francisco Guillén Grima

Pamplona, a 13 de Junio de 2016

D. **María Soledad Álvarez Ruiz**, Facultativa Especialista de Área de  
Medicina Nuclear,

CERTIFICA:

Que Dña. **Patricia Serra Arbeloa** ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado "Evaluación del impacto de la biopsia selectiva de ganglio centinela en melanoma cutáneo: revisión sistemática, metaanálisis y estudio coste-efectividad".

El resultado de sus investigaciones queda expuesto en esta memoria, que una vez revisada reúne los requisitos de calidad y originalidad requeridos por la ley.

Por ello, doy mi conformidad para su presentación y defensa con el fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos firmo la presente certificación.

María Soledad Álvarez Ruiz

Pamplona, a 13 de Junio de 2016

*« Le savant doit ordonner; on fait la science avec des faits comme une maison avec des pierres ; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison. »*

Henri Jules Poincaré  
*La Science et l'hypothèse, 1902*

*"En la vida no hay cosas que temer, sólo hay cosas que aprender".*

Marie Curie

# ***Agradecimientos***

## Agradecimientos

Hace 13 años escuché por primera vez una Tesis Doctoral, aquel día el doctorando era el Dr. Gorka Bastarrika. Me quedé impresionada de su exposición, un brillante parangón entre ciencia y escultura, entre la detección precoz del cáncer de pulmón y la escultura, creo recordar, impresionista. Cuando tuve ocasión de hablar con él acerca de su tesis, le transmití mi admiración, no sólo por el trabajo científico que había realizado sino por su impresionante defensa. Él me explicó que había vivido ese trabajo como una culminación de una etapa de su desarrollo personal, una prueba de madurez, un compendio de varios aspectos de su vida. Aquello me dio mucho qué pensar, de hecho, lo he seguido pensando todos estos años. He presenciado muchas otras Tesis Doctorales, buenas, muy buenas, excelentes, pero ninguna como aquella. Quizás la fascinación de la primera vez, pero no lo creo, fue excepcional, lo sé.

A mí ha costado un poco más que a Gorka ese proceso de maduración, pero al fin puede ver la luz este trabajo. Un trabajo que ha pasado por muchas fases y que empezó de una manera hace diez años y acaba de otra muy diferente. No ha sido un camino fácil, por la vida misma, por su desafío, por las trabas propias de la ciencia y por lo que es un trabajo de esta envergadura. Un camino que ha merecido la pena, que me ha acercado a disciplinas que yo vivía como separadas de la medicina, pero que he descubierto están en íntima relación, un camino de superación personal. En cierta medida, como decía Gorka, culmino un

proceso de maduración, en lo personal y en lo científico. ¿Qué vendrá después? ¡Menuda impaciencia!

Gracias Gorka, porque aunque no lo sepas, hace 13 años inspiraste este trabajo.

Aunque no sea el primer agradecimiento, y sin que suene a contradicción, me gustaría agradecer en primer lugar a Francisco Guillén y Soledad Álvarez, directores de este trabajo, su confianza en mí, su tiempo de dedicación, el haber compartido sus conocimientos, sus consejos.

A lo largo de mi trayectoria profesional en diferentes centros sanitarios he coincidido con muchas personas, desde estas líneas aprovecho para agradecer a todos aquellos que me han enseñado algo de lo que sé y a aquellos de los que he aprendido aunque no me estuvieran enseñando, de medicina, de la vida. Una parte de todos ellos forma parte de este trabajo.

En especial me gustaría agradecerle a Ángel Rabines el haberme introducido en el apasionante mundo de la economía sanitaria, el haberme mostrado ese camino, el haberme apoyado, escuchado y enseñado. Y a Estefanía Ruiz de Gaona por mostrarme el mundo de los criterios CONSORT y los distintos tipos de metaanálisis cuánto tiempo ha pasado desde aquello.

En un momento de la vida, te das cuenta de que lo personal y lo profesional se unen, los que empiezan siendo compañeros de trabajo acaban siendo tus amigos, forman parte de las personas que se preocupan por ti, por las que te preocupas. Gracias por vuestra amistad Gemma, Iratxe, Belén, Sole, Cristina, Macarena, Fernando, Ángel.

De todas formas, este es el final de un proceso, un camino, y el principio no está en un hospital, el camino lo empecé en mi casa, hace bastantes más de diez años, por eso creo que es un buen momento para agradecer a Emiliano y María Jesús, mis padres, por ofrecerme, fruto de un gran esfuerzo, la oportunidad de una educación privilegiada, basada en eso, en el esfuerzo personal, y por supuesto, por su apoyo y amor incondicional.

Un camino el de la vida, que no he aprendido sola, he tenido la suerte de vivirlo acompañada por muchas personas, primero, por mis hermanas: Adriana, Txus, y Viki, gracias por enseñarme tantas cosas de las que sé, por ser tan diferentes e iguales al mismo tiempo, por vuestros ánimos constantes en este proceso y vuestro cariño; por mis abuelos, en especial mi abuela Eulalia, quien me aportó mucha de la confianza que tengo en mi misma; por el resto de mi familia, que me ha visto crecer o con quienes he crecido, de todos ellos he aprendido de la vida, de todo.

Un camino en el que me han acompañado amigos sin los cuales tampoco sería como soy ahora, que han conseguido sacar lo mejor de



mí. Gracias. Gracias a todos por estar ahí en los momentos más difíciles y cómo no, celebrando los buenos, parte del tiempo del que os he privado ha sido para que este trabajo sea una realidad. Un especial agradecimiento a Nerea, por todo en general y por mostrarme el duro camino de la investigación como algo apetecible en particular.

Esta Tesis Doctoral, probablemente nunca se hubiera acabado, o se hubiera demorado todavía más en el tiempo de no ser por Gonzaga, a quien quiero agradecer por su lectura minuciosa del manuscrito y sus múltiples aportaciones, por el soporte técnico que me ha dado, por hacerme sacar fuerzas de donde no las había, por ese ánimo permanente, por recordarme el valor de la constancia, por ayudarme a sacar lo mejor de mí, por darme la oportunidad de ser vitóloga consorte. Gracias por aportarme ese punto final de maduración.

Tampoco hubiera salido nunca a la luz este trabajo sin la labor de múltiples científicos que han consagrado su vida a la investigación del melanoma para conseguir una mejor vida para los pacientes. A todos ellos también les doy las gracias, muy especialmente al Professor Donald Morton, que además de ser una de las personas que ha aportado en este terreno, su fallecimiento sobrevino en mitad de la realización de esta Tesis Doctoral y no podían faltar unas palabras de reconocimiento hacia su labor investigadora.

Y no puedo olvidarme de quienes han estado conmigo gráfico tras gráfico, página tras página, fieles acompañantes, gracias a Leonard Cohen y Nick Cave, ilo hemos conseguido!

# ***Publicaciones***

Algunos de los resultados obtenidos en el marco de esta Tesis Doctoral han sido publicados en revistas de ámbito científico y presentados en Congresos de ámbito internacional como se detalla a continuación:

### **Artículos científicos**

- Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez AO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of any thickness: A cost-effectiveness analysis. *Surg Oncol*. Accepted 2016 May 20.
- Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez AO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. Estudio descriptivo de costes en melanoma cutáneo de diferentes estadios. Descriptive costs study in different stages cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. Minor revisión.
- Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez AO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. The role of preoperative lymph node ultrasound in patients with primary cutaneous melanoma: a meta-analysis. Under review.

### **Comunicaciones a Congresos**

- Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez AO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. Cost-effectiveness analysis of sentinel node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. 42, Supplement 1.
- Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez AO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. The role of preoperative lymph node ultrasound in patients with primary cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. 42, Supplement 1.

# ***Resumen-Abstract***

## Resumen

Llevamos años inmersos en un periodo de crisis económica que afecta directa e indirectamente tanto a la salud de la población como a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. En este contexto, el aprovechamiento de los recursos sanitarios cobra especial relevancia, siendo de mucha utilidad para este objetivo la aplicación de la medicina basada en la evidencia, que mejora la práctica clínica, y las evaluaciones económicas, que permiten gestionar los recursos en base a las evidencias clínicas. Además, a la par que convivimos con esta situación económica, la incidencia de tumores está en constante incremento, lo que conlleva un coste importante, asociado en gran medida al constante desarrollo de métodos diagnósticos y terapias.

El tema que se aborda en este trabajo de Tesis Doctoral es el de la biopsia selectiva de ganglio centinela en melanoma cutáneo, una técnica ampliamente extendida en el manejo del melanoma cutáneo y cuya efectividad y costes no han sido evaluados a pesar de los resultados controvertidos de los ensayos clínicos publicados.

Se plantean como objetivos el análisis cuantitativo de la precisión diagnóstica y la efectividad de la BSGC en melanoma cutáneo de todos los espesores de Breslow, además de la evaluación de los costes que supone un paciente diagnosticado de melanoma cutáneo en sus diferentes estadios al sistema público de salud, comparando distintas

estrategias de manejo clínico. Igualmente se evalúa la aportación de otras técnicas diagnósticas como la ecografía prequirúrgica y el SPECT a la BSGC.

Como metodología se ha realizado una revisión sistemática siguiendo los criterios de las guías aceptadas para cada tipo de artículo. En los casos en que fue posible, se elaboraron metaanálisis de diferentes variables: supervivencia, precisión diagnóstica de la técnica y de técnicas complementarias. Se estimaron sus valores ponderados, los intervalos de confianza, estudiándose asimismo su heterogeneidad. Tras los análisis, se establecieron niveles de recomendación dependiendo del grado de evidencia científica referido en la bibliografía. Posteriormente se evaluaron los costes y la efectividad en términos de salud, para lo que se construyeron árboles de decisión que comparaban diferentes estrategias de manejo de los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en distintos horizontes temporales.

Tras la revisión sistemática y el metaanálisis, observamos que se han publicado innumerables trabajos pero que únicamente un reducido número presenta un alto nivel de evidencia científica, considerándose necesaria la realización de estudios prospectivos que permitan obtener grados altos de recomendación. Se comprueba que la BSGC no presenta diferencias significativas en la supervivencia global en melanoma cutáneo de espesores intermedio y grueso con respecto a la estrategia de la observación tras la exéresis de la lesión primaria. No obstante, las

diferencias en las supervivencia libre de enfermedad son significativas. En los melanomas de espesor fino no es posible establecer conclusiones en cuanto a supervivencia, aunque la tendencia es similar a la descrita para los otros espesores. La ecografía prequirúrgica y el SPECT pueden complementar a la BSGC en el diagnóstico de metástasis ganglionares en circunstancias concretas.

En el análisis coste-efectividad, la BSGC no muestra mejoría en los resultados de salud en términos de AVG y AVAC en los pacientes con melanoma cutáneo, a excepción de un leve beneficio en el melanoma cutáneo de espesor intermedio de Breslow. Por otro lado, los elevados costes del diagnóstico de melanoma cutáneo en estadio avanzado evidencian la necesidad de promocionar la prevención primaria y los programas de detección precoz.

Podemos concluir que la BSGC en melanoma cutáneo no es coste-efectiva con respecto a la escisión seguida de observación independientemente del espesor de Breslow y del horizonte temporal. Creemos que la elaboración de análisis coste-efectividad en un contexto de gestión basada en la evidencia científica puede aportar importantes beneficios tanto para los pacientes como para la población en su conjunto.



## Abstract

In the last years, the economic crisis context has affected either in a direct or in an indirect way to the population health and to the healthcare systems. Within this context, the optimization of health resources plays a significant role, and to that end both evidence based medicine – which improves the clinical practice – and economic evaluation – which enables resource management based on clinical evidence – are very powerful tools. Moreover, in the meanwhile, the incidence of tumors is still in constant increase, and results into important costs linked to the introduction of new diagnostic methods and therapies.

This doctoral thesis is focused on sentinel node biopsy (SNB) with lymphadenectomy for nodal metastases in cutaneous melanoma (CM), a staging and treating technique widely used despite its cost-effectiveness has not been proved to date using long-term clinical data.

The aims of the study were to quantify SNB diagnostic accuracy and effectiveness in CM of different Breslow thickness, to analyze the cost of different management strategies, to establish the diagnostic accuracy of ultrasound (US) in the preoperative nodal diagnosis of metastases in patients with primary CM, and to determine the role of SPECT.

A systematic review and meta-analysis were performed and to assess the cost-effectiveness of the sentinel node biopsy, and decision tree models were constructed to compare two different strategies of management of patients with CM, wide excision of the primary lesion and SNB followed by lymphadenectomy for nodal metastases (SNB strategy) and wide excision only (WE strategy).

After the systematic review and meta-analysis, it was observed that countless studies have been published but just a small number of them with high level of scientific evidence. Overall survival for CM following SNB strategy show no significant differences compared to WE strategy in intermediate and thick CM. However, SNB prolongs disease free survival. In thin CM, it was not possible to establish a conclusion, although the trend is similar. Preoperative ultrasound and SPECT can complement the SNB in the diagnosis of nodal involvement in certain circumstances.

The cost-analysis study showed that SNB caused no improvement in health outcomes in terms of LYSs and QALYs in patients with thick and thin CM, and only a slight benefit in those with intermediate CM. Moreover, the high cost of a patient diagnosed with CM in advanced stage highlights the importance of primary prevention and screening programs for early diagnosis and treatment.

Wide excision was shown to be more cost-effective than SNB strategy for any CM thickness over any time horizon up to 10 years. We consider that performing cost-effectiveness analyses evidence based management in healthcare can offer important benefit for patient and for the whole population.

*A Emiliano y María Jesús, mis padres, por inculcarme el valor del esfuerzo, por enseñarme a no rendirme ante nada.*

*A Gonzaga, porque gracias a sus ánimos y apoyo he disfrutado infinito de este trabajo.*

# ***Índice***

## Índice

1. Introducción .....	57
1.1 Datos epidemiológicos .....	57
1.2. Patogenia y evolución .....	61
1.3. Factores de riesgo .....	64
1.4. Diagnóstico .....	65
1.4.1. Historia clínica y exploración física .....	65
1.4.2. Biopsia y análisis histopatológico .....	66
1.5. Factores pronósticos.....	66
1.6. Estadificación .....	68
1.7. Tratamiento .....	69
1.7.1. De la lesión primaria .....	69
1.7.2. De los ganglios regionales.....	70
1.7.3. Tratamiento de la enfermedad sistémica y recidivas .....	89
1.8. Seguimiento .....	92
1.9. Revisión sistemática y Metaanálisis.....	92
1.9.1. Revisión sistemática.....	93
1.9.2. Metaanálisis.....	94

---

1.9.3. Biopsia selectiva de ganglio centinela: Revisión sistemática .....	94
1.10. Estudio económico.....	96
2. Hipótesis y Objetivos .....	105
2.1. Hipótesis.....	105
2.2. Objetivos .....	106
3. Material y métodos .....	111
3.1. Estrategia de búsqueda.....	111
3.2 Criterios de selección.....	112
3.2.1. Generales.....	112
3.2.2. Específicos.....	113
3.3. Valoración de la calidad .....	114
3.4. Extracción de datos .....	116
3.4.1. Generales.....	116
3.4.2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC.....	117
3.4.3. Precisión diagnóstica de la BSGC en MC.....	118
3.4.4. Ecografía ganglionar preoperatoria.....	118

---

3.4.5. SPECT/SPECT-TC localizador de GC .....	118
3.5. Análisis estadístico .....	119
3.5.1 Variables finales y metaanálisis .....	119
3.6. Estudio coste-efectividad.....	124
3.6.1. Estructura del modelo .....	125
3.6.2. Inputs del modelo .....	130
4. Resultados.....	153
4.1. Búsqueda sistemática .....	153
4.1.1. Global .....	153
4.1.2. Específica .....	157
4.2. Valoración de la calidad .....	160
4.2.1. Supervivencia global y libre de enfermedad del MC. Precisión diagnóstica de la BSGC.....	160
4.2.2. Ecografía ganglionar preoperatoria.....	161
4.3. Variables .....	162
4.3.1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC.....	162
4.3.2. Precisión diagnóstica de la BSGC .....	168



---

4.3.3. Ecografía ganglionar preoperatoria .....	171
4.3.4. SPECT/SPECT-TC localizador de GC .....	176
4.4. Metaanálisis .....	177
4.4.1. Supervivencia global del MC .....	178
4.4.2. Supervivencia libre de enfermedad del MC .....	195
4.4.3. Precisión diagnóstica de la BSGC .....	205
4.4.4. Ecografía ganglionar preoperatoria .....	214
4.4.5. Precisión diagnóstica de la BSGC, la ecografía ganglionar preoperatoria y el SPECT/SPECT-TC .....	220
4.5. Estudio coste-efectividad .....	221
4.5.1. Análisis del caso base.....	222
4.5.2. Análisis de sensibilidad univariable.....	252
4.5.3. Análisis de sensibilidad multivariable .....	256
5. Discusión .....	261
5.1. Revisión sistemática y metaanálisis .....	261
5.1.1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC.....	261
5.1.2. Precisión diagnóstica de la BSGC .....	273

---

5.1.3. Ecografía ganglionar prequirúrgica .....	277
5.1.4. SPECT, SPECT-TC localizador de GC .....	280
5.2. Estudio coste-efectividad.....	281
5.2.1. Parámetros del modelo.....	283
5.2.2. Utilidades .....	286
5.2.3. Efectividad: años de vida ganados y años de vida ganados ajustados a calidad .....	288
5.2.4. Costes .....	291
5.2.5. Relación coste-efectividad incremental.....	293
5.2.6. Estudios coste-efectividad.....	295
5.2.7. Limitaciones .....	296
5.2.8. Nuevos retos de futuro .....	298
6. Conclusiones.....	301
7. Bibliografía .....	307
Anexos .....	1

## Índice de Figuras

Figura 1. Incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo. Comparación con otros tumores (SEER, 2015). .....	58
Figura 2. Incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo en EEUU por 100.000 personas. Todas las razas, ambos sexos. Ajustadas por edad (SEER, 2015).....	59
Figura 3. Incidencia, mortalidad y supervivencia relativa a los 5 años del melanoma cutáneo en EEUU por 100.000 personas de 1975 a 2011. Todas las razas, ambos sexos. Ajustadas por edad (SEER, 2015). .....	59
Figura 5. Anatomía de la piel. La epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo Los melanocitos están situados en la capa de células basales en la parte más profunda de la epidermis (SEER, 2015). .....	62
Figura 6. Tipos clínicos de melanoma (arriba). Biología molecular del melanoma (Eggermont <i>et al.</i> 2014). .....	63
Figura 7. Clasificación de la AJCC para la estadificación del MC.TNM (izquierda). Estadios anatómicos (derecha) (Balch <i>et al.</i> 2009).....	68
Figura 8. Curvas de supervivencia del AJCC Melanoma Staging Databasa (2008) basado en (A) diferentes categorías T, (B), subgrupos de estadios I y II, (C) diferentes categorías N del estadio III, y (D) subgrupos estadio III (Balch <i>et al.</i> 2009).....	69
Figura 9. Hipótesis que contemplan las rutas de metastatización del melanoma. ....	75

---

Figura 10. Árbol de decisión del melanoma cutáneo de 1 a 4 mm de Breslow. ....	128
Figura 11. Árbol de decisión del melanoma cutáneo mayor a 4 mm de espesor de Breslow. ....	129
Figura 12. Árbol de decisión del melanoma cutáneo menor o igual a 1 mm de espesor de Breslow. ....	130
Figura 13. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios. ....	156
Figura 14. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y precisión diagnóstica de BSGC. ....	158
Figura 15. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios de ecografía ganglionar prequirúrgica en MC. ....	159
Figura 16. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios de SPECT/SPECT-TC. ....	160
Figura 17. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de escisión y BSGC con ganglio centinela positivo sin LA. ....	180
Figura 18. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC. ....	180
Figura 20. Análisis mediante diagrama de embudo para valorar el sesgo de publicación de los artículos de SG de MC de espesor intermedio según la estrategia BSGC con GC positivo. ....	181

---

Figura 19. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo. ....	183
Figura 21. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con ganglio centinela negativo. ....	183
Figura 22. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de escisión de la lesión primaria. ....	185
Figura 23. Supervivencia específica por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC. ....	187
Figura 24. Supervivencia específica por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo. ....	189
Figura 25. Supervivencia específica por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC con ganglio centinela negativo. ....	189
Figura 26. Supervivencia específica por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con GC positivo. ....	192
Figura 27. Supervivencia específica por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con GC negativo. ....	192
Figura 30. Análisis mediante diagrama de embudo para valorar el sesgo de publicación de los artículos de SLE de MC de espesor intermedio según la estrategia BSGC con GC positivo. ....	197
Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con GC positivo. ....	198

---

Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con GC positivo (excluyendo el artículo de Scoggins).....	198
Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC. ....	200
Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo.....	203
Figura 33. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con ganglio centinela negativo.....	203
Figura 34. Sensibilidad de la BSGC en MC de espesor intermedio .....	208
Figura 35. Especificidad de la BSGC en MC de espesor intermedio. ....	209
Figura 36. Odds ratio diagnóstica de la BSGC en MC de espesor intermedio. ....	209
Figura 37. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor intermedio. ....	209
Figura 38. Coeficiente de probabilidad negativo de la BSGC en MC de espesor intermedio. ....	210
Figura 39. Sensibilidad de la BSGC en MC de espesor grueso. ...	211
Figura 40. Especificidad de la BSGC en MC de espesor grueso. ..	211
Figura 41. Odds ratio diagnóstica de la BSGC en MC de espesor grueso.....	211

---

Figura 42. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor grueso.....	212
Figura 43. Coeficiente de probabilidad negativo de la BSGC en MC de espesor grueso.....	212
Figura 44. Sensibilidad de la BSGC en MC de espesor fino.....	213
Figura 45. Especificidad de la BSGC en MC de espesor fino. ....	213
Figura 46. Odds ratio diagnóstica de la BSGC en MC de espesor fino.....	213
Figura 47. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor fino.....	214
Figura 48. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor fino.....	214
Figura 49. Sensibilidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).....	216
Figura 50. Especificidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).....	216
Figura 51. OR diagnóstica de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).....	217
Figura 52. Coeficiente de probabilidad positivo de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).....	217
Figura 53. Coeficiente de probabilidad negativo de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).....	217

---

Figura 54. Sensibilidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).....	218
Figura 55. Especificidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).....	218
Figura 56. OR diagnóstica de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).....	219
Figura 57. Coeficiente de probabilidad positivo de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio). ....	219
Figura 58. Coeficiente de probabilidad negativo de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio). ....	219
Figura 59. Árbol de decisión del melanoma cutáneo de espesor intermedio con resultados a 1, 5 y 10 años.....	223
Figura 60. Árbol de decisión del melanoma cutáneo de espesor grueso con resultados a 1, 5 y 10 años. ....	224
Figura 61. Árbol de decisión del melanoma cutáneo de espesor fino con resultados a 1, 5 y 10 años. ....	225
Figura 62. Planos coste-efectividad de MC de espesor intermedio a 1 año. Arriba, estrategia 1 vs 2 (referencia). En el centro, estrategia 1 vs 3 (referencia). Abajo, estrategia 2 vs 3 (referencia).....	229
Figura 63. Plano coste-efectividad de las tres comparaciones de MC de espesor intermedio a 1 año.....	230
Figura 64. Plano coste-efectividad de las tres comparaciones de MC de espesor intermedio a 1 año. Arriba, AVGs. Abajo, AVACs.....	231



---

Figura 65. Plano coste-efectividad de MC de espesor grueso a 1 año. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. ..	233
Figura 66. Plano coste-efectividad de MC de espesor fino a 1 año. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. ....	235
Figura 67. Planos coste-efectividad de MC de espesor intermedio a 5 años. Arriba, estrategia 1 vs 2 (referencia). En el centro, estrategia 1 vs 3 (referencia). Abajo, estrategia 2 vs 3 (referencia).....	238
Figura 68. Plano coste-efectividad de las tres comparaciones de MC de espesor intermedio a 5 años. ....	239
Figura 69. Planos coste-efectividad de MC de espesor intermedio a 5 años. Izquierda, AVGs. Derecha, AVACs .....	240
Figura 70. Plano coste-efectividad de MC de espesor grueso a 5 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. .	242
Figura 71. Plano coste-efectividad en MC de espesor fino a los 5 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. .	244
Figura 72. Plano coste-efectividad en MC de espesor intermedio a los 10 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. ....	246
Figura 73. Plano coste-efectividad en MC de espesor grueso a los 10 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. ....	248
Figura 74. Plano coste-efectividad en MC de espesor fino a los 10 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC. .	250

Figura 75. Análisis de sensibilidad univariable. .... 256

## Índice de Tablas

Tabla 1. Probabilidades clínicas en melanoma cutáneo de 1 a 4 mm de espesor de Breslow según cada estrategia estudiada. ....	132
Tabla 2. Probabilidades clínicas en melanoma cutáneo mayor de 4 mm de espesor de Breslow según cada estrategia estudiada. ....	133
Tabla 3. Probabilidades clínicas en melanoma cutáneo menor o igual a 1 mm de espesor de Breslow según cada estrategia estudiada. ....	134
Tabla 4. Complicaciones de la cirugía en el territorio ganglionar.	135
Tabla 5. Resumen simplificado de la clasificación de la AJCC en melanoma cutáneo.....	136
Tabla 6. Media de las utilidades para todos los diagnósticos de MC, nuevos y establecidos combinados, según el estado de salud de los pacientes con MC (King <i>et al.</i> 2011). ....	136
Tabla 7. Seguimiento de los pacientes diagnosticados de MC dependiendo del estadio (NCCN, 2015). ....	140
Tabla 8. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su primera fase: escisión de la lesión primaria. ....	140
Tabla 9. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su segunda fase: BSGC con ganglio centinela negativo .....	141
Tabla 10. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su tercera fase: metástasis ganglionares.....	142

---

Tabla 11. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su cuarta fase: metástasis a distancia .....	143
Tabla 12. Costes de las revisiones y de los estudios complementarios. ....	144
Tabla 13. Costes por estadios y por años de seguimiento.....	145
Tabla 14. Resumen de costes del MC en euros al año 2015.....	146
Tabla 15. Características generales de los estudios de SG y SLE.	163
Tabla 16. Artículos incluidos para el análisis de supervivencia global específica en melanoma cutáneo. ....	164
Tabla 17. Artículos incluidos para el análisis de supervivencia libre de enfermedad en melanoma cutáneo.....	164
Tabla 18. Características generales de los estudios de MC por espesores y estrategias. ....	167
Tabla 19. Razones de los pacientes con GC positivo para no realizarse la linfadenectomía posteriormente.....	168
Tabla 20. Características generales de los estudios de precisión diagnóstica en MC.....	170
Tabla 21. Positividad de los estudios de precisión diagnóstica en MC.....	171
Tabla 22. Características generales de los artículos de ecografía prequirúrgica en MC. ....	172

---

Tabla 23. Características metodológicas de los estudios de ecografía prequirúrgica en MC. ....	175
Tabla 24. Tabla de precisión diagnóstica con datos de sensibilidad y especificidad del SPECT en MC. ....	177
Tabla 25. Tasas ponderadas de supervivencia global por MC a los 5 años. ....	194
Tabla 26. Tasas ponderadas de SLE a los 5 años.* ....	205
Tabla 27. Precisión diagnóstica global de la BSGC en MC. ....	206
Tabla 28. Precisión diagnóstica de la BSGC en MC según su espesor de Breslow. ....	207
Tabla 29. Resultados de precisión diagnóstica de la ecografía prequirúrgica en MC. ....	215
Tabla 30. Tabla resumen de los datos de precisión diagnóstica en MC de las diferentes pruebas analizadas.....	221
Tabla 31. Valores finales de costes y efectividad por paciente de todas las estrategias en MC de espesor intermedio al primer año. ...	227
Tabla 32. Comparaciones de toda la población simulada entre las 3 estrategias en MC de espesor intermedio al primer año. ....	227
Tabla 33. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor grueso al primer año.....	232
Tabla 34. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor grueso al primer año.....	232

---

Tabla 35. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor fino al primer año. ....	234
Tabla 36. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor fino al primer año. ....	234
Tabla 37. Valores finales de costes y efectividad por paciente de todas las estrategias en MC de espesor intermedio a los 5 años. ....	236
Tabla 38. Comparaciones de toda la población simulada entre las 3 estrategias en MC de espesor intermedio a los 5 años. ....	236
Tabla 39. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 5 años. ....	241
Tabla 40. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 5 años. ....	241
Tabla 41. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor fino a los 5 años. ....	243
Tabla 42. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor fino a los 5 años. ....	243
Tabla 43. Valores finales de costes y efectividad por paciente de todas las estrategias en MC de espesor intermedio a los 10 años. ...	245
Tabla 44. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor intermedio a los 10 años. ....	245
Tabla 45. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 10 años. ....	247

---

Tabla 46. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 10 años.....	247
Tabla 47. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor fino a los 10 años. ....	249
Tabla 48. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor fino a 10 años.....	249
Tabla 49. Resumen de parámetros por paciente a 10 años.....	251
Tabla 50. Análisis de sensibilidad. Valores de las variables con sus límites alto y bajo y del ICER en cada caso. ....	254
Tabla 51: Utilidades medias con sus respectivos rangos. ....	255

# ***Abreviaturas***



AJCC: American Joint Committee on Cancer  
AVG: años de vida ganados  
AVAC: años de vida ajustados a calidad  
BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela  
CER: cost-effectiveness ratio/ relación coste-efectividad  
CONSORT: CONSolidated Standards Of Reporting Trials  
CP+: cociente de probabilidad positivo  
CP-: cociente de probabilidad negativo  
CTLA: linfocitos T citotóxicos  
DTIC: dacarbacina  
EANM: European Association of Nuclear Medicine  
EORTC: European Organization of Research and Treatment of Cancer  
FDA: Food and Drug Administration  
FN: falso negativo  
FP: falso positivo  
GC: ganglio centinela  
HE: hematoxilina-eosina  
IC95%: intervalos de confianza del 95%  
ICER: incremental cost-effectiveness ratio/ relación coste-efectividad incremental  
INF: interferón *alpha-2b*  
IHQ: inmunohistoquímica  
IL-2: interleukina 2  
LA: linfadenectomía  
LE: linfadenectomía electiva  
LT: linfadenectomía terapéutica  
MBE: Medicina Basada en la Evidencia  
MC: melanoma cutáneo  
MSLT: Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial  
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OR: odds ratio

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PET: positron emission tomography

PET-TC: positron emission tomography-computed tomography

PIB: product interior bruto

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

QUADAS: Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies

RM: resonancia magnética

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SG: supervivencia global

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SPECT: single photon emission computed tomography

SPECT-CT: single photon emission computed tomography-computed tomography

TNM: tumor-node-metastasis

U: utilidad

UV: ultravioleta

VN: verdadero negativo

VP: verdadero positivo

WHO: World Health Organization

WoK: Web of Knowledge

# ***1. Introducción***

## 1. Introducción

### 1.1 Datos epidemiológicos

El melanoma cutáneo (MC) se ha convertido en un problema de salud significativo en décadas, con una estimación de 73.870 nuevos casos en 2015 en EEUU (Figura 1), lo que supone un 21,6 por 100.000 habitantes y el 4,5% de los nuevos diagnósticos de cáncer (SEER, 2015). En Europa, la estimación de nuevos casos en 2012 fue de 100.339 (3% del total), lo que supone una tasa de 11,1 por 100.000 habitantes (Ferlay *et al.* 2012). En el caso de la población española, los nuevos casos de MC en el año 2012 fueron 5.004 y su tasa de incidencia de 8,6 por 100.000 habitantes (Ferlay *et al.* 2012).

Según la Organización Mundial de la Salud, la incidencia del melanoma continua incrementando desde hace dos décadas (WHO, 2015), a un ritmo más rápido que ningún otro cáncer en el mundo (Weinstock 2001; WHO, 2015). Actualmente se trata del quinto cáncer más frecuente en EEUU tanto en hombres como en mujeres (SEER, 2015), el 10º en hombres y 8º en mujeres en Europa (Ferlay *et al.* 2012) y el 4º en hombres y mujeres en Australia (Australian, 2008). Aunque el melanoma supone menos del 5% de los cánceres de piel, es el responsable de la mayoría de las muertes por este tipo de cánceres, lo que supone un significativo problema de salud y una carga económica importante (Livingstone *et al.*).

Según el National Cancer Institute (SEER, 2015), se han estimado 9.710 muertes debidas a MC en el año 2014, un 2,7 por 100.000 habitantes (según datos de 2007-2011). En Europa, según la International Agency for Resarch on Cancer, los casos estimados de mortalidad por MC en 2012 fueron 22.199, un 2,3 por 100.000 habitantes (Ferlay *et al.* 2012). Si nos centramos en España, las

muerres estimadas al mismo año fueron 967 y la tasa de mortalidad del 1,5% (Ferlay *et al.* 2012).



Figura 1. Incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo. Comparación con otros tumores (Surveillance).

España presenta tasas de incidencia y mortalidad en melanoma cutáneo muy por debajo de la media de los países europeos (Ferlay *et al.* 2012). El MC representa el 1,3 y el 2,5 % de los tumores malignos en varones y mujeres, respectivamente, mientras que la tasa actual estandarizada mundial es de 2,4 y 4,9 %, respectivamente (Saenz *et al.* 2005). Fue el 9º tumor más letal en hombres de 20 a 39 años en el año 2006 y en mujeres el 10º en el grupo de edad de 20 a 39 años y el 12º en el de 40 a 59 años (Cabanés *et al.* 2009).

En EEUU, en las décadas de los 70 y 80, la incidencia del MC se incrementaba a un ritmo aproximadamente de un 6% al año, mientras que en los últimos 10 años, viene incrementándose a un ritmo medio de 1,8% al año (Figura 2). Entre tanto, la mortalidad por esta causa se ha mantenido relativamente estable entre los años 2002 y 2011, lo cual ha incrementado la prevalencia de esta enfermedad, que en el año 2011 se estimó en 960.231 personas en EEUU.

En España, se trata de una de las enfermedades de mayor auge con un incremento de la tasa de incidencia del 181,3 % en varones y

del 205,3 % en mujeres. El número de casos prevalentes, según las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), fue de 3.123 casos (Ferlay *et al.* 2012).

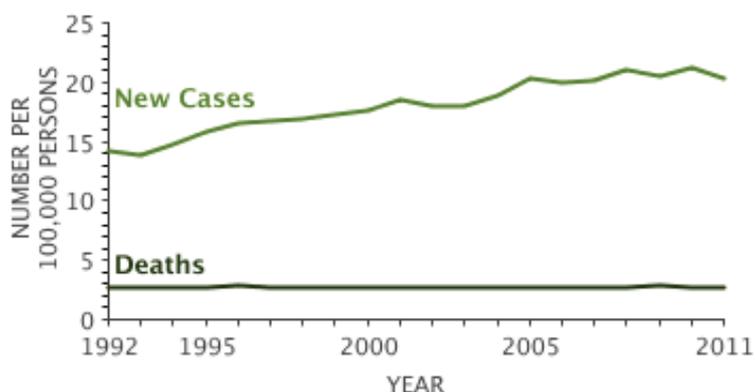


Figura 2. Incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo en EEUU por 100.000 personas. Todas las razas, ambos sexos. Ajustadas por edad (SEER, 2015)

La supervivencia relativa a 5 años, también ha tenido una tendencia ascendente en EEUU (Figura 3), desde valores cercanos al 80% en la década de los 70, llegando al 90% en los 90, hasta el 92,8% del año 2006.



Figura 3. Incidencia, mortalidad y supervivencia relativa a los 5 años del melanoma cutáneo en EEUU por 100.000 personas de 1975 a 2011. Todas las razas, ambos sexos. Ajustadas por edad (SEER, 2015).

Si tenemos en cuenta la supervivencia relativa a 5 años dependiendo del estadio del melanoma cutáneo, ésta sería de 98,1% en la enfermedad localizada (el 84% de los casos), el 62,6% en la

enfermedad regional (el 9% de los casos) y el 16,1% en la enfermedad a distancia, suponiendo el 4% de los pacientes (Figura 4).

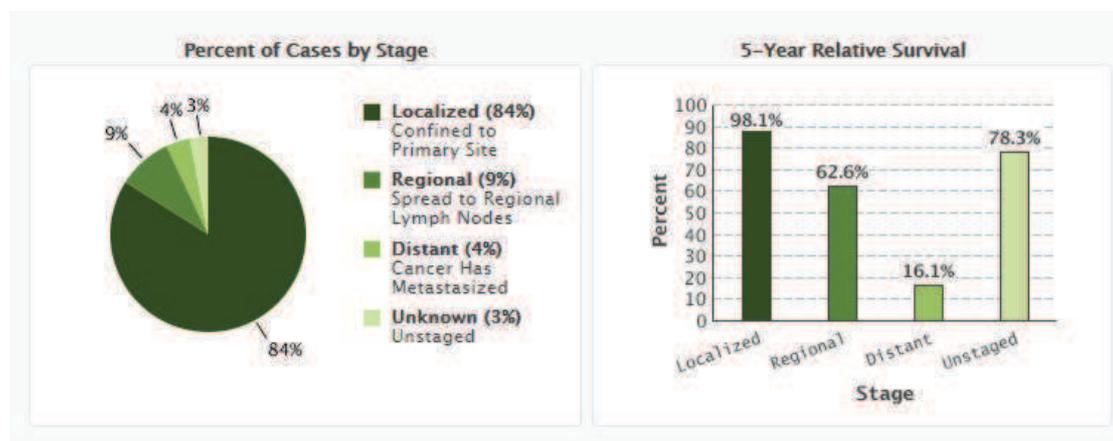


Figura 4. Porcentaje de casos por estadio de MC y supervivencia relativa de cada uno de ellos a 5 años. Datos de 2004 a 2010. Todas las razas y ambos sexos (SEER, 2015).

En Europa, en relación con periodos anteriores, la supervivencia del melanoma cutáneo ha aumentado de forma significativa y especialmente relevante. Según los resultados del proyecto EURO CARE-5, la supervivencia relativa a los 5 años por melanoma en adultos europeos (hombres y mujeres) diagnosticados entre 2000 y 2007 fue del 83,2% y en los españoles, en el mismo período de tiempo del 84,6%, siendo un país en el que sólo una parte de los cánceres está registrada (De Angelis *et al.* 2013).

El MC es más frecuente en hombres, 4,1 por 100.000 personas, que en mujeres, 1,7 por cada 100.000 personas, siendo España una excepción, por ser más frecuente en mujeres que en hombres (Saenz *et al.* 2005). Asimismo la frecuencia es mayor en personas de raza caucásica que en los no caucásicos, con una proporción de casi 30 a 1. Se diagnostica lo más frecuentemente entre los 55 y los 64 años siendo la mediana de edad de diagnóstico de 62 años, aunque puede afectar a cualquier edad. La muerte por esta causa se produce

principalmente entre los 75 y 84 años (Dunki-Jacobs *et al.* 2013; SEER, 2015).

## 1.2. Patogenia y evolución

Los melanocitos son células dendríticas pigmentadas responsables de la producción de melanina. Derivan de la cresta neural y se presentan en numerosas localizaciones anatómicas como son la epidermis, los globos oculares y el epitelio de las cavidades nasal, orofaríngea, anal, vaginal y del tracto urinario. Estas células de la cresta neural migran desde el sistema nervioso central hasta la piel y las mucosas en el periodo fetal (Fishman *et al.* 1990). La melanina es un pigmento endógeno que protege a la piel del daño de la radiación ultravioleta (UV).

La mayor parte de los MC son esporádicos y no secundarios a mutaciones genéticas hereditarias. Existen muchos mecanismos que pueden originar un MC, inactivación de genes supresores tumorales, activación de proto-oncogenes, y defectos en los genes reparadores de errores, entre otros. Estas mutaciones resultan en una proliferación anormal de melanocitos atípicos en la epidermis (Figura 5), que puede extenderse a la dermis y al tejido celular subcutáneo y que es capaz de evadirse del sistema inmune (Hussein 2004).



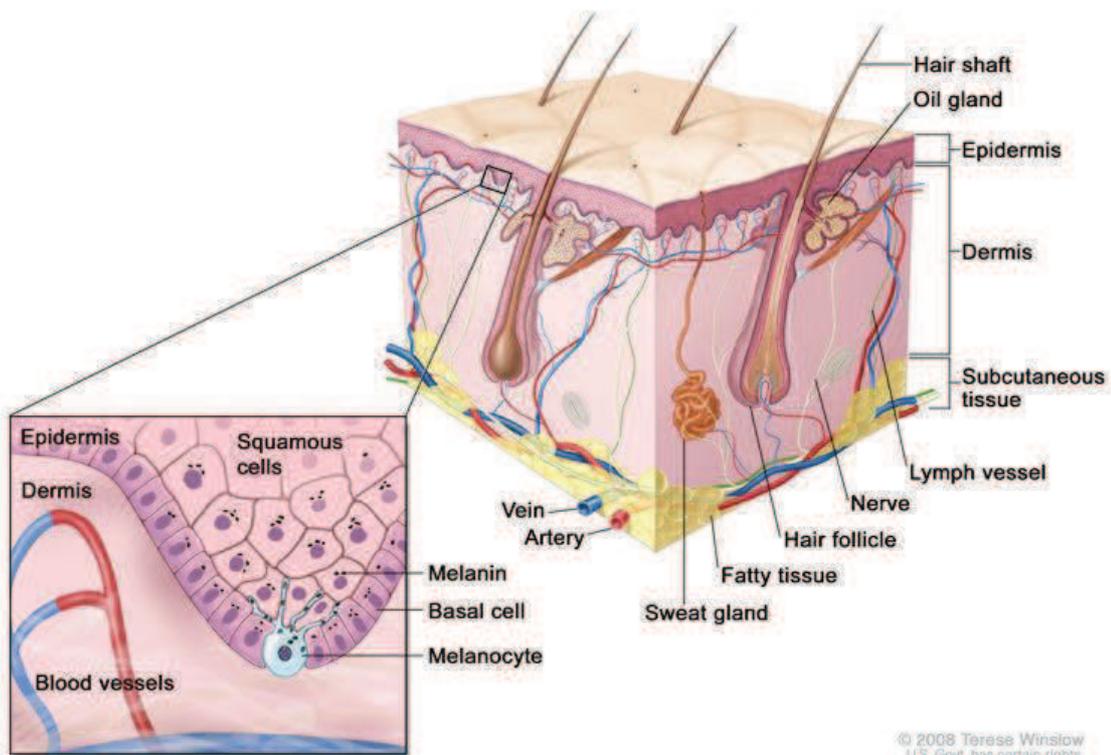


Figura 5. Anatomía de la piel. La epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. Los melanocitos están situados en la capa de células basales en la parte más profunda de la epidermis (SEER, 2015).

La localización del melanoma puede ser cualquiera de las citadas anteriormente, aunque la predominante es la piel. Dependiendo de esta localización y de la histología, se pueden distinguir diferentes tipos de melanoma, mucoso, nodular, léntigo maligno, melanoma de extensión superficial y melanoma acral (Figura 6). Los mecanismos moleculares que subyacen a cada uno de ellos son muy complejos. Según el siguiente esquema, las mutaciones e interacciones se producen en diferentes escalones y sirven en la actualidad como diana de las nuevas terapias.

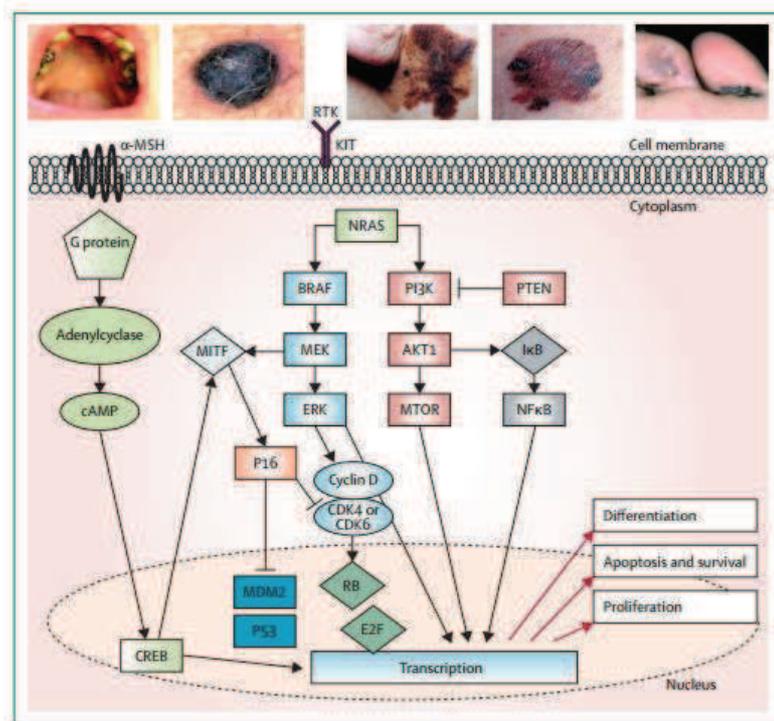


Figura 6. Tipos clínicos de melanoma (arriba). Biología molecular del melanoma (Eggermont et al. 2014).

Cuando los melanocitos atraviesan la membrana basal para invadir los tejidos subyacentes, existe la posibilidad de metastatizar a otros órganos distantes a través de la vía linfática o del torrente sanguíneo (Velasco P 2002).

La diseminación linfática natural del melanoma, según la hipótesis de la incubadora, se inicia con una diseminación ordenada desde el foco primario hacia los ganglios linfáticos regionales. Desde allí se extenderá del mismo modo a los órganos a distancia (Morton et al. 2003; Snow 1892). Esta teoría se ha validado en otros tumores sólidos como el cáncer de mama (Giuliano et al. 1995). No obstante, existe otra hipótesis acerca del mecanismo de diseminación linfática (Medalie et al. 2004), la denominada hipótesis del marcador. Esta hipótesis sostiene que la diseminación ganglionar y visceral es simultánea y no secuencial. De hecho, existen pacientes que presentan metástasis ganglionares y a distancia simultáneamente, lo cual avalaría que la diseminación hematológica y la linfática pueden ocurrir al mismo

tiempo. Además, está descrito que los ganglios linfáticos son sorteados aproximadamente el 20% de las veces, con una extensión directa al sistema vascular a localizaciones a distancia (Chakera *et al.* 2009; Leiter *et al.* 2004; Leong 2013).

### 1.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo del melanoma dependen del fenotipo de piel, las lesiones precursoras, la radiación UV, la historia familiar, la genética, la historia personal de melanoma y los factores de riesgo demográficos (Dunki-Jacobs *et al.* 2013).

El melanoma se desarrolla principalmente en personas caucásicas, dado que el fenotipo juega un papel importante en la prevalencia de la enfermedad. Por otro lado, las poblaciones con hiperpigmentación de la piel ofrecen protección a esta enfermedad.

La mayoría de los melanomas crecen de novo y además no son una transformación de una lesión existente de la piel (Russak *et al.* 2012). No obstante, en ocasiones los melanomas se pueden desarrollar a partir de lesiones precursoras, tales como el nevus displásico y el nevus congénito.

La exposición a luz UV es el principal factor ambiental que contribuye al desarrollo de melanoma, a pesar de que su mecanismo de transformación en malignidad no está completamente definido (Kanavy *et al.* 2011).

La historia familiar de melanoma aumenta el riesgo personal de melanoma en un factor de 3 a 8 (Amundadottir *et al.* 2004; Florell *et al.* 2005; Hemminki *et al.* 2003; Larson *et al.* 2007; Ting *et al.* 2007; Westerdahl *et al.* 2000). Además, el riesgo aumenta con el número de miembros de la familia que están afectados (Florell *et al.* 2005).

Algunos de estos casos familiares están en relación con síndromes que desarrollan nevos displásicos de gran tamaño y otras variantes. Otros, sin embargo, están en relación con mutaciones. Es el caso de la mutación o delección del gen supresor CDKN2A, que está presente en el 20 al 40% de los casos familiares de melanoma (Gruber *et al.* 2008; Holland *et al.* 1999). Otros genes están implicados en este tipo de melanomas, CDK4, MC1R y el oncogen BRAF (Gruber *et al.* 2008; Haluska *et al.* 2006; Landi *et al.* 2005).

La edad y el sexo también se consideran factores de riesgo de melanoma, aunque se trate de una de las principales tumores en adultos jóvenes, la incidencia es mayor en adultos mayores de 50 años. Del mismo modo, los hombres tienen un riesgo de 1,6 veces más alto de desarrollar melanoma durante su vida que las mujeres (SEER, 2015).

Por último, una persona que ya ha presentado melanoma alguna vez en su vida, tiene un riesgo del 2 al 7% de desarrollar un segundo melanoma, lo cual puede suponer un riesgo hasta 900 veces más alto que una persona que no haya desarrollado antes la enfermedad (Chen *et al.* ; Goggins *et al.* 2003; Tucker *et al.* 1985).

## 1.4. Diagnóstico

### 1.4.1. Historia clínica y exploración física

La presentación del melanoma más frecuente es la de una lesión de la piel pigmentada, de morfología irregular, que o bien ha crecido, o bien ha cambiado sus características con el tiempo. Suelen ser lesiones de novo pero alguna de ellas se desarrolla sobre un nevus congénito. La distinción entre un melanoma en fase precoz y un nevus benigno puede ser complicada.

La mayoría de melanomas se pueden diagnosticar por la historia clínica y por la exploración física. El ABCDE del melanoma se utiliza como guía para decidir las lesiones a biopsiar. Asimetría, Bordes irregulares, Color, Diámetro mayor a 6 mm y Evolución o cambio a lo largo del tiempo. Estas características sirven en muchas ocasiones, pero no siempre se cumplen, ya que existen también los melanomas amelanóticos (Dunki-Jacobs *et al.* 2013).

#### 1.4.2. Biopsia y análisis histopatológico

En todos los casos, la lesión sospechosa ha de ser biopsiada. El método recomendado para el diagnóstico y evaluación del MC es la biopsia escisional, donde se extirpa completamente la lesión pigmentada a estudio (NCCN, 2015).

Histológicamente, la degeneración de los melanocitos a melanoma maligno tiene un espectro amplio que comprende desde la displasia leve, a severa, hasta la proliferación atípica de melanocitos, el melanoma in situ y el melanoma invasivo. Este último incluye los 4 subtipos ya descritos, que por orden de frecuencia el MC de extensión superficial (60-70% de todos los melanomas), nodular (15%), léntigo maligno (5%) y lentiginoso acral (Lotze *et al.* 2001).

#### 1.5. Factores pronósticos

El estatus de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia global de los pacientes con MC en estadio precoz. Se estima que aproximadamente del 15% al 25% de los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos presentan metástasis ganglionares microscópicas (Balch *et al.* 2001; Gershenwald *et al.* 1999; Morton *et al.* 2005; Morton *et al.* 2006). La afectación metastásica de estos ganglios regionales incrementa la probabilidad de mortalidad por melanoma

sustancialmente. Otros factores pronósticos, por orden de importancia, son el espesor de Breslow, la ulceración, la tasa mitótica, la edad, la localización anatómica del tumor primario y el sexo (Dunki-Jacobs *et al.* 2013).

El espesor de Breslow mide en milímetros la profundidad de la invasión vertical del melanoma. El pronóstico empeora según aumenta el espesor de Breslow. Normalmente, los melanomas se consideran finos si tienen un espesor de Breslow menor o igual a 1mm, de espesor intermedio si su Breslow es mayor a 1 mm hasta los 4 mm y grueso cuando el espesor es mayor a 4 mm.

La ulceración, la ausencia de epitelio intacto cubriendo el melanoma, se ha consolidado como factor pronóstico. Los pacientes con melanoma ulcerado tienen peor pronóstico que aquellos en los que no es ulcerado. No está clara la causa, pero se trata de un marcador fenotípico con propensión a la invasión y las metástasis (Balch *et al.* 2009; Balch *et al.* 1978; Balch *et al.* 1980; Cochran 1969; Tompkins 1953).

La tasa de mitosis es el factor pronóstico validado más recientemente, considerándose si es  $\geq 1$ , uno de los indicadores para la evaluación del ganglio centinela en tumores de espesor fino (Balch *et al.* 2009; Roach *et al.* 2010).

La edad afecta al pronóstico, éste es peor en personas más mayores (Page *et al.* 2012). Los hombres también presentan peor pronóstico con respecto a las mujeres, sin haberse determinado la causa (Balch *et al.* 2001). Las localizaciones de melanoma en tronco y cabeza y cuello presentan, asimismo, un peor pronóstico que aquellos que se localizan en las extremidades (Callender *et al.* 2011).

### 1.6. Estadificación

El comité de estadificación de melanoma de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), liderado por Charles Balch, analizó los datos de múltiples instituciones de Norte América, Europa, y Australia y desarrolló un nuevo sistema de estadificación en 2001 (Balch *et al.* 2001). Se trata de un sistema de estadificación basado en la evidencia que predice el pronóstico de los pacientes y que sigue el sistema TNM (tumor-node-metastasis). Su 7ª edición (Figura 7), se basa en el análisis de más de 30.000 pacientes (Balch *et al.* 2009).

El estatus del ganglio centinela está incorporado a este sistema de estadificación desde 2003 hasta sus últimas actualizaciones (Balch *et al.* 2003; Balch *et al.* 2009; Gershenwald *et al.* 2010). Además de éste, los principales factores pronósticos que incluye son el espesor de Breslow, la ulceración, la tasa mitótica y la presencia de metástasis.

Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitoses
<b>T</b>		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitoses < 1/mm <sup>2</sup> b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
<b>N</b>		
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
<b>M</b>		
M0	Site	Serum LDH
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

	Clinical Staging*			Pathologic Staging†			
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Any T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
				IIIB	T1-4a	N2a	M0
					T1-4b	N1a	M0
				IIIC	T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
				IIIC	T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
				IIIC	T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase.  
 \*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.  
 †Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial (ie, sentinel node biopsy) or complete lymphadenectomy. Pathologic stage 0 or stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Figura 7. Clasificación de la AJCC para la estadificación del MC.TNM (izquierda). Estadios anatómicos (derecha) (Balch, Gershenwald *et al.* 2009).

Este método de estadificación proporciona una buena discriminación de la supervivencia entre los diferentes estadios de la enfermedad (Figura 8), siendo del 92% en los MC T1, del 80% en los T2 y del 63% y 50% en los T3 y T4 respectivamente, a los 10 años. Basado en este trabajo, existen actualmente calculadoras que predicen el pronóstico de pacientes individuales, en vez de un grupo de pacientes (Callender *et al.* 2012).

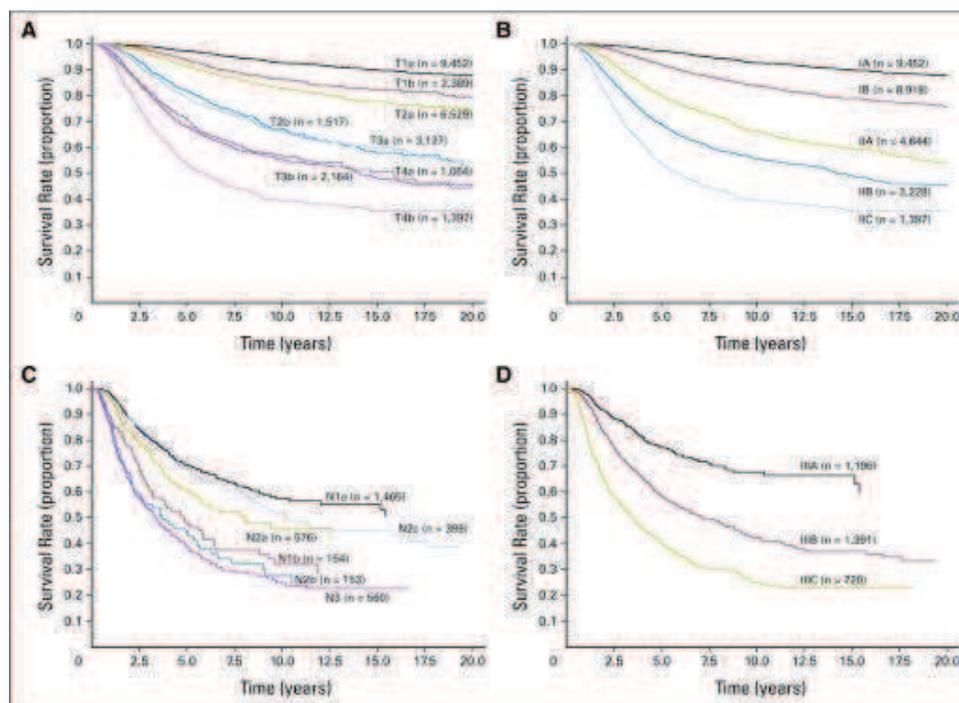


Figura 8. Curvas de supervivencia del AJCC Melanoma Staging Databasa (2008) basado en (A) diferentes categorías T, (B), subgrupos de estadios I y II, (C) diferentes categorías N del estadio III, y (D) subgrupos estadio III (Balch, Gershenwald *et al.* 2009).

## 1.7. Tratamiento

### 1.7.1. De la lesión primaria

La escisión local amplia es el tratamiento estandarizado de la lesión primaria, pero el margen quirúrgico más apropiado se desconoce. Históricamente se utilizaban márgenes de 5 cm, pero a principios de los 90 comenzaron múltiples ensayos prospectivos aleatorizados que



intentaban dilucidar la extensión necesaria de estos márgenes de resección.

Estos ensayos incluían los de la World Health Organization (Veronesi *et al.* 1991; Veronesi *et al.* 1988), el Intergroup Melanoma Trial (Balch *et al.* 1993), el Swedish Melanoma Trial (Cohn-Cedermark *et al.* 2000), el French Melanoma Trial (Khayat *et al.* 2003) y el British Collaborative Trial (Thomas *et al.* 2004), que estudiaron diferentes márgenes quirúrgicos en los distintos espesores de Breslow del MC y su relación con las recidivas locales, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes.

Estos estudios permiten concluir que el margen de 1 cm es suficiente en MC iguales o menores de 1 mm y que en los MC de 1 a 2 mm el margen de 1 cm es aceptable pero que con 2 cm se disminuye el riesgo de recidiva local. En MC de más de 2 mm el margen de 2 cm es adecuado y si es más amplio no se encuentra más beneficio (Haigh *et al.* 2003). En ningún caso se veía afectada la supervivencia libre de enfermedad ni la global.

Los MC de más de 4 mm no se estudiaron mediante ensayo, pero en algunas series retrospectivas encontraron que no hay ventajas añadidas con márgenes superiores a los 2 cm (Sladden *et al.* 2009; Wargo *et al.* 2009). En lo que todos los ensayos coinciden es en que la resección tiene que tener los bordes libres en el estudio patológico. Estos márgenes son actualmente los aceptados (NCCN, 2015), siendo la evidencia de la máxima categoría (anexo 5).

### 1.7.2. De los ganglios regionales

La linfadenectomía (LA), la resección de todos o la mayor parte de los ganglios de un territorio ganglionar, se considera el tratamiento estándar de la afectación metastásica ganglionar a día de hoy. No

obstante, el manejo de los ganglios regionales en el MC se puede abordar con diferentes técnicas quirúrgicas.

### ***1.7.2.1. Linfadenectomía electiva***

En 1892, Herbert Snow reportó la propensión del melanoma por metastatizar en los ganglios linfáticos regionales. Por esto defendía que el tratamiento del MC con intención curativa debería incluir la linfadenectomía electiva (LE), que suponía la extirpación de todos o la mayoría de ganglios linfáticos de un territorio ganglionar concreto independientemente de si existía evidencia clínica de afectación metastásica ganglionar (Snow 1892).

Desde aquel entonces existe controversia en cuanto al manejo de los ganglios regionales en el MC, que se ha mantenido durante más de un siglo, y que persiste en nuestros días.

Snow, partía de la premisa de que el MC metastatizaba primero en los ganglios linfáticos regionales para posteriormente progresar a enfermedad a distancia, lo que se denominó la hipótesis de la incubadora. Si existía gran cantidad de enfermedad ganglionar, más probabilidades habría de metastatizar a distancia, por lo que, extirpar los ganglios con enfermedad microscópica aumentaría la supervivencia. Sin embargo, había dificultad para demostrar una mejoría en la supervivencia para la LE frente a la linfadenectomía terapéutica (LT; extirpar los ganglios una vez son palpables) porque sólo el 20% de pacientes con MC mayor de 1mm presenta metástasis ganglionares al diagnóstico. Por lo que el 80% de los pacientes aparte de no beneficiarse de la técnica, presentarían una considerable morbilidad (Dunki-Jacobs *et al.* 2013; Morton *et al.* 2005; Robinson *et al.* 1977).

Este punto de importante controversia llevó al diseño y ejecución de varios ensayos clínicos aleatorizados. El grupo de la Clínica Mayo

(Sim *et al.* 1986), el grupo de melanoma de la WHO (Veronesi *et al.* 1982), el programa de melanoma de la WHO (Cascinelli *et al.* 1998) y el ensayo del Intergroup Melanoma Surgical (Balch *et al.* 2000) comparaban un grupo de pacientes en el que se practicaba LE y otro grupo de observación (*watch and wait*) en el que se llevaba a cabo LT si los ganglios eran clínicamente palpables. Ninguno de ellos demostró beneficio neto en la supervivencia tras la LE, pero sí que la LE podría beneficiar a algunos subgrupos de pacientes, lo cual apoyaba la teoría de extirpar de manera precoz los ganglios metastásicos mejor que esperar a que estos fueran clínicamente palpables.

### **1.7.2.2. Biopsia selectiva de ganglio centinela**

A la par que la incidencia del melanoma comenzó a incrementarse se desarrollaron nuevas técnicas tanto para contribuir a una mejor estadificación, como para tratar a estos pacientes. La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), también conocida como linfadenectomía selectiva, es una técnica mínimamente invasiva que ha ido ganando rápida aceptación en la estadificación y el tratamiento de los pacientes con MC y ganglios regionales clínicamente negativos, desde su introducción por primera vez en 1992 (Morton *et al.* 1999).

En aquel momento, Morton y su grupo, definieron el ganglio centinela (GC) como el primer ganglio linfático hacia el cual drenaba el tumor primario. Este concepto ha ido modificándose con el tiempo. La definición actual incluye a todos los ganglios con riesgo de recibir células tumorales, es decir, que un tumor puede drenar directamente a más de un ganglio linfático. El elemento esencial es que debería existir un canal linfático que conecte el tumor con el ganglio (Chakera *et al.* 2009).

Según esta definición, la BSGC es el procedimiento que consiste en la identificación, extirpación y análisis del o de los ganglios que reciben

el drenaje directo del melanoma, aunque sigue sin existir consenso tanto en la definición práctica de la técnica como en la definición del GC (Chakera *et al.* 2009).

#### (a) Recuerdo histórico de la biopsia selectiva de ganglio centinela

En los años 70 el grupo de Morton y colaboradores, en lo que denominaron una aproximación racional al manejo quirúrgico del melanoma, defendían la linfadenectomía electiva profiláctica del área de drenaje de todo melanoma con Breslow mayor a 1.5 mm o Clark mayor o igual a III. En 1977 comienzan a utilizar técnicas de linfogammagrafía cutánea para identificar la cadena linfática de drenaje de los melanomas localizados en áreas ambiguas como podía ser la línea media del tronco, cuyo potencial de drenaje era múltiple e impredecible, tanto a cadenas cervicales como a las axilares e inguinales. Esto facilitaría la decisión de la elección de la región ganglionar donde realizaría la LE (Robinson *et al.* 1977).

Dada la insatisfacción con la LE y la observación ganglionar tras los resultados de los ensayos aleatorizados y la experiencia que habían comenzado con la linfogammagrafía cutánea, el mismo grupo, en 1991, desarrolla e introduce la técnica de la BSGC para el manejo personalizado de los ganglios regionales (Morton *et al.* 1992).

La BSGC es una técnica mínimamente invasiva, asociada a baja morbilidad, que permite estadificar utilizando radiocoloides y tinte azul. Estas partículas pasan por los vasos linfáticos y son capturadas por los ganglios linfáticos de drenaje. Se identifica el primer ganglio o ganglios (centinelas) del territorio ganglionar que recibe linfa del territorio del tumor primario. Como el ganglio centinela es el primer sitio de metastatización regional, el estatus tumoral del mismo permite predecir el estatus tumoral de otros ganglios en el territorio linfático

(Morton *et al.* 2005; Morton *et al.* 2003; Morton *et al.* 2006; Morton *et al.* 1999; Thompson *et al.* 1995).

Estudios de BSGC en MC (Morton *et al.* 1999; Reintgen *et al.* 1994; Thompson *et al.* 1995), cáncer de mama (Giuliano *et al.* 1994), cáncer de colon (Wood *et al.* 2001) y otros tumores sólidos (Bilchik *et al.* 1998) que progresan a los ganglios linfáticos han confirmado el concepto de GC como una progresión ordenada de células metastásicas desde un tumor primario a través de los conductos linfáticos hacia los GC regionales. Sin embargo, si las metástasis a distancia se preceden siempre de metástasis ganglionares secuenciales, estos estudios no explican las recidivas regionales y a distancia cuando los GC están aparentemente libres de enfermedad.

De acuerdo con la hipótesis de la incubadora (Figura 9), el tumor primario llega al GC en el territorio ganglionar regional donde las células metastásicas pueden sobrevivir y crecer lentamente pero permanecen latentes antes de extenderse hacia lugares a distancia. La hipótesis de la incubadora es compatible con el papel terapéutico de la BSGC, ya que al extirpar los GC metastásicos de manera precoz, antes de que se hayan producido las metástasis a distancia, se debería abortar la progresión sistemática y aumentar la supervivencia (Morton *et al.* 2003).

De acuerdo con la hipótesis del marcador, el melanoma primario metastatiza de forma simultánea por la vía linfática y hematógica, por lo que la presencia de metástasis en el GC se convierte en marcador de la probabilidad de enfermedad metastásica sistémica pero no la única fuente potencial de metástasis a distancia. Los artículos que apoyan esta teoría reportan datos de metástasis sincronas al diagnóstico en torno al 8% y en la progresión, solapamiento de las diferentes vías de recidiva en porcentajes del 12 al 50% (Meier *et al.* 2002; Soong *et al.*

1998) Aunque la teoría del marcador también es compatible con el concepto de GC, sugiere que la extirpación precoz de los GC positivos podría no alterar la supervivencia a largo plazo puesto que las metástasis a distancia ya habrían ocurrido y se tratan del principal determinante de muerte debida a melanoma (Morton *et al.* 2003). Algunos de los detractores de la BSGC se basan en esta teoría del marcador para no defender la utilización de la técnica (Medalie *et al.* 2004).

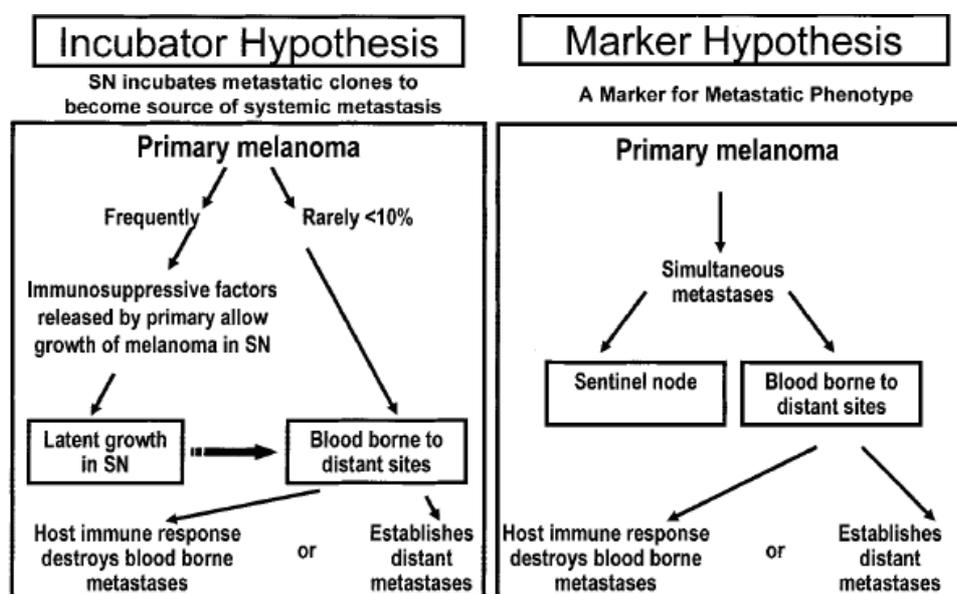


Figura 9. Hipótesis que contemplan las rutas de metastatización del melanoma.

A la izquierda se muestra la hipótesis de la incubadora (*incubator hypothesis*), que defiende que inicialmente el melanoma primario metastatiza vía linfática en el GC, el cual es inmunosuprimido por factores liberados por el MC. Los focos metastásicos en el GC pueden crecer pero permanecen latentes (incubando) antes de extenderse a localización a distancia. Es por eso que encontrar células tumores el GC indica que el tumor primario tiene capacidad de metastatizar y que extirpar el GC antes de que se extienda previene las metástasis a distancia. A la derecha, la hipótesis del marcador (*marker hypothesis*) muestra que el melanoma metastatiza simultáneamente por la vía linfática y la hematógena. Encontrar células tumorales en el GC es únicamente un marcador de que el melanoma primario es capaz de metastatizar, extirpar los GC con tumor influirá menos probablemente en el crecimiento de metástasis a distancia y puede no tener un efecto terapéutico. La ausencia de células de melanoma en el GC indica que el tumor primario es improbable que se extienda a localizaciones a distancia (Morton *et al.* 2003).

### (b) Indicaciones

Según las recomendaciones del grupo de melanoma de la European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) y del comité oncológico de la European Association of Nuclear Medicine (EANM), la BSGC debería ofrecerse a pacientes diagnosticados de melanoma en estadio clínico T1b-T4b, N0, M0 y podría ofrecerse a pacientes con lesiones melanocíticas con potencial metastásico incierto.

Si tenemos en cuenta el espesor de Breslow, existen algunas variaciones entre lo que debería ofrecerse y lo que podría hacerse en cuanto a las recomendaciones se refiere. Así, en el melanoma de espesor intermedio (1 a 4 mm), existe consenso en la realización de la BSGC con propósitos de estadificación, en el melanoma de espesor mayor de 4 mm, podría ofrecerse ya que el estatus del GC puede ofrecer buena información sobre el pronóstico y en el melanoma de espesor menor o igual a 1mm, también puede ser ofrecido en el subgrupo de 0,76 mm a 1 mm según esta guía (Chakera *et al.* 2009).

No obstante, existe debate en cuanto al papel de la BSGC en el manejo del MC y sus recomendaciones en las diferentes guías internacionales. Aunque a día de hoy se han aproximado las posturas en cuanto a los criterios para la indicación de la técnica, persisten las discrepancias, siendo la más acusada su aplicación en los melanomas finos.

En las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2015) de EEUU y en la Australian Cancer Network (ACN) se recomienda discutir con el paciente y ofrecer la BSGC para MC mayores de 0,75mm (Fong *et al.* 2014). En la Cancer Care Ontario (CCO), la Canadian Medical Association (CMA) (Fong *et al.* 2014) y la guía alemana (Pflugfelder *et al.* 2013) recomiendan la BSGC como una opción a discutir a los pacientes con melanomas de espesor mayor a 1 mm o si

fueran de menor espesor, que presentasen factores de riesgo. En Inglaterra, la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) publicada en 2006 señala que aunque la BSGC se ha convertido en el procedimiento estándar en múltiples países, no se han publicado todavía datos de ensayos aleatorizados demostrando que este procedimiento produzca beneficios (Torjesen 2013). Recomiendan que si se realiza la BSGC se debería realizar en centros con experiencia en el contexto de ensayos clínicos.

Según la lectura que se dé a estas guías, se puede interpretar que todas ellas, incluso las que más apoyo dan a la técnica, lo que hacen es ofrecer al paciente la realización de la BSGC antes que tratarse de una indicación estandarizada (Kanzler 2010; Rogers *et al.* 2011; Thomas 2006).

En el punto en el que sí coinciden es en que la BSGC no debería utilizarse en pacientes con enfermedad diseminada conocida. Además de que en niños pequeños, embarazadas y durante la lactancia se podría utilizar la BSGC con algunas precauciones.

Este debate en cuanto a las indicaciones se refiere, parte de las discrepancias entre los diferentes estudios. Así como está generalmente aceptada la realización de la BSGC en melanomas de espesor entre 1 y 4 mm de Breslow (Balch *et al.* 2003; Balch *et al.* 2009; Gershenwald *et al.* 2010; Ross *et al.* 2013; White *et al.* 2011), la controversia persiste en los melanomas de espesor inferior a 1 mm, a pesar de que hay artículos que demuestran el significado pronóstico de un GC positivo en estos pacientes y una supervivencia específica por melanoma a 5 años inferior en pacientes con metástasis ganglionares ocultas (Han *et al.* 2012; Venna *et al.* 2012; Wright *et al.* 2008). Por otro lado, están los artículos que permiten estratificar a los pacientes con melanoma inferior a 1 mm en alto riesgo de progresión y muerte



por melanoma y bajo riesgo, tras estudiar las variables con significado pronóstico (Gimotty *et al.* 2007; Gimotty *et al.* 2004; Green *et al.* 2012; Han *et al.* 2012; Kalady *et al.* 2003; Leiter *et al.* 2004; McKinnon *et al.* 2003; Murali *et al.* 2012). Estas variables pronósticas de alto riesgo serían la edad mayor a 45 años, los tumores mayores de 0,75 mm, el nivel de invasión Clark IV o V, la ulceración y la tasa de mitosis mayor a 1 por mm<sup>2</sup>. La recomendación de los autores es de realizarse la BSGC a aquellos pacientes con MC con espesor de Breslow mayor a 0,75 mm o inferior a este valor, pero con estos criterios de alto riesgo (Gershenwald *et al.* 2012; Han *et al.* 2013).

En los melanomas de espesor de Breslow superior a 4 mm, aunque más extendida su aplicación y aceptación, el papel de la BSGC en estos tumores permanece indefinida (Amersi *et al.* 2007; Essner *et al.* 2002; Gajdos *et al.* 2009; Nowecki *et al.* 2008) debido a que estos pacientes tienen alto riesgo de enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico por lo que no se van a beneficiar de la cirugía ganglionar. No obstante, la BSGC proporciona importante información de la estadificación y el pronóstico. De hecho, múltiples estudios concluyen que predice de forma significativa la supervivencia global (Balch *et al.* 2010; Carlson *et al.* 2003; Essner, Chung *et al.* 2002; Ferrone *et al.* 2000; Gajdos *et al.* 2009; Gershenwald *et al.* 2000; Gutzmer *et al.* 2008; Scoggins *et al.* 2010; Thompson *et al.* 2002), algunos de los cuales defienden que además ayuda al control de la enfermedad ganglionar regional.

### (c) La técnica de la biopsia selectiva de ganglio centinela

En primer lugar, todos los pacientes deberían realizarse una linfogammagrafía preoperatoria. Se puede realizar en mismo día o un día antes de la cirugía. A lo largo de los años, se han utilizado una gran variedad de radiocoloides, con partículas de tamaños desde los 5nm a los 600 nm, así como colorantes vitales. La actividad inyectada

dependerá del tiempo entre la adquisición de imágenes y la cirugía. Actualmente, se acepta que los coloides marcados con  $Tc^{99m}$  se inyectan en la dermis, de forma peritumoral en 4 ó 2 (en extremidades) pequeñas alícuotas (0,1-0,2 ml de radiocoloide), éstos migran desde el lugar de inyección y son capturados por los macrófagos en los ganglios linfáticos y quedándose en ellos de manera prolongada (Chakera *et al.* 2009).

Posteriormente, se obtienen imágenes con la gammacámara. Las imágenes dinámicas y estáticas serán adquiridas incluyendo todas las posibles áreas de drenaje en el campo de visión con el fin de que permitan identificar los vasos linfáticos y el o los ganglios centinelas que drenan directamente de la localización del melanoma primario. Éstos pueden pertenecer a diferentes territorios ganglionares, deberían marcarse todos ellos con precisión sobre la piel.

La adquisición de imágenes se puede completar con imágenes SPECT y SPECT-TC. Algunas de las ventajas asociadas a este tipo de imágenes son que pueden dar mejor precisión anatómica para la localización del GC por parte del cirujano, mejor localización cuando el ganglio está próximo a la zona de inyección y una mayor tasa de detección, lo cual en ocasiones, podría cambiar el abordaje quirúrgico (Nielsen *et al.* 2011; Stoffels *et al.* 2012a; Wagner *et al.* 2013). En la guía europea se indica que aunque las implicaciones clínicas todavía no se han documentado, parece obvio que sería útil en las situaciones de mayor complicación anatómica (Chakera *et al.* 2009). Los últimos artículos que estudian completar la linfogammagrafía con esta técnica, basan sus argumentos en la alta tasa de falsos negativos de la técnica, centrándose en estudios de tasas muy altas (Nieweg 2009), que alcanzan el 44% y concluyendo que permite una mayor detección de afectación metastásica ganglionar (Nielsen *et al.* 2011; Stoffels *et al.* 2012a), así como una mayor tasa de supervivencia libre de

enfermedad (Stoeffels *et al.* 2012a) y un ahorro en costes (Stoeffels *et al.* 2014). Tras haberse conocido las críticas a sus resultados, el propio grupo de Stoeffels reconoce que no pueden descartar que sus resultados presenten sesgos (Stoeffels *et al.* 2013).

Una vez en el quirófano, se puede inyectar una tinción azul vital de manera similar al radiotrazador. A continuación se utiliza la sonda detectora que guía de manera sensible y efectiva en la disección hacia la localización del o de los ganglios centinelas. Idealmente al menos un ganglio caliente/azul debería identificarse. El cirujano será quien diseque y extirpe dicho ganglio.

Se considera ganglio centinela el que presente más radioactividad en el territorio ganglionar, cualquiera que esté azul, cualquiera que presenta radiactividad mayor al 10% del más radiactivo de cada territorio ganglionar, incluidos los que estén en tránsito y en localizaciones inusuales, o cualquier ganglio a la palpación sospechoso de tumor. Todos los ganglios extirpados deben enviarse para su sección múltiple y estudio histopatológico con las tinciones Hematoxilina-Eosina e inmunohistoquímico con marcadores específicos de melanoma (S100; HMB45), aunque con respecto al correcto análisis del GC no existe todavía consenso (Chakera *et al.* 2009; Dunki-Jacobs *et al.* 2013). Recientemente se han desarrollado técnicas para detectar células cancerígenas en diferentes tejidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). No obstante, este análisis del GC sigue presentando mucha controversia, especialmente desde que la significación clínica de las micrometástasis detectadas mediante la inmunohistoquímica continúa siendo un tema de debate (Kammula *et al.* 2004; Palmieri *et al.* 2001; Shivers *et al.* 1998). Sin embargo, se espera encontrar respuestas tras los resultados del ensayo MSLT-2, actualmente en curso, donde sería uno de los temas de estudio.

### (d) Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1

La validación del concepto de GC en estudios de múltiples instituciones, llevó a diseñar el primer ensayo prospectivo multicéntrico, iniciándose en 1994, el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I), considerado el estudio de mayor calidad metodológica para responder a la cuestión de si el diagnóstico precoz de la enfermedad ganglionar mediante BSGC mejora la supervivencia en melanoma. Comparaba la escisión amplia de la lesión cutánea seguida de la BSGC con respecto a la exéresis de la lesión primaria seguida de observación en pacientes con melanoma cutáneo, con el objetivo principal de identificar pacientes con metástasis ganglionares clínicamente ocultas y determinar el posible beneficio terapéutico de la BSGC. Los pacientes fueron incluidos desde febrero de 1994 y el período de reclutamiento finalizó en marzo de 2002, siendo reclutados 2001 pacientes con MC.

Los resultados del análisis del ensayo mostraron en su tercer análisis interino que no existían diferencias en la supervivencia global a los 5 años entre el grupo de BSGC y observación ganglionar (Morton *et al.* 2006). Los resultados presentados fueron únicamente de los MC de espesor intermedio (1,2 a 3,5 mm), ya que los autores no presentaron datos de MC de espesor grueso y fino de forma arbitraria (Retsas 2007; van Akkooi *et al.* 2010). Recientemente, se han publicado los resultados finales del ensayo, los de los MC de grosor intermedio y grueso, tampoco han sido presentados los de los MC de espesor fino, tras 10 años de seguimiento de los pacientes. Estos resultados siguen la misma línea que el anterior análisis, no habiendo sido encontradas diferencias significativas en la supervivencia por melanoma a los 10 años entre los dos grupos en MC de espesores intermedio y grueso (Morton *et al.* 2014).

El MSLT-1 también presentó otros resultados, la tasa de identificación del GC fue del 99,4% confirmándose a largo plazo que la BSGC determina correctamente el estatus del 96% de los casos, ya que la probabilidad de obtener un falso negativo entre los negativos fue del 3,4% (Morton *et al.* 2005; Morton *et al.* 2006; Morton *et al.* 2014). La sensibilidad de la técnica es del 80%, y la especificidad global de la técnica fue del 100%. No obstante, uno de los aspectos más controvertidos de la precisión diagnóstica de la técnica son los falsos positivos, ya que en el grupo de la BSGC el porcentaje de positividad fue del 15,9%, similar a las recidivas del grupo de observación, pero hubo un 3,4% de falsos negativos en el grupo de la BSGC, lo cual supondría un 19,4% de enfermedad ganglionar en el brazo de BSGC. Como la distribución entre los dos grupos es aleatorizada, es poco probable que esta diferencia sea fruto del azar, y hay autores que deducen que se trata de falsos positivos de la técnica (Grichnik 2007; Rosenberg 2008; Thomas 2007; Thomas 2014; Torjesen 2013), lo que supondría que el 24% de los pacientes del grupo de la BSGC son falsos positivos, por lo que se estaría sobreestadificando a los pacientes de este brazo del estudio.

Desde su publicación en 2006 y actualmente en 2014, la interpretación de los resultados del MSLT-1 ha sido fruto de debate. El ensayo encontró una buena evidencia de que el procedimiento era seguro en cuanto a complicaciones quirúrgicas y tasas de morbilidad, y en que puede proporcionar importante información pronóstica. No obstante, la ausencia de diferencia de supervivencia global, principal objetivo del ensayo, es el mayor punto de controversia (González 2007; Rosenberg 2008; Thomas 2014; Torjesen 2013; Twomey 2007). Por otro lado, el aumento de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de BSGC es criticado por un lado por tratarse de un análisis post-aleatorización con los sesgos que ello conlleva y porque es fruto del mismo diseño del estudio ya asume que todos los pacientes con GC

positivo progresarán a recidiva ganglionar y esto no es cierto, por lo que mejora la supervivencia libre de enfermedad a costa de esos pacientes que serían en realidad los falsos positivos, una vez más (Pizarro 2008; Thomas 2009; Thomas 2014). Una de las interpretaciones es que lo que realmente haría la BSGC es anticipar el diagnóstico pero no mejorar el pronóstico puesto que este sólo mejoraría si la BSGC con LA condicionara una mayor supervivencia libre de metástasis a distancia, cosa que no se da (Thomas 2009), aunque sí mejora esta supervivencia en los pacientes con GC positivo (Morton *et al.* 2014), pero con el riesgo de sesgo comentado con anterioridad.

A pesar de estas críticas, desde la descripción inicial de la técnica por parte de Morton, más de mil artículos han visto la luz, validando la BSGC en varios tumores, hasta convertirse en la técnica estándar en muchos lugares del mundo para pacientes con melanomas primarios mayores o iguales a 1 mm de espesor o incluso inferiores, a pesar de esa ausencia de diferencias en la supervivencia global, debido a su fiabilidad para la estadificación y a la información pronóstica (Morton *et al.* 2005; Morton *et al.* 2006; Ross 2010).

#### (e) Linfadenectomía posterior al ganglio centinela positivo

Diversos estudios postulan que el estado del GC es el factor pronóstico independiente más importante con respecto a la progresión de la enfermedad y la supervivencia específica del melanoma (Morton *et al.* 2006; Scolyer *et al.* 2008). Cuando el ganglio centinela presenta micrometástasis o macrometástasis se recomienda la completar la linfadenectomía, puesto que en un 15-20% de los pacientes existirán otros ganglios infiltrados en la misma localización linfática (Cascinelli *et al.* 2006; Lee *et al.* 2004). Cuando el GC es negativo no se lleva a cabo la linfadenectomía regional, reduciéndose la morbilidad asociada en

forma de seromas, linfedema y parestesias entre otras (Faries *et al.* 2010; Sarnaik *et al.* 2009).

Esta práctica también está cuestionada por varios autores, en primer lugar porque no hay una evidencia clara de que completando la LA se aumente la supervivencia y en segundo porque en la mayor parte de los casos no se encuentran otros GC positivos. A este respecto, dos ensayos aleatorizados, el MSLT-1 y el Sunbelt Melanoma Trial, muestran una tasa de ganglios no centinela positivos, tras la extirpación del GC centinela, del 16% (Kesmodel *et al.* 2005; Morton *et al.* 2006). Nos encontraríamos de nuevo realizando un procedimiento que no beneficia a más del 80% de los pacientes y provocándoles morbilidad, argumento no suficiente para los que defienden el papel terapéutico de la LA apuntando a que ésta controla la enfermedad regional (Amersi *et al.* 2007).

En última instancia, para saber si completar LA tras un GC positivo aumenta la supervivencia con respecto a la observación tras el GC positivo se planteó uno de los brazos del ensayo Florida Melanoma Trial II (1992-2002). Si bien es cierto que la comparación no era exactamente así ya que completaba el tratamiento con interferón alfa en ambos casos y sus resultados no llegaron a publicarse (Jakub *et al.* 2007; Reintgen *et al.* 2004). Algunos estudios se han realizado de forma retrospectiva, con resultados que no muestran diferencias en supervivencia entre ambos grupos, y coincidiendo en que son necesarios estudios prospectivos (Van Der Ploeg *et al.* 2012; Wong *et al.* 2006). Actualmente, existen en curso dos ensayos, el Minitub Study, liderado por el grupo de melanoma de la EORTC, que comenzó su fase de reclutamiento en 2009 y el MSLT-2, que se inició en 2005 y, se trata de un ensayo aleatorizado en fase III. En ambos casos se compara la BSGC con LA *versus* la BSGC con seguimiento (ecográfico en el MSLT-2) de los ganglios de los pacientes con GC metastásico. El

principal objetivo es la supervivencia específica por melanoma de ambos grupos y se tendrán en cuenta criterios histológicos firmes, entre otros la carga tumoral. De este ensayo se espera que se resuelva el dilema de la conducta a seguir tras la BSGC (Morton 2012) así como el papel terapéutico de la misma, a día de hoy no demostrado (Leong 2013).

#### (f) Análisis patológico del ganglio centinela

La técnica clásica de evaluación patológica es con las tinciones de Hematoxilina-Eosina completado con el estudio inmunohistoquímico con los marcadores de melanoma S-100 y HMB-45, que aumentan la sensibilidad. Así se detectan metástasis en el 15 al 20% de los pacientes.

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se ha evaluado como método para aumentar la tasa de detección de micrometástasis, aumentándose la tasa de positividad hasta el 70%, aunque no está claro si esta información tiene significado pronóstico (Scolyer *et al.* 2004). El ensayo Sunbelt Melanoma Trial se diseñó para resolver esta cuestión, sin encontrarse diferencias significativas en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con GC negativos histológicamente y con RT-PCR posterior positiva y negativa (Scoggins *et al.* 2006).

La carga tumoral del GC se ha propuesto como método de evaluación patológica para predecir el pronóstico y qué pacientes con micrometástasis en el GC tienen más probabilidad de tener ganglios no centinela positivos. Existen varias clasificaciones para evaluar esta carga tumoral, S-classification, Dewey y Rotterdam classification. Aunque la carga tumoral en los GC parece que se correlaciona con el riesgo de metástasis en los ganglios no centinela, siendo la carga



tumoral menor a 0,1 mm equiparable a los GC negativos, no hay actualmente consenso en si se podría evitar con seguridad la linfadenectomía (Cadili *et al.* 2010; van Akkooi *et al.* 2008).

#### (g) Ecografía prequirúrgica

La ecografía ha mostrado ser de gran valor en el seguimiento de los ganglios linfáticos regionales en los pacientes diagnosticados de MC (Bafounta *et al.* 2004; Uren *et al.* 1999; Voit *et al.* 2000) presentando mejores resultados que la palpación.

Algunos estudios han sugerido que la ecografía podía ser una alternativa no invasiva a la realización de la BSGC (Kahle *et al.* 2003; Rossi *et al.* 2003; Starritt *et al.* 2005; Thomas 2006; Voit *et al.* 2009). Si la enfermedad metastásica ganglionar se pudiera diagnosticar mediante ecografía antes de la BSGC, el paciente podría proceder directamente a la linfadenectomía terapéutica, suponiendo un ahorro al sistema sanitario y al paciente un segundo acto quirúrgico. Según este planteamiento, los pacientes con ganglios con sospecha de ser negativos, también podrían ahorrarse la BSGC (Sanki *et al.* 2009), no estando este último argumento aceptado dado que las sensibilidades y especificidades reportadas de la técnica están entre el 4,7 y el 72% y el 82 y el 100% respectivamente (Chakera *et al.* 2009; van Rijk *et al.* 2006).

Muchos estudios de ecografía prequirúrgica incluyen en su realización la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los ganglios sospechosos. En alguno de ellos (Rossi *et al.* 2003; van Rijk *et al.* 2006) la ecografía con PAAF se han realizado anteriormente a la linfogammagrafía examinando las áreas de drenaje más frecuentes, pero un grupo de investigadores, con un modelo en el que se incluyó 5.000 gammagrafías, demostraron que el drenaje linfático es impredecible. Como la ecografía examina únicamente los territorios

ganglionares de drenaje más frecuentes, se puede sobreestimar la sensibilidad de la técnica (Reynolds *et al.* 2007).

Uno de los problemas de la BSGC que podría hacer pensar en otras técnicas para la estadificación ganglionar es la existencia de falsos negativos, lo cual implica que ante un resultado negativo del GC, los pacientes no se someten a la linfadenectomía a pesar de presentar metástasis ganglionares. Se encuentran series que presentan tasas del 5,6% al 21%, incluso más altas (Manca *et al.* 2014a; Manca *et al.* 2014b). Las causas de estos falsos negativos de la BSGC son varias. Por un lado estarían aquellas atribuibles a los diferentes componentes técnicos del método, medicina nuclear, cirugía, análisis del ganglio. Por otro lado estarían las causas biológicas, la diseminación tumoral ordenada en el melanoma que puede no ser siempre aplicable, de hecho el MC representa una cierta variabilidad en la difusión metastásica linfática, y podría pasar por el ganglio centinela sin dejar células, quedando estas atrapadas en un ganglio de segundo escalón. Y por último, el bloqueo ganglionar por parte de las células tumorales, que harían que el radiotrazador de la BSGC no pudiera entrar en el ganglio centinela, teniendo que sortearlo y mostrando un GC sin afectación metastásica (Leijte *et al.* 2009). Por tanto, en algunos de estos casos, la ecografía podría ser de utilidad reduciendo el número de falsos negativos.

Los artículos que se centran en el estudio de esta indicación de la ecografía preoperatoria presentan resultados contradictorios. Algunos apuntan que en general, debido a su baja sensibilidad, no mejora la selección de pacientes suficientemente como para justificar su uso de forma rutinaria (van Rijk *et al.* 2006) y en ningún caso reemplazar a la BSGC en pacientes con ganglios regionales clínicamente negativos (Kunte *et al.* 2009; Marone *et al.* 2012; Sanki *et al.* 2009), teniendo en

cuenta que el territorio ganglionar al que migrarán las células tumorales es impredecible (Chai *et al.* 2012).

Sin embargo, varios de ellos le encuentran un papel a la técnica en el caso de detección de macrometástasis de forma preoperatoria sin BSGC. Así se podría considerar útil cuando el resultado es positivo y se evitaría la BSGC, enviando directamente al paciente a la linfadenectomía, mejor siempre tras la confirmación histológica de la PAAF (Hocevar *et al.* 2004; Kunte *et al.* 2009; Marone *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2003; Voit *et al.* 2010).

En la última actualización de la guía de la NCCN, se recomienda considerar la ecografía ganglionar regional previa a la realización de la BSGC, nunca con carácter sustitutivo si es negativo el resultado. Si se determina algún ganglio sospechoso por ecografía se recomienda su caracterización histológica (NCCN, 2015). En la guía europea (Chakera *et al.* 2009), la recomendación es similar a la de la guía americana.

### **1.7.2.3. Terapia adyuvante**

El tratamiento del MC es quirúrgico. Tras la resección quirúrgica, actualmente, el único tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en los MC en estadios IIB y III, es el interferón alfa-2b (INF) en altas dosis. Múltiples ensayos han estudiado esta terapia adyuvante sin demostrarse un incremento en la supervivencia global (Eggermont *et al.* 2008; McMasters *et al.* 2008). Dados los elevados costes, la toxicidad y la pobre eficacia, en muchos centros se considera razonable no tratar a estos pacientes con este fármaco.

La radioterapia no se utiliza en el tratamiento del MC de forma rutinaria, ya que generalmente se considera un tumor resistente a la radiación. No obstante, un ensayo prospectivo aleatorizado ha demostrado beneficio en los pacientes con metástasis ganglionares,

disminuyendo su tasa de recidivas, aunque sin diferencias en la supervivencia global (Burmeister *et al.* 2012). Esta terapia adyuvante, en casos seleccionados, es aceptada (categoría 2B; anexo 5) (NCCN, 2015)

### 1.7.3. Tratamiento de la enfermedad sistémica y recidivas

#### 1.7.3.1. Enfermedad sistémica

Los pacientes con MC en estadio IV desarrollan la enfermedad metastásica más frecuentemente en el cerebro, el pulmón y el hígado y menos comúnmente se puede extender a la piel, los ganglios a distancia, hueso, glándulas suprarrenales y tracto gastrointestinal. El tratamiento quirúrgico debe considerarse de primera línea en pacientes con MC en estadio IV. En una revisión retrospectiva de los pacientes del MSLT-1 que progresaron a estadio IV de la enfermedad, la metastasectomía fue posible en la mitad de los pacientes, aumentando su supervivencia global en comparación con aquellos que recibieron tratamiento médico (Howard *et al.* 2012).

Los pacientes con metástasis irresecables se consideran para terapia sistémica y/o tratamiento paliativo. En general, el MC se considera quimiorresistente. Antes de 2011 únicamente estaban aprobados 2 agentes por la FDA en EEUU, la dacarbacina (DTIC) y las altas dosis de interleukina 2 (IL-2). Ambas mostraron ser poco efectivas, con tasas de respuesta aproximadamente del 15% para la DTIC y del 6% para la IL-2, habiéndose demostrado que la primera prolonga la supervivencia pero no la segunda (Atkins *et al.* 2008; Chapman *et al.* 1999; Serrone *et al.* 2000).

En la última década han aparecido varios tratamientos sistémicos, habiéndose convertido los mecanismos de regulación del sistema inmune en una diana molecular para el tratamiento metastásico del

melanoma. El antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se ha descrito como un regulador negativo la activación de los linfocitos T. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal, potenciador de los linfocitos T, que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción del ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T (Fong *et al.* 2008). En 2004 se inició un ensayo aleatorizado multicéntrico que ha resultado ser el primero en mostrar mejoría significativa en la supervivencia global para los pacientes con melanoma metastásico tratados con terapia sistémica (Hodi *et al.* 2010).

Otro mecanismo molecular que ha mostrado jugar un papel en la progresión del melanoma es el de la proteína quinasa activada por mitógenos, regulada por la proteína BRAF. La mutación en BRAF se encuentra en el 40-60% de los MC. Aproximadamente el 90% de esas mutaciones son BRAF V600E, las cuales son inhibidas con efectividad por el anticuerpo monoclonal vemurafenib (Bollag *et al.* 2010). Este tratamiento ha mostrado aumento en la supervivencia y en la tasa de respuesta (Chapman *et al.* 2011).

Desde 2012, tanto el ipilimumab como el vemurafenib fueron aprobados por la FDA para el tratamiento del estadio IV del melanoma. El ipilimumab se trata actualmente del régimen preferido de tratamiento en monoterapia del MC avanzado en las recomendaciones de la NCCN (categoría 1; anexo 5). Dentro de este régimen, aparte de este fármaco y los ensayos clínicos, únicamente se encuentra la combinación de dabrafenib y trametinib. El vemurafenib se incluye dentro de la categoría 1 de recomendación, aunque dentro de otros regímenes activos (NCCN, 2015).

Por último, aquellos pacientes con enfermedad diseminada irresecable no aptos para la terapia sistémica o refractarios a ella, pueden seguir un tratamiento paliativo. Éste puede ser de la enfermedad regional o en tránsito irresecable y consiste en radioterapia regional. Asimismo puede ser de la enfermedad sistémica donde fundamentalmente se aplica la radioterapia para el dolor óseo o para las metástasis del sistema nervioso central. La radiocirugía estereotáxica es otra opción en el caso de las metástasis cerebrales (NCCN, 2015).

### **1.7.3.2. Tratamiento de las recidivas**

Las recidivas locales, definidas como cualquier melanoma que aparece en la piel o el tejido subcutáneo a un radio de 2 cm de la cicatriz o del injerto cutáneo de la escisión del melanoma, se tratan mediante resección quirúrgica con márgenes histológicamente negativos (Dunki-Jacobs *et al.* 2013).

Las recidivas en tránsito, es decir, la enfermedad endolinfática que se manifiesta como nódulos tumorales cutáneos o subcutáneos entre la localización del tumor primario y el territorio ganglionar, puede tratarse mediante resección quirúrgica si es limitada. Si se hace refractaria, se puede tratar mediante inyección de agentes como la vacuna de bacilo Calmette-Guérin, INF o IL-2. Si fuera extensa y estuviera confinada a una extremidad, se podría tratar mediante la perfusión hipertérmica asilada con melphalan.

La recidiva ganglionar se trata mediante linfadenectomía y se puede completar con terapias adyuvantes. La recidiva a distancia, se trata según se ha descrito en el MC en estadio IV.

## 1.8. Seguimiento

No existe un consenso en lo que respecta al apropiado seguimiento de los pacientes. La mayoría de las recidivas, más del 75%, se desarrollarán en los 3 primeros años tras el tratamiento del MC primario (Fusi *et al.* 1993), y el 85% antes de los 5 primeros años (Soong *et al.* 1998).

En general, se recomienda un seguimiento individualizado dependiendo del riesgo de recidiva de cada paciente. Aquellos en estadio 0 (in situ) se realizarán una exploración cutánea al menos una vez al año. Los pacientes en estadios I y IIA deberían tener al menos una exploración cutánea al año durante toda su vida, y los primeros 5 años cada 3 a 12 meses. Exploración radiológica y analítica no serían necesarias de rutina en estos pacientes (NCCN, 2015).

Los pacientes en estadios IIB, IIC y III, la recomendación de exploración física es cada 3 a 6 meses para los dos primeros años y cada 3 a 12 meses durante los próximos 3 años, siendo anual posteriormente. Se realizarán analíticas, pruebas radiológicas, RM o PET-TC. A partir de los 5 años se podría prescindir de las pruebas radiológicas. En los pacientes en estadio IV que reciben terapia sistémica, el control clínico, analítico y radiológico para valorar la respuesta al tratamiento es necesario (Coit *et al.* 2009).

## 1.9. Revisión sistemática y Metaanálisis

El proceso científico no es siempre un proceso lineal sino que es necesario parar en algún momento para revisar lo estudiado anteriormente. Una revisión sistemática es esa parada para recapitular todo lo previamente estudiado en un área concreta.

En ciencias de la salud, las revisiones sistemáticas se llevan a cabo fundamentalmente para revisar una intervención estandarizada sobre la que se han realizado múltiples estudios con resultados variables. Las causas de la variabilidad de los resultados obedece a diferentes cuestiones, tales como: los participantes de cada estudio, el momento en que se escogen, el lugar o los lugares donde se realiza el estudio, los criterios de inclusión de los pacientes así como las condiciones en que se administran las intervenciones y se analizan.

La revisión sistemática, además de ser un instrumento de los investigadores, presenta interés para los clínicos, los gestores y los administradores. Sus resultados se pueden utilizar tanto para la práctica clínica como para la gestión y política sanitaria. Por estos motivos podría parecer que son la panacea y que se aproximan al máximo exponente de la ciencia. No obstante, la realidad no es exactamente así, ya que se trata de estudios observacionales sujetos a las limitaciones y sesgos de los mismos (González *et al.* 2014; Pérttega *et al.* 2005a).

### 1.9.1. Revisión sistemática

Según el diccionario de gestión sanitaria para médicos (González *et al.* 2014), “una revisión sistemática es la búsqueda y evaluación crítica de todos los estudios de investigación que dan respuesta a una misma pregunta, claramente definida, que se realiza utilizando una metodología sistemática y explícita para identificar, seleccionar y evaluar críticamente las investigaciones relevantes y para recolectar y analizar los datos provenientes de los estudios incluidos en la misma”.

La Colaboración Cochrane (González *et al.* 2014) la define como “el intento de identificar, evaluar y sintetizar toda la evidencia empírica que cumple todos los criterios de elección predefinidos para responder a la cuestión de la investigación. Los investigadores que llevan a cabo



revisiones sistemáticas utilizan métodos explícitos con el fin de minimizar los sesgos para obtener resultados más seguros que puedan ser utilizados en la toma de decisiones”.

Así, podemos decir que “una revisión sistemática es un enfoque alternativo a la clásica revisión narrativa, basada en el criterio de un experto, el cual utiliza un criterio subjetivo para seleccionar los estudios recopilados” (González *et al.* 2014; Pértega *et al.* 2005b).

### 1.9.2. Metaanálisis

El metaanálisis es una parte de la revisión sistemática, “es la técnica estadística que combina los resultados de estudios individuales para sintetizar sus resultados y dar una estimación global”. El término fue introducido por Glass en el año 1976 en el campo de la psicología (Pértega *et al.* 2005a).

Entonces, cuando nos referimos a una revisión sistemática, “el término hace referencia a todo el proceso metodológico de la búsqueda y la localización, siguiendo un protocolo, de toda la información disponible, publicada o no, con relación a la cuestión planteada sobre la que queremos investigar, así como al criterio de selección de esta información, valorando y juzgando la calidad de los trabajos encontrados. Si el trabajo también tiene parte cuantitativa, es decir, metaanálisis, quedaría englobado dentro del mismo término. Ya que puede darse una revisión sistemática sin metaanálisis pero no lo contrario” (González *et al.* 2014).

### 1.9.3. Biopsia selectiva de ganglio centinela: Revisión sistemática

Podríamos hablar de miles de artículos que abordan el tema de la BSGC en el MC, aspectos técnicos, comparación con otras técnicas, supervivencia, complicaciones y otros muchos. Dada la amplia y

variada literatura existente, se han elaborado asimismo, gran cantidad de revisiones, la mayoría narrativas, llevadas a cabo por grupos de expertos, pero también hay algunas otras revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Dentro de las revisiones sistemáticas que se han encontrado, que hicieran alusión a nuestro tema de interés, en este caso la BSGC en MC, destacamos en primer lugar un metaanálisis que plantea si es necesario completar la linfadenectomía tras el ganglio centinela positivo, e incluye parte de los múltiples artículos que evalúan las variables que pueden predecir el estatus del GC y de los ganglios no centinela (Nagaraja *et al.* 2013). El artículo fue criticado por la falta de uniformidad de los 54 estudios incluidos ya que la variabilidad es un factor de confusión que hace dudosa la aplicación de sus resultados, además de por tratarse de series retrospectivas con poco seguimiento (Murali *et al.* 2013).

Otro metaanálisis se elaboró para evaluar la tasa de falsos negativos de la BSGC como principal objetivo, concluyéndose que el riesgo de recidiva tras un resultado de GC negativo en la BSGC era menor o igual a 5% (Valsecchi *et al.*). Ellos mismos plantean como gran limitación de su trabajo que la mayor parte de los estudios incluidos con series retrospectivas de una sola institución.

En melanoma fino encontramos un metaanálisis que analiza las tasas de positividad del GC en este tipo de melanomas, concluyendo que no existen suficientes datos en la literatura para llegar a conclusiones acerca de la indicación de la técnica en los melanomas de espesor fino (Warycha *et al.* 2009). Este artículo, aparte de la gran variabilidad entre los estudios, que está presente en estos metaanálisis, incluye artículos retrospectivos de muy baja calidad,

algunos de ellos con muy pocos pacientes (3 pacientes en un caso) (Mazzuca *et al.* 2000).

Un único artículo se localizó que tratase el tema del valor pronóstico del GC en el MC y evaluaba la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma de espesor mayor a los 4 mm. Concluye que la supervivencia de los pacientes con GC positivo viven menos que los que tienen GC negativo y que por ello debería utilizarse la BSGC (Rondelli *et al.* 2011).

Por último, mencionar una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2010 en la que estudiaba la supervivencia de los pacientes con LA precoz (posterior al GC positivo) o LA tardía (tras la recidiva ganglionar), encontrando que no existían diferencias significativas en su supervivencia (Pasquali *et al.* 2010).

### 1.10. Estudio económico

Según el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de 2012 (Ministerio de Sanidad, 2012), el gasto sanitario total en España, en el año 2011, ascendió a 98.860 millones de euros, de los cuales 72.217 millones de euros se corresponden con el gasto público. De este modo, el gasto sanitario total representó un 9,3% del PIB, del cual un 6,8% fue financiado con recursos públicos y un 2,5%, con recursos privados. En relación a la población, el gasto sanitario total aumentó de 1.978 euros por habitante en el año 2007 a 2.095 euros por habitante en 2011, lo que supone un incremento anual medio del 1,4 % en el quinquenio.

Casi el 10% del gasto sanitario público va dirigido al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tumorales, que a su vez consumen más del 15% de todo el gasto farmacéutico hospitalario en España. El 90% del gasto sanitario en cáncer se destina a los últimos 6 meses de

vida y el 46% de este coste se centra en los últimos 2 meses (Almazán-Fernández *et al.*).

Según un artículo de costes americano de 2009 (Alexandrescu 2009), que actualiza los datos publicados previamente en una primera aproximación a los costes del tratamiento del MC (Tsao *et al.* 1998), en comparación con los costes de otros cánceres, el melanoma es uno de los más costosos incluyendo el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. Este mismo artículo sitúa los gastos para un paciente con melanoma *in situ* en 4.648 US\$, con costes crecientes hasta el metastásico que sitúa en 159.808 US\$. En 2005, un grupo de cirujanos plásticos del Royal Free Hospital de Londres estimaron los costes de la BSGC en el Reino Unido en 1.550£ por paciente más 2.915£ para cada paciente que completaba la técnica con linfadenectomía (Shamsian *et al.* 2005). Añadían que también los costes del personal de medicina nuclear y la sonda, serían significativos.

La situación de la enfermedad tumoral a nivel mundial ha llevado a plantearse los temas sanitarios con razonamientos económicos, ya que sus premisas son aplicables al escenario de la salud. Por un lado, los recursos no son ilimitados y por otro, asistimos a un envejecimiento de la población, una cronificación de enfermedades, un incremento de las demandas y expectativas de la atención sanitaria y una aparición de tecnologías y fármacos más seguros y eficaces pero más costosos a su vez. Así vemos que cada vez el gasto sanitario es mayor y que para controlar esos recursos con límite, la toma de decisiones sanitarias debería hacerse apoyándose en herramientas tales como la medicina basada en la evidencia, lo cual disminuiría la variabilidad de la práctica médica y completarse con su evaluación económica, que nos permita gastar los recursos de la mejor forma posible.

Este tipo de planteamientos tienen más sentido si cabe en un contexto de crisis económica como en el que nos encontramos, con recortes en el gasto público indiscriminados, donde hay que plantearse que la salud es un elemento fundamental del desarrollo económico de un país y que puede ser un buen momento para alcanzar puntos de encuentro entre todos los agentes que participan en el sistema sanitario. La idea sería orientar los recursos sanitarios de tal manera que se financien aquellos que producen valor, bajo criterios de efectividad clínica, ya que si se gastan en opciones menos efectivas, los recursos se verán muy disminuidos para la opción óptima. Para estos casos, los economistas consideran que como los recursos son escasos hay que hacer algunos sacrificios en opciones subóptimas para intentar alcanzar el máximo nivel de salud de la población a la que un sistema de salud da cobertura (Prieto *et al.* 2004a; Sacristán *et al.* 1997). En Inglaterra cuentan para este cometido con el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a modo de institución independiente que decide dónde se gastan los recursos sanitarios.

Añadir los costes a la toma de decisiones clínicas se denomina evaluación económica de las intervenciones sanitarias. Con este nombre genérico se incluyen varias técnicas y procedimientos que pueden emplearse para comparar intervenciones con el fin de mejorar la salud de los pacientes. El análisis coste-efectividad es una de ellas y, actualmente, es la forma más común de llevar a cabo una evaluación económica de las intervenciones sanitarias.

Con este tipo de análisis se pretenden determinar las intervenciones más óptimas para obtener el máximo beneficio con los recursos económicos disponibles (Prieto *et al.* 2004b). Así, un análisis coste-efectividad establece una relación entre los costes de una intervención y los resultados de esta, en términos clínicos de

efectividad, años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados a calidad (AVAC). Para llevarlo a cabo, se construye un modelo que simula la realidad de forma simplificada. Estos modelos utilizan fórmulas matemáticas para representar los procesos sanitarios y su evolución (Rodríguez Barrios 2004).

“La modelización es un método analítico que describe los acontecimientos fundamentales que se producen en un tiempo determinado”. Uno de los modelos que se aplican en sanidad es el modelo tipo árbol de decisión. Estos modelos matemáticos, se construyen a partir de la evolución natural de la enfermedad que se está estudiando, normalmente comparando una o varias alternativas de actuación y previendo los diferentes estados de salud en los que se puede encontrar un paciente, para estimar, en última instancia, la efectividad de una técnica con respecto a la otra con los costes que llevan asociados cada una de ellas. Estos modelos se utilizaron por primera vez en 1980 por Weinstein y Fineberg (Rodríguez Barrios 2004).

La elaboración de este tipo de modelos no está exenta de incertidumbre, puesto que las decisiones se toman con los datos disponibles o accesibles, pero está sujeta a errores. Así, se propone que el análisis coste-efectividad vaya acompañado en sus estimaciones puntuales de intervalos de incertidumbre que permitan valorar la consistencia de los resultados (Briggs 2000).

De igual manera, incluyen las medidas de la calidad de vida en relación con la salud. Se basan en la autoevaluación del grado de funcionamiento en las dimensiones físicas, psicológicas y sociales de la salud, así como en la autoevaluación de sensaciones somáticas y de síntomas, y la percepción de la salud global (Herdman 2000). Estas medidas son las utilidades, que presentan un rango entre el 0 (muerte)

hasta el 1 (estado de plena salud). Para cuantificar estas utilidades se han validado varios cuestionarios genéricos (EQ-5D, VAS) y no genéricos, específicos en este caso de melanoma (FAST-M) (Cormier *et al.* 2008; Tromme *et al.* 2014).

Existen algunos estudios de evaluación económica en melanoma cutáneo pero éstos se han centrado en las terapias adyuvantes como INF alfa, donde uno de ellos (Wilson *et al.*) estudia conjuntamente el INF alfa y la estadificación del MC con BSGC, llegando a la conclusión de que puede ser apropiado en los pacientes en estadio II aunque no recomienda la administración de IFN, ya que estudia varias combinaciones dada la incertidumbre alrededor del tratamiento.

Otros estudios de este tipo, se centran en el despistaje de la lesión primaria, con resultados comparables en adultos mayores de 50 años a otros programas de despistaje como el de carcinoma mamario o el de cérvix en EEUU (Losina *et al.* 2007). Además, de este tema hay una reciente revisión sistemática de estudios-coste efectividad (Gordon *et al.*) en la que se incluyen 16 estudios de costes en MC y 11 de coste-efectividad, de diferentes países, concluyendo que las iniciativas de prevención de MC son altamente coste efectivas y que tanto la población como los sistemas de salud se podrían beneficiar de un programa de detección precoz.

Hay otros artículos económicos que estudian aspectos relacionados con alternativas quirúrgicas, comparando la utilización de anestesia general o local en la realización de la LA (Covarelli *et al.* 2012; Stoffels *et al.* 2012b). Ambos estudios muestran que no existen diferencias en las complicaciones independientemente del tipo de anestesia que se utilice y sin embargo se da un ahorro económico tanto por la disminución del tiempo en el quirófano, con el subsiguiente ahorro en

personal, así como por los fármacos y el material propio de la anestesia general.

En MC metastásico hay una revisión sistemática de artículos económicos que llega a la conclusión de que no existen tratamientos coste efectivos en el MC metastásico dado el alto coste de las nuevas alternativas terapéuticas. Además se hace alusión a la falta de una terapia *gold standard* para estos pacientes con enfermedad diseminada (Cashin *et al.* 2008).

En todos los estudios mencionados hasta ahora no se hace una distinción por el espesor de Breslow del MC primario, no obstante, hay un artículo que realiza un análisis coste-efectividad de MC fino (Agnese *et al.* 2003), artículo que cuestiona que sea apropiada la realización de la BSGC en el caso de estos melanomas, ya que el coste anual por vida ganada es de 103.500 a 153.000 US\$.

En España no se ha encontrado ningún artículo coste-efectividad para evaluar la BSGC en el MC. No obstante, hay un artículo de costes descriptivo (Almazán-Fernández *et al.*) que evalúa los costes en el proceso diagnóstico y terapéutico del MC y concluye entre otras cosas que el mayor gasto sanitario lo hacen los pacientes en estadio metastásico y que la prevención y concienciación supondría un gran ahorro en el consumo sanitario , puesto que se detectaría la enfermedad en estadios más precoces, habría menos pacientes a los que tratar y se disminuiría el coste tanto en el tratamiento como en el seguimiento.

El único artículo que aborda el coste-efectividad de la BSGC en MC frente a la observación tras la escisión de la lesión primaria muestra que la BSGC ofrece una mejora en la efectividad de la técnica tanto en AVG como en AVAC a calidad con unos costes algo más elevados, es



decir, que se trata de una técnica coste-efectiva en pacientes con melanomas de espesor intermedio (Morton *et al.* 2009).

## ***2. Hipótesis y objetivos***

## 2. Hipótesis y Objetivos

### 2.1. Hipótesis

La BSGC es una técnica ampliamente extendida en gran parte del mundo para la estadificación y/o terapia del melanoma cutáneo. Recientemente, se han publicado los resultados de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad del ensayo clínico más importante realizado a día de hoy para evaluar esta técnica (Morton *et al.* 2014), que ponen en tela de juicio su efectividad.

Por otra parte, en un contexto de crisis económica como en el que nos encontramos, propiciar la disminución de los costes y mejorar la salud de la población cobran especial relevancia. En este sentido, el impacto económico global de la BSGC no ha sido estudiado a día de hoy, sin que exista un consenso en cuanto a las recomendaciones de su indicación dependiendo de características de la lesión primaria. Con estos antecedentes, las hipótesis que se plantean para este trabajo son:

1. La BSGC puede no ser efectiva en términos de supervivencia global y/o de supervivencia libre de enfermedad en el melanoma cutáneo.
2. La efectividad de la BSGC puede verse modificada dependiendo del espesor de Breslow del tumor primario.
3. La BSGC puede mejorar su precisión con la incorporación de otras técnicas que la complementaran como la ecografía prequirúrgica y el SPECT/SPECT-TC.

4. Los estudios de coste-efectividad pueden ser útiles para evaluar las técnicas bien establecidas o de uso estandarizado. Así, la BSGC puede no resultar coste-efectiva en el melanoma cutáneo en términos generales o en algunos tipos tumorales concretos.

## 2.2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es la evaluación del impacto global de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con melanoma cutáneo.

Este objetivo general puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar y analizar cuantitativamente la efectividad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, de la BSGC en melanoma cutáneo, sin diferenciar por localizaciones y teniendo en cuenta los distintos espesores de Breslow de la lesión primaria.
2. Determinar y analizar cuantitativamente la precisión diagnóstica de la BSGC en melanoma cutáneo en general y en sus diferentes espesores de Breslow, así como la aportación de la ecografía ganglionar preoperatoria y el SPECT/SPECT-TC a la misma, estableciendo un grado de recomendación para cada una de ellas.
3. Evaluar los costes asociados a los pacientes con melanoma cutáneo en los diferentes estadios de la enfermedad, teniendo en cuenta los gastos generados desde su primera visita al dermatólogo hasta la finalización de su proceso terapéutico y de seguimiento, determinando además qué puntos del proceso diagnóstico-terapéutico podrían modificar los costes finales.

4. Comparar, desde la perspectiva de un sistema de salud, los costes y la efectividad (años de vida ganados y años de vida ajustados a calidad) de la BSGC en MC con respecto a otros escenarios, para los diferentes espesores de Breslow y determinados horizontes temporales.

## ***3. Material y métodos***

## 3. Material y métodos

### 3.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de acuerdo con la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La declaración PRISMA es una lista de comprobación de revisiones sistemáticas con 27 ítems que se clasifican en 7 secciones que son las clásicas de un artículo original (introducción, métodos, resultados y discusión) con dos secciones previas (título y resumen) y una posterior (financiación). Además consta de un diagrama de flujo de de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática (Moher *et al.* 2010; Urrutia *et al.* 2010).

La búsqueda se efectuó en las bases de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed (desde 1966); Web of Science a través de la plataforma de búsqueda Web of Knowledge (WoK ISI, Thomson Reuters) y además se utilizó la base de datos Scopus que incluye MEDLINE, EMBASE y COMPEDEX (Elsevier S.L: 2004) desde 1995, sin límite de fecha de publicación hasta el 6 de mayo de 2014. Los términos de búsqueda empleados fueron "Melanoma" AND "Sentinel Node". Los campos en los que aparecían los términos eran title/abstract, fueron incluidos ambos campos por tratarse de una búsqueda sensible y específica al mismo tiempo. Como límites de la búsqueda se utilizó el idioma, aceptándose los artículos en inglés, francés y castellano con resumen disponible y se restringió a algunos tipos de artículos que se detallan más adelante. Todos los resúmenes identificados fueron revisados para su inclusión en el estudio. Para minimizar las omisiones, la misma búsqueda se hizo de forma separada por dos investigadores independientes (PS, AR). A continuación se describen detalladamente las búsquedas realizadas.

1. Búsqueda en Pubmed:

“Melanoma (title/abstract)” AND “Sentinel Node (title/abstract)”;  
Filters: English, French, Spanish; Abstract available.

2. Búsqueda en WOK:

Title= (Melanoma) AND Title= (Sentinel Node) AND Language=  
(Spanish OR French OR Spanish). Filtros de tipo de artículo:  
Proceedings paper, meeting abstracts y letters.

3. Búsqueda en SCOPUS:

[“Melanoma” Filter (Abstract) OR “Melanoma” Filter (Article type)]  
AND [(“Sentinel Node” Filter (Abstract) OR “Sentinel Node” Filter  
(Article Title)]. Filters: English, French, Spanish; Article Type se  
eliminan cartas, editoriales, notas clínicas y resúmenes de  
comunicaciones a congresos.

Para manejar las citas de las tres búsquedas conjuntamente se  
enviaron los resultados de cada una de ellas al gestor de referencias  
EndNote X1 y se procedió a la eliminación de aquellas que estuvieran  
por duplicado.

## 3.2 Criterios de selección

### 3.2.1. Generales

#### Criterios de inclusión

Se seleccionaron para su inclusión aquellos estudios que  
cumplieron los siguientes criterios:



- Recoger al menos algún resultado de los objetivos planteados en el trabajo
- Pacientes mayores de 18 años
- Tamaño muestral mayor o igual a 30 pacientes
- Resultados de MC de todas las localizaciones

Con estos criterios de inclusión, se excluyeron todos aquellos artículos del tipo casos clínicos, opiniones, cartas, editoriales, los relacionados con aspectos técnicos de otras especialidades (Anatomía Patológica, Bioquímica, Genética), los referentes a subtipos de melanoma, factores pronósticos de melanoma, aspectos técnicos (guías, consensos de técnica, fases de validación), otras neoplasias, artículos duplicados, aquellos sin disponibilidad de resumen, series descriptivas, puestas al día y revisiones narrativas y en el caso de instituciones que tienen varios artículos publicados se acepta la serie más amplia, con más seguimiento y/o con los objetivos más acordes al estudio, entre otros. Algunos artículos serán excluidos presentar alto riesgo de sesgo, como se detalla en el apartado de valoración de la calidad (Egger *et al.* 1995; McQuay *et al.* 1998).

### 3.2.2. Específicos

#### 3.2.2.1. Precisión diagnóstica de la BSGC, ecografía y SPECT

Además de los criterios de inclusión anteriormente mencionados, se aceptaron en este apartado los artículos que cumplían los siguientes criterios:

- Incluir a todos los pacientes en sus resultados y/o descripción de las pérdidas
- Aplicar la BSGC/ecografía/SPECT de forma sistemática
- Posibilidad de elaborar una tabla 2x2 (verdaderos y falsos positivos y negativos)

### 3.3. Valoración de la calidad

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá (Guyatt *et al.* 1992). El objetivo de la MBE es disponer de la mejor información científica posible para aplicarla a la práctica clínica (Sackett *et al.* 1996).

Para poder obtener esa mejor calidad es de especial relevancia la selección de artículos de calidad, ya que si se combinan estudios de peor calidad, los resultados se ven sesgados. Para nuestro conocimiento, no existe consenso en cuanto a los métodos para incorporar la calidad a los métodos de análisis. En nuestro caso, se aplicaron diferentes escalas de calidad para cada tipo de estudio (QUADAS-2 en estudios de precisión diagnóstica; anexo 2, CONSORT en ensayos clínicos; anexo 3, PRISMA en revisiones sistemáticas y metaanálisis; anexo 4), con el propósito de encontrar la mejor evidencia posible y poder establecer una recomendación al respecto. Esta evaluación de la calidad de los artículos se llevó a cabo por parte de los dos revisores de forma independiente (PS, AR). Las discrepancias fueron resueltas por parte de un tercer revisor y su discusión.

Para la clasificación jerárquica de la evidencia, en función del rigor científico del diseño de los estudios y para establecer recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, se utilizó la escala de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Harbour *et al.* 2001). Esta escala jerarquiza los estudios según los niveles de evidencia para establecer 4 grados de recomendación, de A a D, donde A sería la recomendación aportada por la máxima evidencia científica y D por la peor (Anexo 1).

Para evaluar la metodología de los ensayos clínicos se utilizó la lista de comprobación de la declaración CONSORT 2010 (CONSolidated Standards Of Reporting Trials) (Cobos-Carbo 2005; Cobos-Carbo *et al.* 2011). Ésta consta de una lista de 25 ítems que evalúan el diseño, la ejecución, el análisis y los resultados que deberían incluirse en todo ensayo clínico junto con un diagrama de flujo (Schulz *et al.* 2011).

Para la evaluación de las revisiones sistemáticas y metaanálisis se empleó la lista de comprobación PRISMA. Esta lista fue elaborada con el objetivo de establecer unas normas para mejorar la calidad de la presentación de los metaanálisis. Incluye una lista de comprobación estructurada con 27 ítems que los autores de un metaanálisis, y también los editores de revistas, deberían considerar a la hora de publicar su trabajo en forma de artículo en una revista médica. Además, incluye un diagrama de flujo que describe todo el proceso, desde la identificación inicial de los estudios potencialmente relevantes hasta la selección definitiva de éstos (Urrutia *et al.* 2010).

Para los estudios de precisión de pruebas diagnósticas se utilizó la escala de valoración QUADAS-2 (Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies) desarrollada con el objetivo de evaluar la calidad de los estudios de precisión de las pruebas diagnósticas incluidas en las revisiones sistemáticas, en su versión revisada en 2010 (Whiting *et al.* 2011).

El QUADAS-2 está formado por cuatro áreas fundamentales que incluyen la selección de los pacientes, la prueba en estudio, los estándares de referencia y el flujo de los pacientes y cronograma. En cada una de las áreas se evalúa el riesgo de sesgo y las dudas acerca de su aplicabilidad. Esta evaluación se realiza con una serie de preguntas orientadas a evaluar la existencia de un sesgo. Esta escala de calidad nos permite saber si un estudio tiene bajo riesgo o por el

contrario tiene riesgo de sesgo y/o dudas acerca de su aplicabilidad (Whiting *et al.* 2011).

En la selección final de los artículos se buscó que cumplieran unos requisitos de calidad, a ser posible que reportaran una evidencia de 1+/1++ en la escala de SIGN (Harbour *et al.* 2001), los ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y correctamente ejecutados son los que proporcionan la mejor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias, así mismo las revisiones sistemáticas y los metaanálisis con buen diseño reportan una alta evidencia científica. En aquellos casos en los que no se localizaran artículos que cumplieran dichos criterios se seleccionaron aquellos de mayor calidad, garantizando que se cumpliera la ausencia de riesgo alto riesgo de sesgo. Para la elaboración del modelo económico se empleó la mayor evidencia disponible.

### **3.4. Extracción de datos**

#### **3.4.1. Generales**

Se diseñó prospectivamente una hoja Excel para extraer los datos necesarios para el estudio. Algunos de carácter general: año de publicación, primer autor, país, revista, tipo de diseño, tipo de selección de pacientes, número de pacientes, sexo y edad de los de los mismos y espesor de Breslow del melanoma. Se prefirieron los datos de mediana a los de medias en los casos en los que fue posible obtenerlos.

Los principales resultados evaluados fueron la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la precisión diagnóstica de la BSGC, de la ecografía prequirúrgica y del SPECT/SPECT-TC. Para cada una de ellas se crearon tablas Excel con diferentes variables, que se desglosan a continuación por apartados.

Para asegurarnos de la precisión de este proceso y minimizar los juicios subjetivos, se realizó la extracción de datos de los artículos seleccionados de forma ciega. Los datos fueron posteriormente verificados entre los dos revisores y las discrepancias se resolvieron tras una discusión de consenso. Si continuaban existiendo las discrepancias, un tercer investigador mediaba para alcanzar un acuerdo.

### **3.4.2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC**

Se incluyeron además otras variables referentes al melanoma primario como el porcentaje de tumores ulcerados y los tiempos de seguimiento de cada grupo de pacientes.

También se extrajeron datos de las variables de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años para cada espesor de Breslow del MC, distinguiéndose entre intermedios (1 a 4 mm), gruesos (> de 4mm) y finos ( $\leq$  de 1 mm), y para cada uno de ellos dependiendo del tipo de estrategia que se haya seguido con cada grupo de pacientes. Estas diferentes estrategias son:

- Primera estrategia: Escisión de la lesión primaria y BSGC sin realizar linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo.
- Segunda estrategia: Escisión de la lesión primaria y BSGC. Dentro de esta estrategia se diferencian los resultados según si el ganglio centinela es positivo, tras el cual se haya realizado la linfadenectomía, o negativo, tras el cual el paciente pasa a estar en seguimiento.
- Tercera estrategia: Escisión del melanoma cutáneo y observación de la evolución de los pacientes.

Dentro de cada espesor de Breslow y cada estrategia, se incluyó el número total de pacientes evaluados tanto para la SG como para la SLE y el número de eventos registrados en todos los casos.

### **3.4.3. Precisión diagnóstica de la BSGC en MC**

Fueron incluidas como variables: el porcentaje de pacientes con melanoma ulcerado, la mediana de seguimiento, el criterio de positividad, el porcentaje de positividad y los verdaderos y falsos positivos y negativos. Se obtienen los totales y los totales separados por espesor de Breslow, según la distinción realizada en el apartado anterior.

### **3.4.4. Ecografía ganglionar preoperatoria**

Aparte de los datos de carácter general que se extrajeron de todos los estudios, se completó la hoja Excel con los datos concretos necesarios para el estudio: interpretación ciega de los test diagnósticos, adecuación del *gold standard* considerándose como válido tanto la anatomía patológica de la linfadenectomía como la de la BSGC, tipo de ecógrafo utilizado, criterios de positividad ecográficos, realización o no de PAAF, las técnicas de diagnóstico histológico, así como el número de verdaderos y falsos positivos y verdaderos y falsos negativos, distinguiéndose si los datos de precisión se presentan por paciente o por ganglio.

### **3.4.5. SPECT/SPECT-TC localizador de GC**

Se incluyeron otras variables como el porcentaje pacientes obesos y de melanomas ulcerados, el tipo de máquina y el número de verdaderos y falsos positivos y verdaderos y falsos negativos.

## 3.5. Análisis estadístico

### 3.5.1 Variables finales y metaanálisis

Se realizaron varias revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de las diferentes variables extraídas de los artículos seleccionados, supervivencia global (SG) a 5 años, supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, precisión diagnóstica de la BSGC, precisión diagnóstica de la ecografía prequirúrgica y precisión diagnóstica del SPECT/SPECT-TC en MC.

Los datos extraídos para las variables SG y SLE a 5 años, se estudiaron mediante revisión sistemática y/o metaanálisis diferenciándose según el espesor de Breslow del MC y dentro de cada uno de los espesores, según el tipo de estrategia que se haya seguido con los pacientes (descrito en apartado 3.4.2). Por lo tanto, como máximo se realizaron 9 análisis para cada una de las variables.

Para evaluar la precisión diagnóstica de la BSGC en MC, ésta se estudió igualmente en los diferentes espesores de Breslow, incluyéndose los valores de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y negativo y *odds ratio* diagnóstica.

El estudio de la ecografía prequirúrgica se llevó a cabo sin diferenciación por espesores de Breslow, pero se hizo una distinción según los datos de precisión estuvieran presentados por paciente o por ganglio en todos los parámetros de precisión diagnóstica.

#### 3.5.1.1. Supervivencia global y supervivencia libre enfermedad del MC

Se estimaron las medidas de dispersión de las tasas de SG a 5 años y SLE a 5 años de cada uno de los estudios, el error estándar y la varianza con sus intervalos de confianza, así como sus valores promedio.

El error estándar considerado con la desviación estándar de la estimación promedio de la muestra de una media de la población y calculado como la desviación estándar dividida por la raíz cuadrada del tamaño de la muestra. La varianza (la media aritmética del cuadrado de las desviaciones respecto a la media de una distribución estadística) y su variabilidad (intervalos de confianza al 95%). Se halló igualmente la tasa promedio de todos los estudios con sus respectivas medidas de dispersión ponderadas (error estándar, varianza e intervalos de confianza).

Se evaluó la heterogeneidad entre los diferentes estudios con el modelo de efectos aleatorios o fijos dependiendo de la presencia o no de heterogeneidad. En el modelo de efectos fijos los estudios se combinaron considerando que no hay heterogeneidad entre ellos, sin embargo, en el modelo de efectos aleatorios, se incorporó la variación entre estudios y se calcularon promedios ponderados, mostrando resultados más conservadores.

El grado de variabilidad entre los resultados de los estudios se evaluó gráficamente presentando los resultados promedio de cada estudio en un gráfico de efectos (*forest plot*). De esta manera los estudios estuvieron representados por símbolos cuya área es proporcional al peso del estudio en el análisis. Los resultados de los estudios se representaron en escala horizontal, con un símbolo romboidal para indicar el valor medio de cada estudio y una línea horizontal que delimita el intervalo de confianza para cada resultado. Los estudios se ordenaron en el eje vertical. Con una línea vertical se indicó también el punto de ausencia de efecto, distinguiendo, de esta manera, los estudios con resultado positivo y los negativos según a qué lado de la línea se encontrara el valor medio, y saber cuáles presentaron resultados estadísticamente significativos (intervalo de confianza no cruza la línea vertical). Asimismo se visualizó el resultado



global del metaanálisis y su intervalo de confianza. Además, los tamaños de los diferentes puntos fueron proporcionales a su contribución al resultado final.

Se efectuaron pruebas estadísticas de heterogeneidad para determinar si la variabilidad era significativa entre los estudios. Para verificar la posible existencia de heterogeneidad superior a la esperable por puro azar se utilizó el índice  $I^2$  que mide el grado de inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, expresado como la proporción de la variación entre los estudios respecto de la variación total. Es decir, la proporción de la variación total que fue atribuible a la heterogeneidad. Los valores de  $I^2$  de 25, 50 y 75% corresponden a un grado bajo, moderado y alto de heterogeneidad respectivamente (Higgins *et al.* 2003). Si la heterogeneidad es alta, la diferencia entre los parámetros de los diferentes estudios es estadísticamente significativa, es entonces cuando se aplica el modelo de efectos aleatorios para incorporar la variación entre estudios. Para explorar esa heterogeneidad y sus posibles fuentes se utilizó el análisis de sensibilidad y por subgrupos.

En los casos que fuera posible se intentó detectar el sesgo de publicación (los artículos con resultados negativos se publican menos frecuentemente), mediante la construcción de un gráfico en embudo (*funnel plot*), en el que se presenta en el eje vertical alguna de las medidas del tamaño de los estudios y en el horizontal el error estándar. Se representa con una línea vertical el efecto global calculado en el metaanálisis. Los estudios de mayor tamaño aparecen en la parte superior del gráfico porque son los que más contribuyen al efecto medio y se tienden a agrupar alrededor de la línea vertical. Los resultados de los estudios con tamaño muestral pequeño aparecen en la parte inferior y más dispersos. Si no existe sesgo de publicación los estudios se distribuyen de manera simétrica a la línea vertical. Si

existen asimetrías en el gráfico se sospecha que pueden existir sesgos de publicación.

La evaluación del gráfico en embudo es intuitiva y subjetiva y es por eso que se cuantifica su resultado con el método de regresión de Egger, que utiliza pruebas de contraste estadístico que valoran la presencia o no de sesgo de publicación. Calcula una ecuación de regresión utilizando el efecto estandarizado (efecto medio de cada estudio dividido por la raíz cuadrada de su varianza) en función de la precisión de cada estudio (inverso del error estándar), regresión estimada mediante el método de mínimos cuadrados con pesos iguales a la precisión de cada estudio. Los estudios pequeños generalmente tienen una precisión próxima al 0, debido a su alto error estándar. La ordenada en el origen se utiliza como medida de asimetría, si es significativamente diferente a cero se concluye que existe evidencia estadística de sesgo de publicación. Para considerarse significativo el test debe serlo en el test de dos colas (Molinero 2008)

Todos los cálculos son realizados utilizando el programa Comprehensive Meta-analysis (version2.0).

Una vez obtenidas las tasas ponderadas de todos los estudios, se hizo una comparación entre ellas mediante la prueba Z. Esta prueba se basa en la aproximación normal de la distribución binomial y se utiliza para comparar dos proporciones observadas en dos grupos distintos de tamaños. Estos cálculos se realizaron con el programa IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Los datos obtenidos de los metaanálisis realizados, si no presentaban heterogeneidad, se utilizaron para la construcción del modelo. En caso de que el nivel de evidencia hubiera descendido por

debajo al de alguno de los estudios incluidos, se utilizó el de máxima calidad para la introducción de datos en el metaanálisis.

### ***3.5.1.2. Precisión de la BSGC y de la ecografía ganglionar preoperatoria***

Se hallaron las medidas de precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad positivo y negativo y la *odds ratio* diagnóstica, para la BSGC en MC y para la ecografía preoperatoria en el MC, así como sus intervalos de confianza y sus valores promedio.

La sensibilidad, la proporción de pacientes con la prueba positiva entre los que tienen la enfermedad, fue calculada como el número de verdaderos positivos (VP) dividida entre la suma de los VP y falsos negativos (FN). La especificidad, proporción de pacientes con la prueba negativa entre los que no presentan la enfermedad, se determinaron dividiendo el número de verdaderos negativos (VN) entre la suma de VN y falsos positivos (FP).

Los cocientes de probabilidad, cuánto más frecuentes son los resultados positivos y negativos entre los enfermos y entre los no enfermos, se calcularon según se detalla a continuación. El cociente de probabilidad positivo (CP+) fue calculado como sensibilidad/(1-especificidad) y el cociente de probabilidad negativo (CP-) como 1-(sensibilidad/especificidad).

La *odds ratio* diagnóstica (OR), se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula  $OR = CP+/CP-$  y expresa cuánto mayor es la probabilidad de estar enfermo entre los pacientes con una prueba con resultado positivo que entre aquellos con resultado negativo, por lo que reúne en un único número el rendimiento de la prueba diagnóstica.

De todos ellos se obtuvieron los intervalos de confianza del 95% (IC95%), hallados aunque no estuvieran calculados en los artículos.

Para evitar errores de cálculo, se añadió 0,5 en cada una de las celdas de la tabla 2x2 siempre que el valor de alguna de ellas sea de 0, excepto para el cálculo de la sensibilidad y especificidad.

Asimismo, se calcularon la sensibilidad, especificidad, los cocientes de probabilidad y las *odds ratio* diagnósticas globales como promedios ponderados de sus respectivos valores individuales así como sus intervalos de confianza del 95%. El cálculo se hizo mediante una media ponderada, considerándose el factor de ponderación, el tamaño de la muestra de cada artículo. Se utiliza el MetaDisc como programa para analizar estudios de evaluación de pruebas diagnósticas (Zamora *et al.* 2006).

Los resultados se evaluaron gráficamente mediante un gráfico de efectos y se estudió la heterogeneidad del mismo modo que se describe en el apartado anterior. El sesgo de publicación no fue evaluado.

### 3.6. Estudio coste-efectividad

Se realizó una modelización para la evaluación de la efectividad y coste-efectividad (Briggs *et al.* 1998; Morton *et al.* 2009) de la BSGC en melanoma, a través de la construcción de un modelo del tipo árbol de decisión, para la estimación de los años de vida ganados, años de vida ganados ajustados a la calidad y costes, con un horizonte temporal de 1, 5 y 10 años. La población incluida fueron aquellos pacientes con melanoma cutáneo de todas las localizaciones, sin tomar en cuenta localizaciones concretas, en edad adulta. Las tasas de mortalidad y recidivas consideradas fueron las obtenidas de los resultados de la mejor evidencia encontrada en la revisión sistemática. Se empleó como perspectiva la del Sistema Nacional de Salud (implica considerar los costes directos sanitarios principalmente). La tasa de descuento utilizada fue del 0% anual en el caso base.

### 3.6.1. Estructura del modelo

Para construir nuestro modelo, se tuvo en cuenta la evolución natural del melanoma, la cual incluye la progresión loco-regional, ganglionar y por vía hematológica a distancia. Este comportamiento condiciona las estrategias diagnósticas y terapéuticas a llevar a cabo. Asimismo, según en qué momento de la enfermedad se encuentre un paciente, establecido por el estadio de la AJCC, se contemplan unas determinadas utilidades, obtenidas según el método genérico EQ-5D. Cada estrategia tiene un gasto sanitario similar entre los pacientes en la misma etapa y con cada estrategia se consiguieron unos resultados de efectividad concretos en términos de años de vida ganados y la calidad de los mismos.

Para ello se creó un árbol de decisión que simuló esa historia natural del melanoma cutáneo de diferentes espesores de Breslow, de todas las localizaciones (Figuras 10, 11, 12). Se incluyeron todas la localizaciones sin hacerse distinciones por no haber mostrado significación como factor pronóstico la localización del tumor primario en el ensayo MSLT-1 (Morton *et al.* 2006). La representación gráfica se realizó con un conjunto de ramas que representan las distintas decisiones y nudos. Los nudos son el punto de partida de cada una de las decisiones, y los hay de acción y de acontecimiento, luego están los nudos terminales que representan los resultados finales de cada intervención. Se utilizó una población hipotética de 10.000 pacientes para cada estrategia, que se distribuyeron entre diferentes estados de salud predefinidos, dependiendo de las probabilidades de cada estado de salud obtenidas de la revisión sistemática. Este modelo nos ayudó a predecir el número de pacientes en cada uno de esos estados de salud en el futuro así como la calidad de vida de los pacientes que se encuentran en cada uno de esos estados y el coste que ello conlleva.

De esta manera se pueden comparar diferentes estrategias de actuación ante una misma cohorte de pacientes.

El árbol de decisión incluye tres tipos de pacientes diferenciados según el espesor de Breslow:

1. Espesor de Breslow de 1 a 4 mm
2. Espesor de Breslow  $> 4$ mm
3. Espesor de Breslow  $\leq 1$ mm

Todos ellos con tres estrategias alternativas diferentes:

- Primera estrategia: Realización de la escisión de la lesión primaria seguida de la BSGC en pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo sin realizar linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo.
- Segunda estrategia: Realización de la escisión de la lesión primaria seguida de la BSGC en pacientes diagnosticados de MC, sin distinción por localización de la lesión primaria. Si el GC es positivo, se realiza la linfadenectomía regional correspondiente, por eso a la estrategia la llamaremos Escisión+BSGC+LA, para diferenciarla de la anterior, aunque en el GC negativo no se realice la linfadenectomía.
- Tercera estrategia: Realización de la escisión de la lesión primaria y observación de la evolución de los pacientes. Estos pacientes tras la escisión se consideran dentro del estado libre de enfermedad.

En el caso de que no se disponga de datos para las 3 estrategias, como en los MC de espesor fino y grueso, únicamente se valoraron dos estrategias. A la vista de que no se disponían datos para la estrategia 1, ésta es obviada y la estrategia 2, la BSGC seguida de linfadenectomía, pasa a denominarse estrategia 1. Por consiguiente, la

3, es decir, la estrategia de la escisión seguida de observación, pasó a ser la 2 en los casos de estos tipos tumorales.

Este árbol de decisión nos lleva a los siguientes estados de salud:

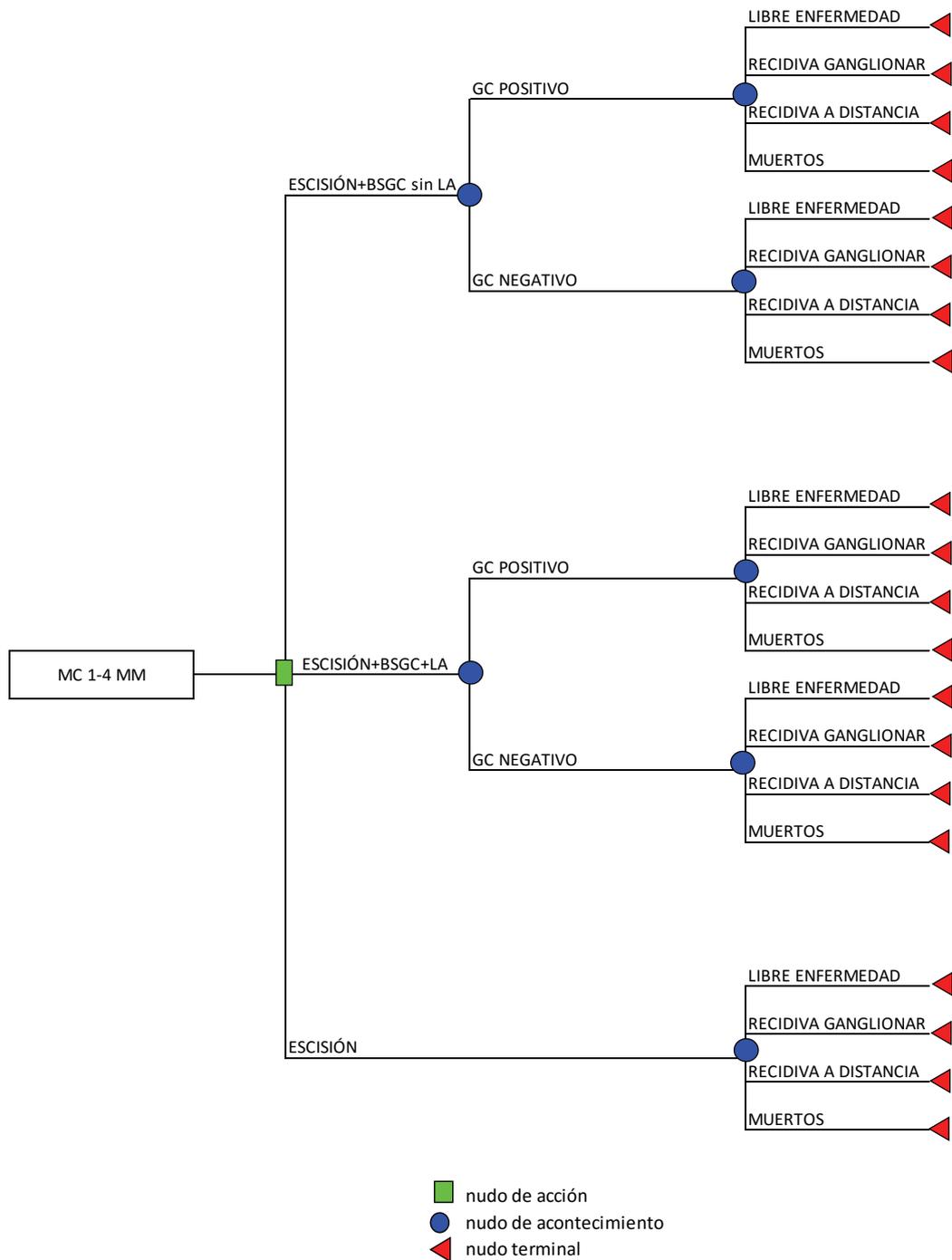
1. Pacientes con afectación ganglionar (GC+)
2. Pacientes sin afectación ganglionar (GC-)

Las variables finales evaluadas, según los siguientes estados de salud, fueron las siguientes:

1. Paciente libre de enfermedad
2. Paciente con recidiva ganglionar
3. Paciente con recidiva a distancia
4. Muerte

No se tienen en cuenta para la elaboración del modelo las recidivas loco-regionales o en tránsito, se asumió que no difieren significativamente según los resultados del MSLT-1, donde no se encontraron diferencias entre el grupo de observación y el de BSGC a los 5 años (Morton *et al.* 2006).

El horizonte temporal al que se estudió la población simulada de 10.000 pacientes para cada estrategia, fue al primer año, a 5 y a 10 años.

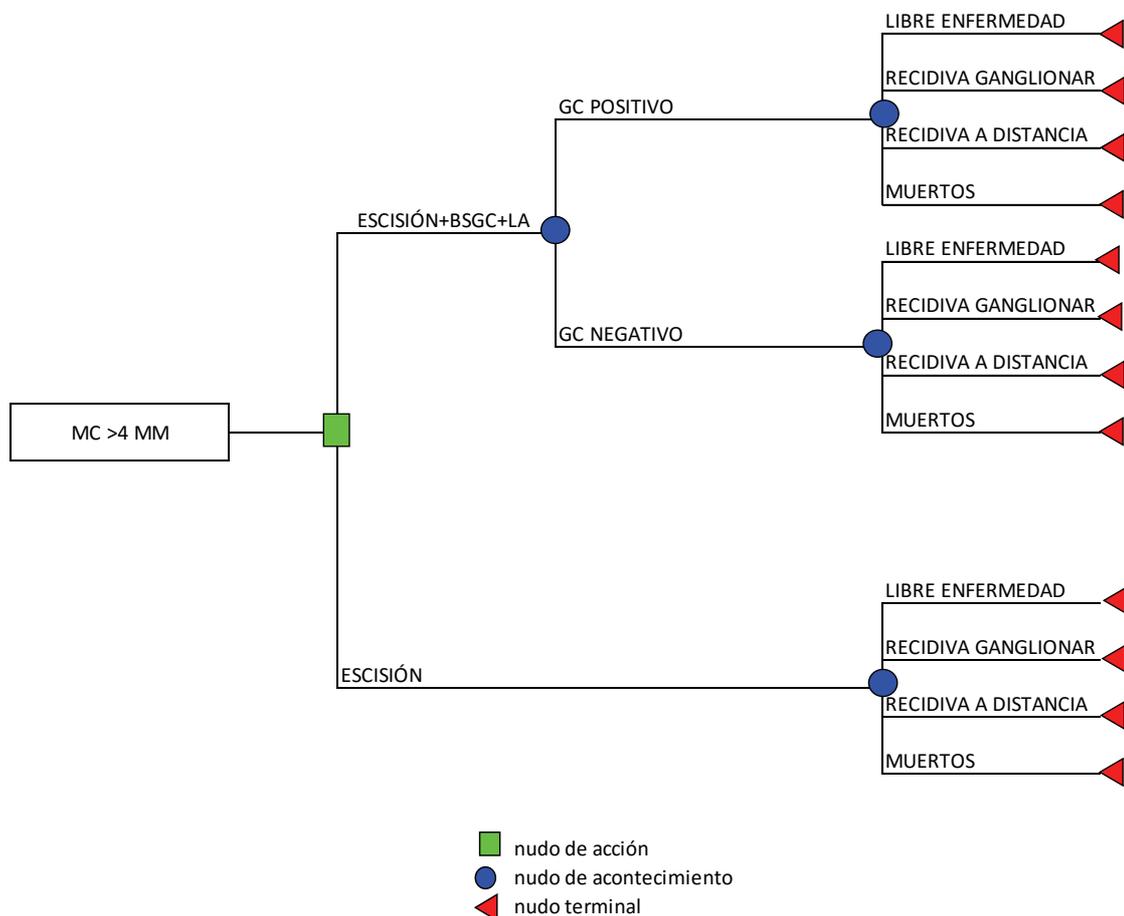


MC: melanoma cutáneo; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía; GC: ganglio centinela; BSGC+LA: biopsia selectiva de ganglio centinela con linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo

Figura 10. Árbol de decisión del melanoma cutáneo de 1 a 4 mm de Breslow.

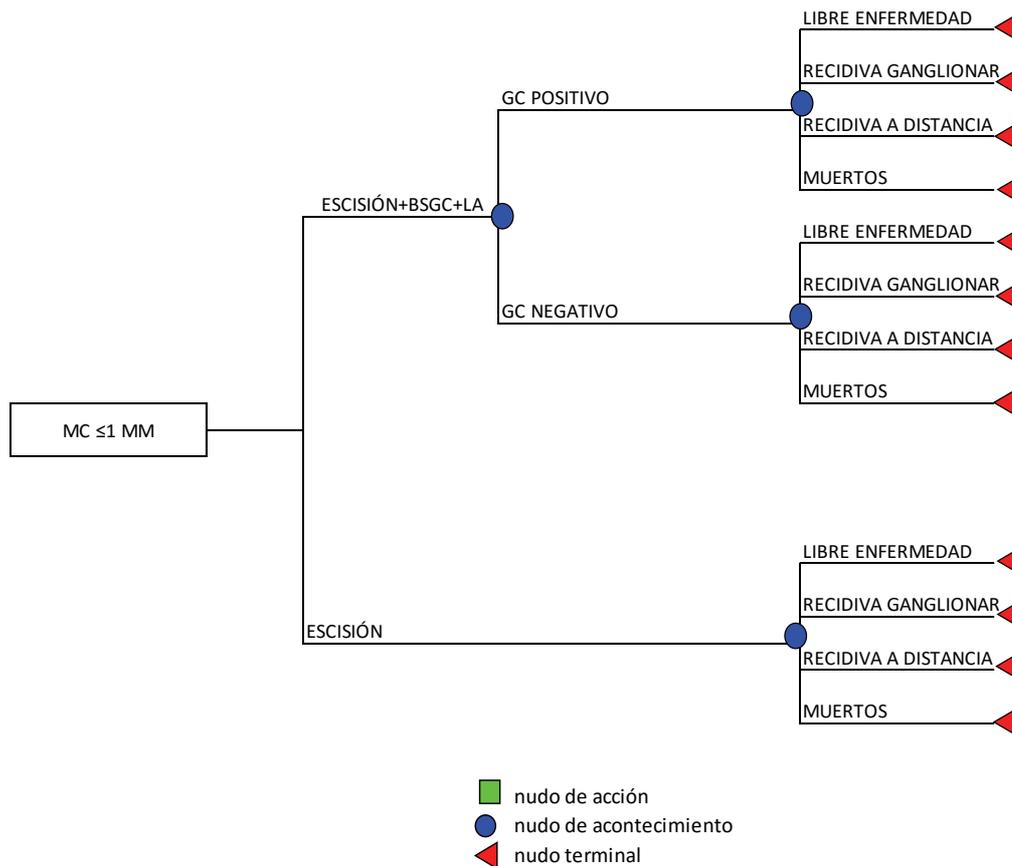


Así como el árbol de decisión de los MC de espesor intermedio presenta las 3 estrategias, como ya se ha mencionado, los de MC grueso y fino no contemplan la estrategia que no completa la linfadenectomía si el resultado del ganglio centinela es positivo por no haberse encontrado estudios que permitieran una extracción de datos de las probabilidades de cada estado de salud. Así, únicamente se comparan dos estrategias, la de la BSGC seguida de LA si el ganglio centinela está afecto y la escisión (en este caso son la estrategia 1 y 2 respectivamente). A continuación se muestran sendos árboles de decisión.



MC: melanoma cutáneo; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía; GC: ganglio centinela; BSGC+LA: biopsia selectiva de ganglio centinela con linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo

Figura 11. Árbol de decisión del melanoma cutáneo mayor a 4 mm de espesor de Breslow.



MC: melanoma cutáneo; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía; GC: ganglio centinela; BSGC+LA: biopsia selectiva de ganglio centinela con linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo

Figura 12. Árbol de decisión del melanoma cutáneo menor o igual a 1 mm de espesor de Breslow.

### 3.6.2. Inputs del modelo

#### 3.6.2.1. Datos clínicos

Tras una revisión exhaustiva de la literatura se extrajeron las probabilidades de cada estado de la mejor evidencia encontrada, en la mayor parte de los casos del ensayo MSLT-1, en los casos en los que no fue posible encontrarla, se detalla la fuente. Se consideró el estado muerte como estado absorbente. Las variables incluidas para cada espesor de Breslow fueron el porcentaje de positividad, la probabilidad de recidiva ganglionar y a distancia y la tasa de mortalidad según cada

estrategia (Tablas 1, 2, 3). No se hizo distinción entre LA inmediata/precoz y tardía y se asumió que tras la recidiva ganglionar se realiza siempre linfadenectomía.

Las tasas incluidas en el estudio fueron a ser posible a 10 años, en cualquier caso, fueron las tasas a mayores años encontradas, con el nivel de la evidencia más alta. Estos datos se convirtieron en probabilidades a 1 año según la siguiente fórmula:  $1 - \exp(-rt)$ , es decir, que se asumió como constante la probabilidad de progresión cada año, aunque se sabe que realmente es mayor los 2 ó 3 primeros años hasta los 5. La tasa de supervivencia libre de enfermedad se obtuvo restando a 1 los otros parámetros de cada estrategia.

Tabla 1. Probabilidades clínicas en melanoma cutáneo de 1 a 4 mm de espesor de Breslow según cada estrategia estudiada.

Probabilidades clínicas				Fuente
	Tasa 1 año <sup>†</sup>	Tasa 5 años <sup>†</sup>	Tasa 10 años	
Positividad GC	0,159			(Morton <i>et al.</i> 2014)
Libre Enfermedad* GC positivo (sin LA)	0,8288	0,2473		
Recidiva Ganglionar** GC positivo (sin LA)	0,0717	0,3106		(Wong <i>et al.</i> 2006)
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC positivo (sin LA)	0,0278	0,1315		Morton
Mortalidad GC positivo** (sin LA)	0,0717	0,3106		Wong
Libre Enfermedad* GC positivo	0,9271	0,6586	0,3690	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> GC positivo	0,005	0,0248	0,0490	Morton
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC positivo	0,0278	0,1315	0,2460	Morton
Mortalidad GC positivo	0,0401	0,1851	0,3360	Morton
Libre Enfermedad* GC negativo	0,9691	0,8492	0,7070	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> GC negativo	0,0046	0,0228	0,0450	Morton
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC negativo	0,0126	0,0614	0,1190	Morton
Mortalidad GC negativo	0,0137	0,0666	0,1290	Morton
Libre Enfermedad* Escisión	0,9511	0,7638	0,5480	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> Escisión	0,0158	0,0765	0,1460	Morton
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> Escisión	0,0118	0,0576	0,1120	Morton
Mortalidad Escisión	0,0213	0,1021	0,1940	Morton

GC: ganglio centinela; LA: linfadenectomía

\*Probabilidades halladas mediante 1-suma del resto de probabilidades.

<sup>^</sup>Probabilidades extraídas del primer lugar de recidiva ganglionar y a distancia. Datos de recidiva al peor diagnóstico.

<sup>†</sup>Probabilidades a 1 y 5 años utilizando la transformación  $1-\exp(-rt)$ . Se utiliza la tasa a 10 años.

\*\* Conversión de tasas a 3 años.

Tabla 2. Probabilidades clínicas en melanoma cutáneo mayor de 4 mm de espesor de Breslow según cada estrategia estudiada.

Probabilidades clínicas				Fuente
	Tasa 1 año <sup>†</sup>	Tasa 5 años <sup>†</sup>	Tasa 10 años	
Positividad GC	0,329			(Morton <i>et al.</i> 2014)
Libre Enfermedad* GC positivo	0,8954	0,5265	0,1580	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> GC positivo	0,0092	0,0452	0,0880	Morton
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC positivo	0,0301	0,1417	0,2630	Morton
Mortalidad GC positivo	0,0653	0,2866	0,4910	Morton
Libre Enfermedad* GC negativo	0,9265	0,6535	0,3540	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> GC negativo	0,0099	0,0485	0,0950	Morton
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC negativo	0,0272	0,1288	0,2410	Morton
Mortalidad GC negativo	0,0364	0,1692	0,3100	Morton
Libre Enfermedad* Escisión	0,9018	0,5433	0,1630	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> Escisión	0,0410	0,1889	0,3420	Morton
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> Escisión	0,0175	0,0845	0,1620	Morton
Mortalidad Escisión	0,0397	0,1833	0,3330	Morton

GC: ganglio centinela; LA: linfadenectomía

\*Probabilidades halladas mediante 1-suma del resto de probabilidades.

<sup>^</sup>Probabilidades extraídas del primer lugar de recidiva ganglionar y a distancia. Datos de recidiva al peor diagnóstico.

<sup>†</sup>Probabilidades a 1 y 5 años utilizando la transformación  $1-\exp(-rt)$ . Se utiliza la tasa a 10 años.

El hecho de que no haya ensayos clínicos en melanomas finos comparando ambas estrategias nos ha obligado a utilizar en la estrategia de escisión los datos de supervivencia global por melanoma en MC de este espesor publicada por la AJCC (Balch, Gershenwald *et al.* 2009), y los datos de recidivas se obtuvieron de un artículo que tenía en cuenta todos los melanomas finos (Kalady, White *et al.* 2003).

Tabla 3. Probabilidades clínicas en melanoma cutáneo menor o igual a 1 mm de espesor de Breslow según cada estrategia estudiada.

Probabilidades clínicas				Fuente
	Tasa 1 año <sup>†</sup>	Tasa 5 años <sup>†</sup>	Tasa 10 años	
Positividad GC	0,992			(Han <i>et al.</i> 2013)
Libre Enfermedad* GC positivo	0,9510	0,7668	0,5606	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> GC positivo	0,0000	0,0000	0,0000	Han
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC positivo	0,0247	0,1175	0,2213	Han
Mortalidad GC positivo	0,0243	0,1157	0,2181	Han
Libre Enfermedad* GC negativo	0,9266	0,6649	0,3973	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> GC negativo	0,0568	0,2535	0,4428	Han
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> GC negativo	0,0089	0,0437	0,0855	Han
Mortalidad GC negativo	0,0077	0,0379	0,0744	Han
Libre Enfermedad* Escisión	0,9847	0,9244	0,8512	
Recidiva Ganglionar <sup>^</sup> Escisión	0,0034	0,0169	0,0335	(Kalady <i>et al.</i> 2003)
Recidiva a Distancia <sup>^</sup> Escisión	0,0036	0,0179	0,0354	Kalady (Balch <i>et al.</i> 2009)
Mortalidad Escisión	0,0083	0,0408	0,0799	

GC: ganglio centinela; LA: linfadenectomía

\*Probabilidades halladas mediante 1-suma del resto de probabilidades.

<sup>^</sup>Probabilidades extraídas del primer lugar de recidiva ganglionar y a distancia. Datos de recidiva al peor diagnóstico.

<sup>†</sup>Probabilidades a 1 y 5 años utilizando la transformación  $1-\exp(-rt)$ . Se utiliza la tasa a 10 años.

Situaciones como eventos adversos relacionados con la técnica de la BSGC y LA (morbilidad asociada en forma de seromas, linfedema, parestesias) se consideraron como resultados intermedios y se obtuvieron de las tasas de complicaciones del MSLT-1. Únicamente se tuvieron en cuenta aquellas relacionadas con el territorio ganglionar intervenido (Tabla 4), sin contar con las de la escisión por ser similar en ambas estrategias (Morton *et al.* 2005), ni las de las recidivas, por no ser objeto de la técnica en estudio. Estas tasas se utilizaron para las estrategias que contemplan la BSGC y la BSGC con la linfadenectomía tras el ganglio centinela positivo.

Tabla 4. Complicaciones de la cirugía en el territorio ganglionar.

Complicaciones en el territorio ganglionar	Tasa	Fuente
Escisión con BSGC	<b>0,101</b>	(Morton <i>et al.</i> 2005)
Escisión con BSGC seguida de LA	<b>0,372</b>	Morton

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía

### 3.6.2.2. Variables de salud

Se calcularon los años de vida ganados, una medida de la diferencia de años de esperanza de vida con o sin una determinada intervención. También se calcularon los años de vida ajustados a la calidad, multiplicando los AVG obtenidos en el modelo por la utilidad de cada uno de los estados de acuerdo con los resultados de los estudios incluidos. Estos valores de utilidad para cada estado se obtuvieron de los estudios que mejor se ajustaron a nuestro planteamiento de modelo (King *et al.* 2011; Verry *et al.* 2012) y miden tanto la vida ganada como la calidad de la misma, que se encuentra entre 0, que es el estado muerte y 1, estado de plena salud. Partiendo de la clasificación en estadios para MC de la AJCC (Tabla 5) sin tener en cuenta los subestadios, se adecuó la tabla de utilidades (Tabla 6). Así en la utilidad del estadio I se contemplaron todos los MC finos siempre y cuando no presentaran el GC positivo, que ya estaríamos hablando de estadio III. En estadio II fueron incluidos los MC de entre 1,01 mm a 4 mm, que teniendo en cuenta los estados de salud serían los pacientes con MC de estos espesores con GC negativo o aquellos que fueran considerados libres de enfermedad. En la utilidad del estadio III se incluyeron pacientes con MC de cualquier espesor con BSGC positiva y aquellos que presentaran recidiva ganglionar. En el estadio IV los que presentaran cualquier espesor y recidiva a distancia. Se tuvo en cuenta la pérdida de salud por las complicaciones de la linfadenectomía con un parámetro que designamos como "desutilidad" (pérdida de utilidad, peso de la incapacidad).

Tabla 5. Resumen simplificado de la clasificación de la AJCC en melanoma cutáneo.

Estadio I: $\leq 1\text{mm}$ , N0
Estadio II: 1,01-4 mm, N0
Estadio III: Cualquier T; N1-3
Estadio IV: Cualquier T, N y M

T: tumor primario; N: ganglios linfáticos; M: metástasis

Tabla 6. Media de las utilidades para todos los diagnósticos de MC, nuevos y establecidos combinados, según el estado de salud de los pacientes con MC (King et al. 2011).

Estadio	Estado de salud	Utilidades (media)
I	U Libre Enfermedad (<1mm)	0,926
II	U Libre Enfermedad y/o BSGC negativo (>1mm)	0,915
III	U BSGC positivo y/o Recidiva Ganglionar	0,72
IV	U Recidiva Distancia	0,58
	U Pérdida Linfadenectomía CON complicaciones (Verry, Lord et al. 2012)	-0,03
	U Muerte	0

U: utilidad; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela

### 3.6.2.3. Variables de costes

Se utilizó el análisis de identificación de costes mediante el modelo económico ABC (Activity Based Costing) para elaborar tablas descriptivas de costes que incluyeran las diferentes actividades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de MC en cada estadio según las guías de práctica clínica.

Los costes fueron obtenidos de publicaciones nacionales oficiales (BON, 2010; Osakidetza 23, 2012; Osakidetza 25, 2012), ajustándolos a euros del año 2015 con una tasa de interés del 3% anual. Del Boletín Oficial de Navarra (BON, 2010), se extraen las tarifas de los procesos hospitalarios de acuerdo a la clasificación de los Grupos Relacionados



de Diagnóstico (GRD) y de los procesos realizados en quirófano de acuerdo a la codificación internacional de procedimientos (CIE-9-MC). Únicamente se citan aquellos datos económicos que no provengan de esta fuente (Almazán-Fernández *et al.* 2009; Osakidetza 23 y 25, 2012), los códigos ATC de codificación europea de sustancias farmacéuticas. Los gastos relacionados con recursos humanos (salarios de los diferentes profesionales) y mantenimiento de instalaciones se incluyeron en cada concepto. Quedan excluidos los gastos externos hospitalarios.

Se analizan los costes de los distintos procesos asistenciales teniéndose en cuenta las recomendaciones de la NCCN, 2015. Se contemplan los costes de las consultas, estudios diagnósticos y complementarios, tratamientos quirúrgicos y sistémicos, en cada estadio de la enfermedad, además de las revisiones hasta los 10 años, cuya frecuencia y estudios requeridos varían dependiendo del estadio de la enfermedad.

Los estados de salud evaluados se corresponden con los diferentes procesos diagnósticos y/o terapéuticos:

1. Fase 1: Escisión de la lesión primaria. Aplicado a todos los pacientes y terapia única para los pacientes en estadio I sin factores de riesgo. Para los pacientes con menor riesgo de recidiva se incluye el procedimiento de escisión según un protocolo de cirugía menor. No se tienen en cuenta los MC in situ.
2. Fase 2: Ampliación de márgenes de resección de la lesión primaria y biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC); estadio II (sin afectación ganglionar clínica).
3. Fase 3: Metástasis ganglionares. Si tras la BSGC el GC es positivo o si existe recidiva ganglionar se procede a la

linfadenectomía (LA) del territorio ganglionar afecto (estadio III). Se completa la terapia a nivel sistémico y/o local.

4. Fase 4: Metástasis a distancia (estadio IV), tanto al diagnóstico como en el momento de la recidiva, el tratamiento es sistémico.

Los costes de la intervención quirúrgica de ampliación de márgenes y BSGC, tanto con linfadenectomía como sin ella, se ponderan teniendo en cuenta el porcentaje de complicaciones en el territorio ganglionar en cada una de ellas (Morton *et al.* 2005), el 37,4% y el 10,1% respectivamente. Para ello se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Precio ponderado} = (\text{tasa complicaciones} \times \text{precio IQ complicaciones} + (1 - \text{tasa complicaciones}) \times \text{precio IQ sin complicaciones}).$$

IQ: intervención quirúrgica

En ambos casos, incrementa el coste un 30% por realizarse más de un procedimiento en el mismo acto quirúrgico (BON, 2010). Asimismo, se ponderan las intervenciones de BSGC teniéndose en cuenta un 17% de drenajes múltiples (Sunbelt Melanoma Trial) (Federico *et al.* 2008), añadiéndose igualmente un suplemento del 30%.

En el estudio de extensión estándar se incluye la analítica y el TC si existe afectación ganglionar. Cuando el GC es negativo no se recomienda el estudio de extensión (NCCN, 2015). En los estadios avanzados se podría incorporar PET-TC y/o RM si el paciente presentara síntomas, pero su uso no está estandarizado, por lo que no se han incluido sus costes, a excepción de la RM cerebral en el estadio IV.

En cuanto a las terapias complementarias, cuando existe afectación ganglionar se ha incluido la RT y el interferón alfa (INF), elaborándose los costes finales con esta última terapia (NCCN, 2015). En el estadio IV se ha incluido como tratamiento la inmunoterapia con anti-CTLA-4 (una dosis/3 semanas; máximo de 4), se tendrá en cuenta para los

cálculos de costes totales por ser el único en monoterapia en régimen preferido con recomendación de categoría 1 en la NCCN. Igualmente se incluyen los costes de otros fármacos (Osakidetza 23, 2012) como la Dacarbazina (2 ciclos de 5 días/21 días) y los inhibidores de BRAF (Vemurafenib; 8 comprimidos/día/3 meses) (Osakidetza 25, 2012) aunque no se incluirán dentro del modelo. En estos pacientes, el tratamiento también puede incluir la RT y la cirugía/radiocirugía dependiendo del tipo y localización de las metástasis, se incluyen en todos los pacientes los costes de la RT.

El seguimiento varía dependiendo del estadio (NCCN, 2015), en el I, durante el primer año, el dermatólogo realiza dos consultas de seguimiento, determinación de LDH, ecografía de dos territorios (ganglionar y abdomino-pélvico) y una radiografía de tórax (Tabla 7). En la BSGC negativa no se recomendó estudio de extensión. En los demás estadios se añaden otros estudios complementarios, variando su temporalidad dependiendo del año de seguimiento, de los síntomas del paciente o de su riesgo. Como ya se ha mencionado, se hace una simplificación de la casuística no considerándose los subestadios. En los casos en los que la recomendación es de TC y/o PET-TC se contempla el coste del TC. Para los cálculos se incluyen los costes que proporcionan un mayor control de la enfermedad.

Por último, se calculan los costes totales para cada estadio al diagnóstico sumando los costes de las diferentes actividades diagnóstico-terapéuticas y de las revisiones durante 10 años.

Tabla 7. Seguimiento de los pacientes diagnosticados de MC dependiendo del estadio (NCCN, 2015).

Revisiones y estudios complementarios dependiendo del estadio			
Estadio/Pruebas	1º-2º año	3º-5º año	años sucesivos
<b>Estadio I</b>			
Anamnesis y EF	6-12 meses	6-12 meses	Anual
LDH+Ecografía+Rx*	Anual	No	No
<b>Estadio II-IV</b>			
Anamnesis y EF	3-6 meses	3-6-12 meses	Anual
LDH+Ecografía*+Rx	3-12 meses	Anual	No
TC†	3-12 meses	3-12 meses	No
RM†	Anual	Anual	No

EF: exploración física; LDH: lactato deshidrogenasa; RM: resonancia magnética; Rx: Radiografía; TC: tomografía computarizada

\*Opcional, dependiendo de síntomas.

† TC y RM recomendación 2A NCCN 2.2015 (NCCN, 2015). TC y/o PET-TC. Entre 4 meses y 1 año, según el riesgo de cada paciente. No rutinario tras 5 años.

Los costes totales del proceso de diagnóstico y escisión de la lesión primaria son de 2.591€ (Tabla 8).

Tabla 8. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su primera fase: escisión de la lesión primaria.

Fase 1: Escisión Melanoma	Costes (€)	Código CIE-9
Primera consulta	255,04	1.4.4
Pruebas complementarias (Hg, BQ y Coag)	226,93	7.1.13, 7.1.15
Biopsia escisional cutánea (cirugía mayor ambulatoria)	1.773,52	86.11
Análisis histológico	179,12	3.2.3
Consulta de resultado (sucesiva)	156,50	1.4.2
<b>Total</b>	<b>2.591,11</b>	

BQ (bioquímica); Coag (coagulación); Hg (hemograma)

Cuando el MC es mayor de 1 mm se incluye la cirugía de ampliación de los márgenes del melanoma primario y la BSGC (Tabla 9).

Tabla 9. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su segunda fase: BSGC con ganglio centinela negativo

<b>Fase 2: BSGC; GC negativo</b>	<b>Costes (€)</b>	<b>Código CIE-9</b>
Interconsulta anestesia	188,70	1.4.7
Estudio preanestésico (Rx, ECG, Analítica)	326,66	7.1.13, 7.1.15, 3.28.1, 3.22.15
Estudio Medicina Nuclear	293,92	3.14.8
Intervención Ampliación bordes+BSGC*	5.712,76	40.11
Análisis histológico	298,54	3.2.5
Consulta de resultado (sucesiva)	156,50	1.4.2
<b>Total</b>	<b>6.977,08</b>	

BSGC (biopsia selectiva de ganglio centinela); ECG (electrocardiograma); Rx (radiografía simple)

\* Precio ponderado (tasa complicaciones x precio IQ complicaciones + (1-tasa complicaciones) x precio IQ sin complicaciones) de la intervención con y sin complicaciones teniendo en cuenta 10,1% de complicaciones (Morton *et al.* 2005). Se añade un 30% más al coste por realizarse 2 procedimientos en un acto quirúrgico (BON, 2010). Se tienen en cuenta el 17% de los drenajes múltiples (Federico *et al.* 2008), añadiendo a éstos otro 30% al coste (BON, 2010).

Si el ganglio centinela es negativo, el coste total para un paciente es de 6.977€. Si los pacientes presentan GC positivo, se añaden otros costes incluyendo un tratamiento de inducción con INF (5 días/4 semanas), siendo el coste total de 23.823€ (Tabla 10). Si se tuviera en cuenta la radioterapia (RT) como terapia adyuvante, los costes serían 14.454€.

Tabla 10. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su tercera fase: metástasis ganglionares.

Fase 3: BSGC; GC positivo	Costes (€)	Código CIE-9/GRD/ATC	Fase 3: Recidiva ganglionar	Costes (€)	Código CIE-9/GRD/ATC
Interconsulta					
anestesia	188,70	1.4.7	Eco-PAAF	495,47	3.22.13
Estudio preanestésico (Rx, ECG, Analítica)	326,66	7.1.13, 7.1.15, 3.28.1, 3.22.15	Análisis histológico	179,12	3.2.3
Estudio Medicina Nuclear	293,92	3.14.8	Interconsulta anestesia	188,70	1.4.7
Intervención Ampliación bordes + BSGC y LA*	8.244,17	40.54	Estudio preanestésico (Rx, ECG, Analítica)	326,66	7.1.13, 7.1.15, 3.28.1†, 3.22.15
Análisis histológico	298,54	3.2.5	Intervención (LA) †	4.902,57	40.54
Estudio de extensión** (Hg, Bq, TC)	661,11	3.26.1,3.26.2, 7.1.15, 7.1.13	Análisis histológico	298,54	3.2.5
Consulta de resultado (sucesiva)	156,50	1.4.2	Estudio de extensión (TC, Hg, Bq)	661,11	3.26.1,3.26.2, 7.1.15, 7.1.13
Consulta de Oncología	255,04	1.4.4	Consulta de resultado (sucesiva)	156,50	1.4.2
Consulta de revisión de Oncología (sucesiva)	156,50	1.4.2	Consulta de Oncología	255,04	1.4.4
			Consulta de revisión de Oncología (sucesiva)	156,50	1.4.2
<b>Total sin tratamiento adyuvante</b>	<b>10.581,14</b>			<b>7.620,21</b>	
Tratamiento con INF (5 días x 4 semanas) ††	4.809,67	ATC L03AB05	Tratamiento con INF (5 días x 4 semanas) ††	4.809,67	ATC L03AB05
Hospital de día de Oncología (5 días x 4 semanas)	8.432,33	1.3.5	Hospital de día de Oncología (5 días x 4 semanas)	8.432,33	1.3.5
<b>Total con tratamiento con INF</b>	<b>23.823,14</b>			<b>20.862,21</b>	
Radioterapia ††	3.872,52	GRD 409 M	Radioterapia ††	3.872,52	GRD 409 M
<b>Total con tratamiento con RT</b>	<b>14.453,66</b>			<b>11.492,73</b>	

Bq (bioquímica); ECG (electrocardiograma); Eco-PAAF (ecografía con punción aspiración con aguja fina); Hg (hemograma); INF (interferón alfa); Rx (radiografía simple); RT (radioterapia); TC (tomografía computarizada)

\* Precio ponderado (tasa complicaciones x precio IQ complicaciones + (1-tasa complicaciones) x precio IQ sin complicaciones) de la intervención con y sin complicaciones teniendo en cuenta 37,4% de complicaciones (Morton *et al.* 2005). Se añade un 60% más al coste por realizarse 3 procedimientos en un acto quirúrgico (BON, 2010). Se tienen en cuenta el 17% de los drenajes múltiples (Federico *et al.* 2008), añadiendo a éstos otro 30% al coste (BON, 2010).

\*\*Estudio de extensión incluye TC, PET o RM dependiendo de si hay síntomas. No estandarizado, se incluye TC. En BSGC negativa no se recomienda estudio de extensión (NCCN, 2015).

†Precio ponderado (tasa complicaciones x precio IQ complicaciones + (1-tasa complicaciones) x precio IQ sin complicaciones) de la intervención con y sin complicaciones teniendo en cuenta 37,4% de complicaciones (Morton *et al.* 2005).

††Tratamiento adyuvante INF o RT.

En el caso de recidiva ganglionar los costes son similares a los anteriores, 20.862€ si la adyuvancia es con INF, y de 11.493€ con RT (Tabla 10). Un paciente en este estado de salud tiene un gasto máximo de 30.430€ sin contar el seguimiento, asumiendo que el GC fuera negativo en un principio.

Si un paciente presenta metástasis a distancia al diagnóstico, sus costes son los de la escisión de la lesión primaria sumados a los del estadio IV, lo que supone unos costes de 84.764€, 36.357€ y 10.517€ dependiendo de la farmacoterapia utilizada (Tabla 11).

Tabla 11. Costes de los procesos diagnóstico-terapéuticos en el MC en su cuarta fase: metástasis a distancia

<b>Fase 4: Metástasis a distancia</b>	<b>Costes (€)</b>	<b>Código CIE-9/GRD/ATC</b>
Consulta de Oncología	255,04	1.4.4
Determinación LDH	23,88	7.1.15
TC con contraste*	458,09	3.26.1 y 3.26.2
RM con contraste	537,38	3.24.2
Biopsia guiada por TC	698,69	3.22.4
Análisis histológico	179,12	3.2.3
RT y/o cirugía**	3.872,52	GRD 409 M
Consulta de revisión de Oncología (sucesiva)	156,50	1.4.2
<b>Total sin tratamiento farmacológico</b>	<b>6.181,22</b>	
Tratamiento con Ipilimumab (4 ciclos)	74.305,44	ATC L01XC11
Hospital de día de Oncología (4 días=4 ciclos)	1.686,47	1.3.5
<b>Total con tratamiento Ipilimumab</b>	<b>82.173,13</b>	
PCR (BRAF/V600E)	119,43	3.2.7
Tratamiento Vemurafenib	27465,64	ATC L01XE15
<b>Total con tratamiento Vemurafenib</b>	<b>33.766,29</b>	
Tratamiento Dacarbazina	63,7	ATC L01AX04
Hospital de día de Oncología (5 días;2 ciclos)	1680,9	1.3.5
<b>Total con tratamiento Dacarbazina</b>	<b>7.925,82</b>	

LDH (lactato deshidrogenasa); RM (resonancia magnética); RT (radioterapia); TC (tomografía computarizada)

\* TC y/o PET-TC.

\*\*Radioterapia y/o cirugía dependiendo de la localización de metástasis. Varían los costes. Se contemplan para todos los pacientes los costes de RT.

Si se tratara de una recidiva a distancia, habría que añadir los costes de la intervención de la BSGC bien con GC negativo o positivo, pudiendo ascender a un total de 91.741€ y 108.587€ respectivamente. Se considera 0 el coste de la muerte.

Los costes del seguimiento de cada paciente dependiendo de su estadio, incluyendo todas las pruebas complementarias necesarias (Tabla 12), así como los costes anuales totales por estadios (Morton *et al.* 2005) y a diferentes horizontes temporales se detallan en la Tabla 13 (costes máximos al diagnóstico), de esta manera se pueden calcular los costes de cualquier paciente.

Tabla 12. Costes de las revisiones y de los estudios complementarios.

<b>Revisiones y estudios complementarios</b>	<b>Coste* (€)</b>	<b>Código CIE-9</b>
Consulta sucesiva	156,5	1.4.2
Radiografía	23,86	3.22.15
LDH	23,88	7.1.15
TC con contraste	458,09	3.26.1, 3.26.2
RM con contraste	537,38	3.24.2
Ecografía abdominopélvica	75,87	3.22.7
LDH+RX	47,74	7.1.15, 3.22.15
PET-TC (BOCM, 2013)	1391,13	

\*Fuente precios: BON, 2010. 71/2010, de 11 de junio. Precios a 2015. Se aplica una tasa de interés de 3% anual.



Tabla 13. Costes por estadios y por años de seguimiento.

Costes seguimiento anual* ( 1º-2º años)						
	Anamnesis y			TC	RM	TOTAL
	EF	LDH+Rx	Ecografía	contraste†	contraste†	
Estadio I	313	47,74	75,87	0	0	436,61
Estadio II-IV	626	95,48	151,74	916,18	1074,76	2.864,16

Costes anuales (3º-5º año)						
	Anamnesis y			TC	RM	TOTAL
	EF	LDH+Rx	Ecografía	contraste†	contraste†	
Estadio I	156,5	-	0	0	0	156,5
Estadio II-IV	313	47,74	75,87	458,09	537,38	1.432,08

Costes anuales (6º-10º)						
	Anamnesis y			TC	RM	TOTAL
	EF	LDH+Rx	Ecografía	contraste†	contraste†	
Estadio I-IV	157	0	0	0	0	157

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; N0-N1: Sin/con afectación ganglionar; M1: con metástasis a distancia

\* Fuente precios: BON, 2010. 71/2010, de 11 de junio. Precios a 2015. Se aplica una tasa de interés de 3% anual.

† TC y RM recomendación 2A NCCN 2.2015. TC y/o PET-TC. Entre 4 meses y 1 año, según el riesgo de cada paciente.

Para calcular los gastos totales de un paciente con MC de espesor mayor a 1mm en los 8 años posteriores al diagnóstico, se suman los costes de la escisión de la lesión primaria (fase 1) y los de la fase 2, si tenemos en cuenta lo más probable, que el GC sea negativo (tasa de positividad del 15,9%) (Morton *et al.* 2014). Si además el paciente presenta a los 3 años una recidiva ganglionar (las recidivas son más probables los 2-3 primeros años) (Morton *et al.* 2009), se añaden los costes de la fase 3, además del seguimiento de todos los 2 primeros años del estadio II y los 6 años del estadio III, lo cual asciende a 44.750€. En caso de que la recidiva fuera a distancia, los costes serían de 106.061€.

Por último se elaboró una tabla resumen de los costes de los estados de salud y estrategias, así como el coste de las revisiones con

sus pruebas complementarias dependiendo del año y del estadio que serán los que se incluyan definitivamente en el modelo (Tabla 14).

Tabla 14. Resumen de costes del MC en euros al año 2015.

Procedimientos clínicos/Estadios dx	I	II	III	IV
Escisión lesión primaria	2.591,11	2.591,11	2.591,11	2.591,11
Ampliación márgenes y BSGC (N0)	-	6.977,08	-	-
BSGC, linfadenectomía y adyuvancia (N1)	-	-	23.823,14	-
Tratamiento sistémico (M1)	-	-	-	82.173,13
Seguimiento primer año	436,61	2.864,16	2.864,16	2.864,16
<b>TOTAL costes primer año</b>	<b>3.027,72</b>	<b>12.432,35</b>	<b>29.278,41</b>	<b>87.628,40</b>
Seguimiento 2 años	873,22	5.728,32	5.728,32	5.728,32
<b>TOTAL costes 2 años</b>	<b>3.464,33</b>	<b>15.296,51</b>	<b>32.142,57</b>	<b>90.492,56</b>
Seguimiento 3-5 años	1.342,72	10.024,56	10.024,56	10.024,56
<b>TOTAL costes 5 años</b>	<b>3.933,83</b>	<b>19.592,75</b>	<b>36.438,81</b>	<b>94.788,80</b>
Seguimiento 6-10 años	2.125,22	10.807,06	10.807,06	10.807,06
<b>TOTAL costes 10 años</b>	<b>4.716,33</b>	<b>20.375,25</b>	<b>37.221,31</b>	<b>95.571,30</b>

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; N0-N1: Sin/con afectación ganglionar; M1: con metástasis a distancia

#### 3.6.2.4. Variables finales del modelo

Las variables finales del modelo incluyen las variables finales de los diferentes estados de salud del MC anteriormente descritos, libre de enfermedad, recidiva ganglionar, recidiva a distancia y muerte, en AVG y AVAC a 1, 5 y 10 años.

Se calcularon los AVG, que se corresponden con los pacientes que de forma simulada se situarían en cada estado de salud. Es por eso que se calcularon los AVG del grupo de muertos porque se corresponde con el número de pacientes que se encontrarían en ese estado, y así se utiliza en las fórmulas de costes.

Para calcular los AVAC se tuvieron en cuenta las utilidades para cada estadio y se sumó la "desutilidad" que aportan las complicaciones.

Asimismo se calcularon los precios finales teniendo en cuenta los costes de cada estrategia en los diferentes intervalos temporales. Así, para calcular el coste a los 5 años de una población simulada de pacientes con MC de grosor intermedio del grupo de la estrategia escisión, hubo que sumar los costes de la escisión más el coste del seguimiento del estadio II-IV el primer año de todos los pacientes, más el coste a dos años (sin tener en cuenta los muertos en ese período), más 3 veces el coste del estadio en años sucesivos (restando los muertos), además del coste de la recidiva ganglionar de los pacientes que a esos años estén en esa situación, los de las recidivas a distancia y el coste de la muerte, aunque se haya considerado 0.

La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$c_{\text{escisión}} \times N(10000) + c_{\text{EstII-IV}}(1^{\circ}\text{año}) \times N + c_{\text{EstII-IV}}(2^{\circ}\text{año}) \times (N - \text{AVGM}1^{\circ}\text{año}) + 3 \times c_{\text{EstII-IV}}(\text{años\_sucesivos}) \times (N - \text{AVGM}5\text{años}) + c_{\text{RG}} * \text{AVGRG}5\text{años} + c_{\text{RD}} * \text{AVGRS}5\text{años} + c_{\text{M}} * \text{AVGM}5\text{años}$$

$c$ =costes;  $N$ =población simulada de 10000 pacientes;  $c_{\text{EstII-IV}}$ =costes seguimiento de pacientes en estadio II-IV;  $\text{AVGM}$ =años de vida ganados muertos (equivaldría a los pacientes que se encontrarían en ese estado);  $\text{RG}$ =recidiva ganglionar;  $\text{RD}$ =recidiva a distancia

En la estrategia 2, para el mismo grupo de pacientes de MC de grosor intermedio y un horizonte temporal de 5 años, se sumó todo lo anterior pero de cada uno de los brazos del esquema, es decir, tanto los costes de la escisión más el de BSGC ganglio positivo con todas sus ramas como los de la escisión con BSGC si el ganglio es negativo.

La fórmula en este caso fue la siguiente:

$$c_{\text{escisión}} \times N + c_{\text{GCpositivo}} \times p_{\text{BSGCpositivo}} + c_{\text{EstII-IV}}(1^{\circ}\text{año}) \times p_{\text{GCpositivo}} + c_{\text{EstII-IV}}(2^{\circ}\text{año}) \times (p_{\text{GCpositivo}} - \text{AVGM}+1^{\circ}\text{año}) + 3 \times c_{\text{EstII-IV}}(\text{años\_sucesivos}) \times (p_{\text{GCpositivo}} -$$

$$AVGM+5años)+_cRG*AVGRG+5años+_cRD*AVGRS+5años+_cM*AVGM+5años+_cGCnegativoxpBSGCnegativo+_cEstII-IV(1^o año)xpGCnegativo+_cEstII-IV(2^o año)x(pGCnegativo-AVGM-1^o año)+3x_cEstII-IV(años\_sucesivos)x(pGCnegativo-AVGM-5 años)+_cRG*AVGRG-5años+_cRD*AVGRS-5años+_cM*AVGM-5 años$$

c=costes; N=población simulada de 10000 pacientes;  $_cEstII-IV$ =costes seguimiento de pacientes en estadio II-IV;  $AVGM+/AVGM-$ =años de vida ganados muertos (equivaldría a los pacientes que se encontrarían en ese estado, de pacientes con GC positivo y negativo);  $RG+/RG-$ =recidiva ganglionar;  $RD+/RD-$ =recidiva a distancia en los pacientes con GC positivo y negativo.

Así se realizó para cada estrategia, en cada espesor y para cada horizonte temporal, un año, 5 y 10 años. En los melanomas de espesor fino, la fórmula se complicó en ambas estrategias estudiadas porque los costes del estadio I tanto a 1 año, como a 2 y los sucesivos son diferentes al resto de estadios.

Se calcularon para todas las estrategias los índices de efectividad (CER) en euros/AVG y euros/AVAC así como la relación coste-efectividad incremental (ICER), que nos informa del coste extra por unidad de beneficio adicional conseguido. En nuestro caso de la estrategia 1, escisión con BSGC y LA, comparada con la estrategia 2, escisión, para los melanomas de espesor grueso y fino. Este índice se calculó según la siguiente fórmula:

$$ICER = \frac{\text{Coste total estrategia 1} - \text{Coste total estrategia 2}}{\text{Efectividad estrategia 1} - \text{Efectividad estrategia 2}}$$

Y en los melanomas de espesor intermedio, se halló este índice para la misma comparación, aunque en este caso la comparación fue 2 vs 3 y para las de las estrategias 1 vs 3 y 1 vs 2.

Como representación gráfica de los resultados, se construyeron los mapas coste-efectividad para cada comparación de estrategias. Se trata de gráficos donde se representa en el eje horizontal la diferencia de efectividad entre la intervención de interés y la alternativa de referencia (en este caso la escisión) y en el vertical la diferencia de costes entre ellas. Se analizaron los resultados en función del cuadrante en el que se encuentre cada estrategia. Así, en el cuadrante I se sitúan las intervenciones más costosas y más efectivas, donde se decidió según el umbral del coste máximo descrito en la literatura que se debe aceptar por unidad de efectividad. En el cuadrante II están las estrategias alternativas más efectivas y más baratas, donde dominaría claramente la estrategia de interés, es decir, la BSGC frente a la escisión. En el III se sitúan las intervenciones menos costosas pero menos efectivas también y en el IV las menos efectivas y más costosas, en la que dominaría claramente la intervención de referencia frente a su alternativa.

#### ***3.6.2.5. Análisis de sensibilidad***

Se evaluó la variabilidad de la relación coste-efectividad para comprobar el grado de estabilidad de los resultados y hasta qué punto podían verse afectados cuando se modificasen según los rangos descritos en la literatura y/o los provenientes de nuestra revisión sistemática y /o metaanálisis. No se realizó análisis de sensibilidad en el caso de que el índice coste-efectividad fuera negativo.

Las variables que se utilizaron para el análisis de sensibilidad determinístico univariable fueron: el porcentaje de positividad, que se obtuvo del rango de la revisión sistemática; la tasa de mortalidad de cada una de las estrategias para los diferentes espesores de Breslow, cuyos rangos se obtienen de nuestro metaanálisis; la tasa de descuento, ya que para el cálculo de los costes finales no se utilizó; la realización de PET en el seguimiento, dado que se ha contemplado

únicamente el TC como prueba estándar de seguimiento; y el rango de utilidades obtenido de la literatura (King *et al.* 2011).

Asimismo se realizó un análisis de sensibilidad multivariable, considerando dos variables al mismo tiempo, para ver el efecto conjunto en el resultado final, es decir en el ICER. Se utilizaron de forma conjunta las variables que más mejoraban el resultado tras el análisis de sensibilidad univariable.

## ***4. Resultados***

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda sistemática

#### 4.1.1. Global

En la búsqueda de Medline se obtuvieron 1.082 referencias, que tras aplicar los filtros de idioma y disponibilidad del resumen quedaron en un total de 851 artículos. En la de WoK se obtuvieron 1.802 referencias antes de aplicar los filtros quedándose al final para su inclusión 844 artículos. Por último, en la búsqueda de Scopus se obtuvieron 3.107, para quedarnos definitivamente con 2.306 referencias.

Se enviaron las búsquedas al gestor bibliográfico donde tras procederse a la eliminación de los duplicados, obtuvimos el resultado final de artículos a revisar, que fueron 2.606 (Figura 13).

En una primera lectura de los títulos fueron aceptados 1.249 y rechazados 1.357 artículos por los siguientes motivos:

- Casos clínicos: 90
- Opiniones/editoriales/consensos: 40
- Técnicas anatomopatológicas, genéticas, bioquímicas: 181
- Subtipos de melanomas (desmoplásico, mucoso, nevus Spitz), melanoma metastásico: 140
- Aspectos relacionados con las técnicas de detección no convencionales, no motivo de estudio, estudios y guías iniciales, descriptivos de la técnica: 68
- Ganglio centinela en otras neoplasias: 244
- Duplicados: 47
- Factores pronósticos melanoma: 32
- Menores de 18 años: 36



- Sin resumen disponible: 114
- Otros motivos: 365

Los otros motivos incluyen: historia natural del melanoma, diagnóstico de la lesión primaria, aspectos terapéuticos (radioterapia, injerto, cirugía, terapias sistémicas), estudios de extensión (PET, TC, RM), estudios experimentales, pre-clínicos, en animales y artículos epidemiológicos, entre otros.

Tras la lectura de los resúmenes, de los 1.249 artículos se excluyen 1.052. En este caso se excluyeron:

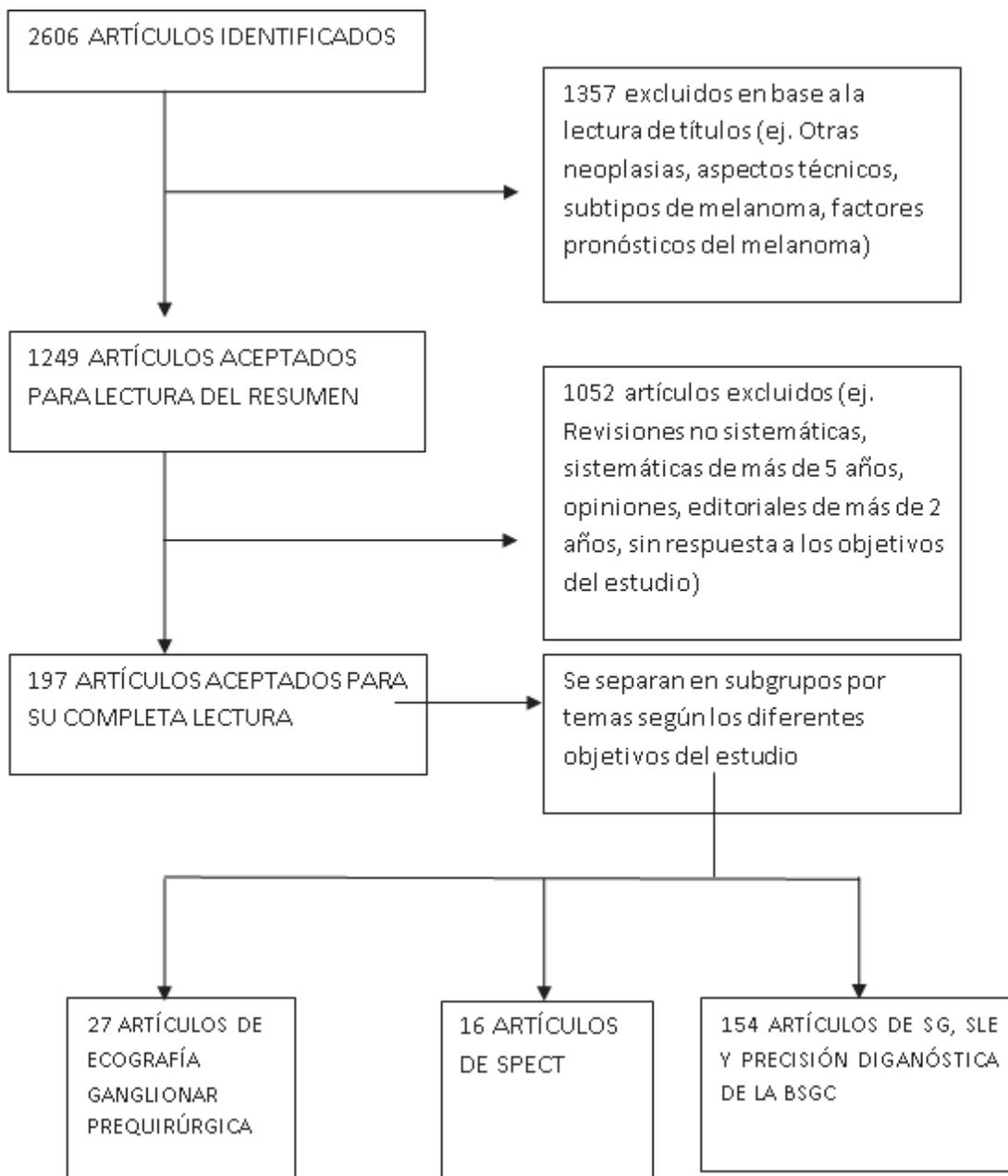
- Casos clínicos: 27
- Opiniones/editoriales/consensos: 55
- Técnicas anatomopatológicas, genéticas, bioquímicas: 138
- Subtipos de melanomas (desmoplásico, mucoso, nevus Spitz), melanoma metastásico: 8
- Aspectos relacionados con las técnicas de detección no convencionales, no motivo de estudio, estudios y guías iniciales, descriptivos de la técnica: 167
- Ganglio centinela en otras neoplasias: 23
- Duplicados: 17
- Factores pronósticos melanoma: 28
- Menores de 18 años: 2
- Sin resumen disponible: 29
- Revisiones sistemáticas de más de 5 años o puestas al día y revisiones no sistemáticas: 96
- Artículos que no presentan ningún resultado de los objetivos del trabajo: 135
- Series retrospectivas de más de 10 años y series descriptivas: 126
- Otros motivos: 201

Por lo tanto se aceptan para su lectura completa 197 artículos. Los cuales se reparten en subgrupos de acuerdo a los objetivos del estudio:

- Precisión diagnóstica de BSGC en melanoma, supervivencia global y libre de enfermedad: 154 artículos
- Ecografía ganglionar: 27 artículos
- SPECT: 16 artículos

Se procede a la lectura de los artículos completos para su inclusión en diferentes metaanálisis. Se elaboran en primera instancia los metaanálisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad teniendo en cuenta los datos de las diferentes estrategias en cada uno de los grupos de espesor de Breslow.

Por otro lado, se llevan a cabo los metaanálisis de la precisión de la BSGC, teniendo en cuenta los diferentes espesores de Breslow, y las pruebas que pueden influir en la precisión diagnóstica de la misma (ecografía preoperatoria y SPECT).



BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; SPECT: single photon emission computed tomography; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

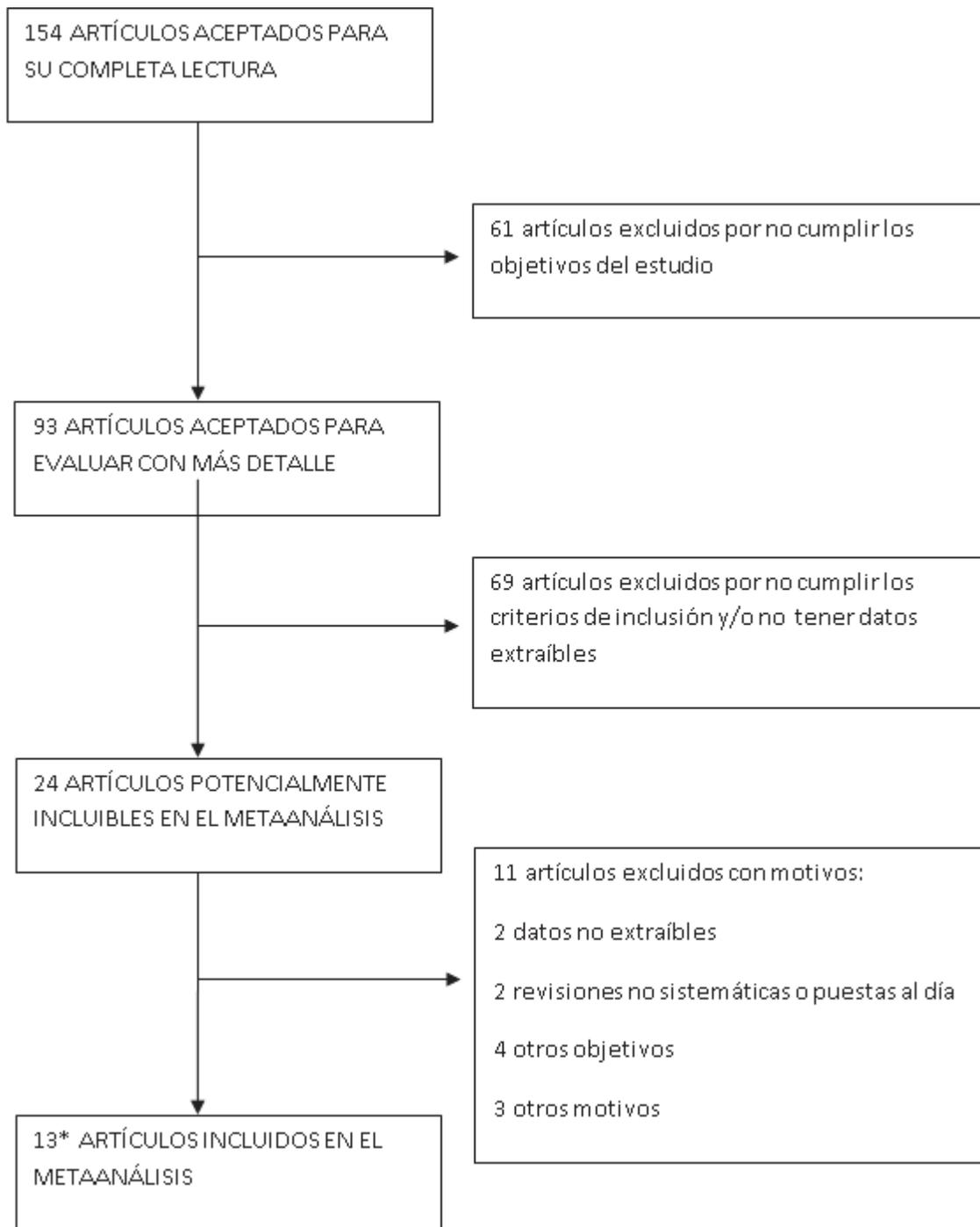
Figura 13. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios.

## 4.1.2. Específica

### 4.1.2.1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC, precisión diagnóstica de la BSGC

En este bloque de artículos se aceptan para su lectura completa 154 artículos (Figura 14). Tras esta primera lectura se excluyen 61 artículos por no cumplir los objetivos del estudio, en tanto que 93 artículos son aceptados para su evaluación con mayor detalle. De estos 93 artículos, 69 son excluidos o bien por no cumplir los criterios de inclusión, o bien por no tener datos extraíbles, o ambos motivos.

Tras esta exclusión, 24 artículos son potencialmente incluibles en el metaanálisis. Se excluyen 11 artículos por varios motivos; 2 por tratarse de revisiones no sistemáticas, 4 por tener otros objetivos, 2 por la imposibilidad de extracción de los datos necesarios y 3 por otros motivos. En última instancia 13 artículos son aceptados para formar parte del metaanálisis. De ellos 8 artículos se incluyen en el metaanálisis de precisión de la BSGC.



\*8 de ellos se incluyen en el estudio de precisión diagnóstica de la BSGC.

Figura 14. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y precisión diagnóstica de BSGC.

#### 4.1.2.2. Ecografía ganglionar prequirúrgica

De la estrategia global de búsqueda, se aceptaban para su completa lectura 197 artículos de los cuales 27 abordaban el tema de la ecografía ganglionar prequirúrgica (Figura 15). Tras esta lectura son excluidos 20 artículos; 5 por estar incluidos en una serie posterior, 5 porque la técnica en estudio no se aplicaba sistemáticamente o por no incluir a todos los pacientes, sino sólo a los que presentaban GC positivo, 6 por tratarse de actualizaciones del tema o revisiones no sistemáticas, 2 por no cumplir los criterios de los objetivos y 2 por no ser posible la extracción de los datos necesarios. Por lo tanto, 7 artículos son aceptados para formar parte del metaanálisis. No se localizaron artículos que analizaran la precisión de la ecografía pre-quirúrgica diferenciando por espesor de Breslow del MC.

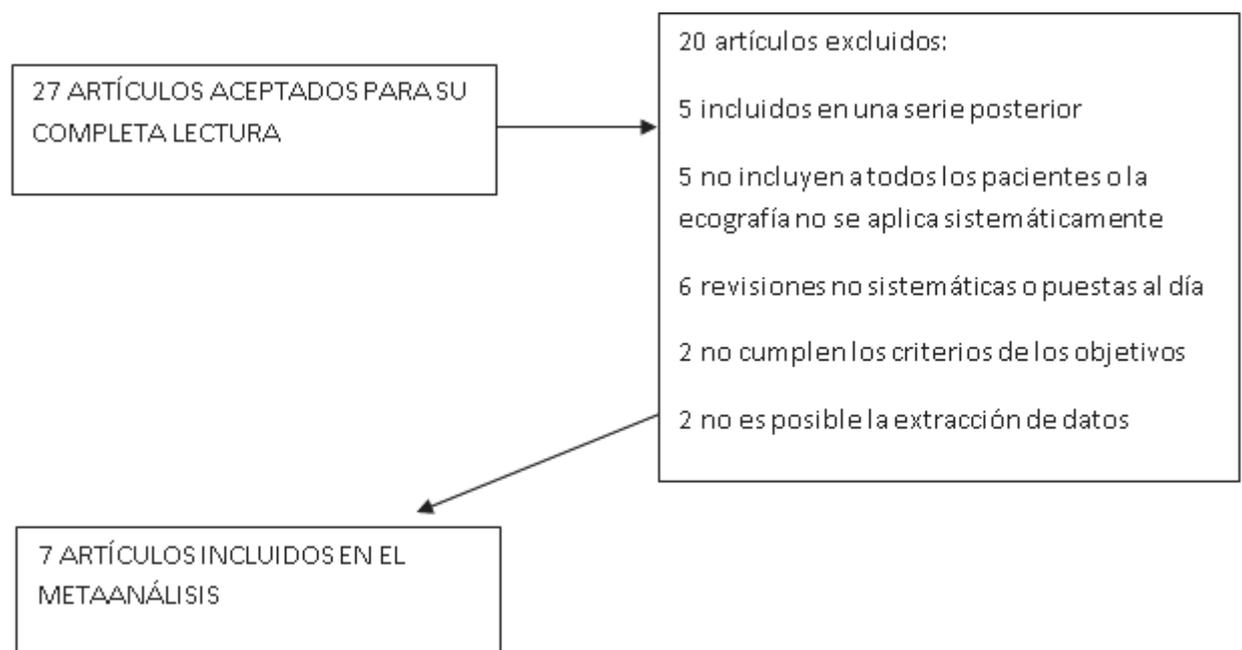


Figura 15. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios de ecografía ganglionar prequirúrgica en MC.

#### 4.1.2.3. SPECT/SPECT-TC localizador de GC

De los artículos aceptados para su lectura completa 16 se referían a la técnica SPECT/SPECT-TC (Figura 16). Tras esta lectura se excluyen 15

artículos; 4 por tratarse de revisiones no sistemáticas, 4 por tener otros objetivos, 3 por la imposibilidad de extracción de los datos necesarios para elaborar la tabla 2x2 y 4 por otros motivos. Al final se acepta un único artículo. Por lo tanto no es posible elaborar un metaanálisis de este apartado. Los artículos no analizaban de forma independiente cada espesor de Breslow.

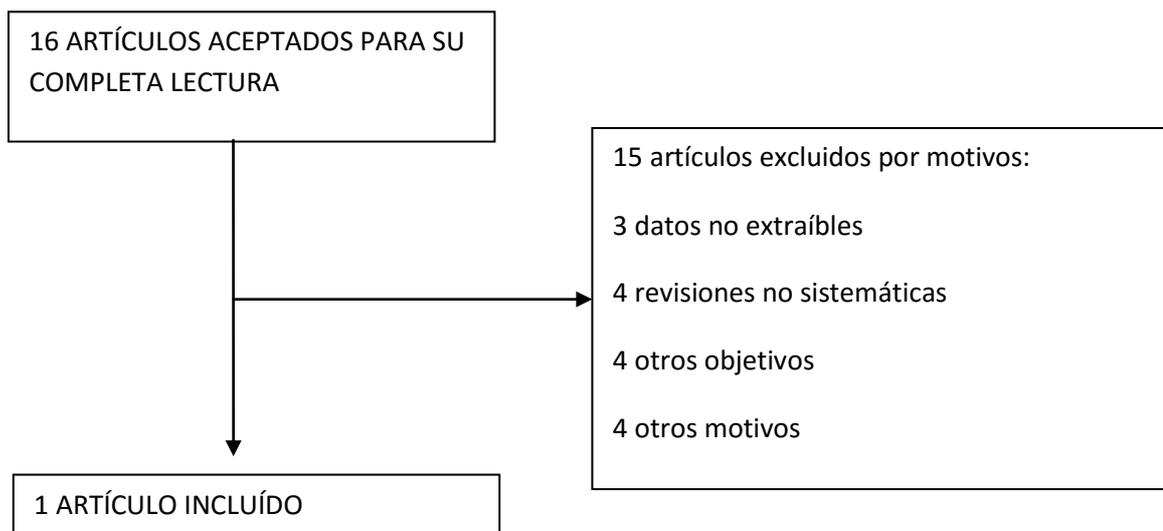


Figura 16. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de estudios de SPECT/SPECT-TC.

## 4.2. Valoración de la calidad

### 4.2.1. Supervivencia global y libre de enfermedad del MC. Precisión diagnóstica de la BSGC

Se aplicó a todos los artículos la guía de comprobación de estudios sobre pruebas diagnósticas (Whiting *et al.* 2011) (QUADAS-2) y los niveles de evidencia SIGN (Harbour *et al.* 2001), aceptándose en primer lugar aquellos con muy poco riesgo de sesgo. En ningún caso se aceptan aquellos artículos que presentaran alto riesgo de sesgo cuyo nivel de evidencia fuera inferior a 2+, es decir, bajo-moderado riesgo de sesgo. En los apartados de MC de espesor fino y GC positivo sin LA la calidad de los

artículos es inferior al no existir estudios prospectivos, lo cual nos llevará a un grado de recomendación inferior (Tablas 15, 20, 22).

De los artículos de ensayos clínicos finalmente aceptados, los del ensayo Sunbelt (Scoggins *et al.* 2010; Scoggins *et al.* 2009) no se evalúan con la lista de comprobación para ensayos clínicos CONSORT, puesto que el artículo de melanoma grueso incluye pacientes no aleatorizados de fuera del ensayo y el otro artículo, analiza únicamente unos pacientes concretos de un brazo del ensayo, por lo que no se estudia el ensayo sino los citados artículos. Se evalúa así con la misma lista de comprobación QUADAS-2. Sin embargo, los artículos de Morton, al tratarse del ensayo MSLT-1, se evalúan tanto con la lista CONSORT como con la QUADAS-2, por homogeneidad con los otros estudios y por ser factible al tratarse de la evaluación de una prueba diagnóstica (Morton *et al.* 2006; Morton *et al.* 2014).

Los dos metaanálisis incluidos se evalúan con la lista de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA y, por homogeneidad de criterio de evaluación de calidad y tratarse de estudios de una prueba diagnóstica, también con la lista de comprobación QUADAS-2.

#### 4.2.2. Ecografía ganglionar preoperatoria

En la evaluación de la calidad de los estudios, según QUADAS-2, se observó que, bajo riesgo de sesgo y que no planteaban dudas de aplicabilidad, presentaban 4 de los artículos (Marone *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2003; Sanki *et al.* 2009; van Rijk *et al.* 2006). Los otros 3 artículos (Chai *et al.* 2012; Hocevar *et al.* 2004; Kunte *et al.* 2009), tienen riesgo de sesgo y dudas en su aplicabilidad, debido fundamentalmente a no cumplir los criterios de selección de pacientes y de definir y seguir un flujo de trabajo y un cronograma. Al no encontrarse ningún artículo de máxima evidencia científica en la escala SIGN, se aceptan todos los artículos preseleccionados, incluidas series retrospectivas, y posteriormente se



realiza un análisis de sensibilidad para valorar si la calidad aporta heterogeneidad a los resultados.

### 4.3. Variables

#### 4.3.1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC

Se incluyen 10 artículos que evalúan la SG y la SLE, que datan de los años 2006 a 2014 (Han *et al.* 2013; Morton *et al.* 2006; Morton *et al.* 2014; Rondelli *et al.* 2011; Scoggins *et al.* 2010; Scoggins *et al.* 2009; van der Ploeg *et al.* 2014; Van Der Ploeg *et al.* 2012; Venna *et al.* 2012; Wong *et al.* 2006). A continuación se muestra una tabla con las principales características de cada estudio (Tabla 15). Dependiendo del espesor de Breslow de los MC, en los de espesor intermedio, nos encontramos con 6 artículos, de los que extraeremos datos globales y de cada una de las tres estrategias estudiadas. No exactamente todos incluyen melanomas con el mismo espesor, las diferencias se detallan más adelante, en el apartado de precisión. Dos de ellos son del mismo autor y de la misma serie de pacientes, no obstante, se han incluido los dos para la extracción de datos diferentes, así el artículo más antiguo detalla las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años según el resultado del ganglio centinela, dato que no encontramos en la serie posterior (Morton *et al.* 2014). Aparte de los ensayos MSLT-1 y Sunbelt se incluye la mayor serie publicada retrospectiva de base de datos prospectiva que cuenta con datos de 5.840 pacientes (van der Ploeg *et al.* 2014). Por otro lado, se incluyen estudios de menor calidad metodológica, por tratarse de la mejor evidencia encontrada, para la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo sin LA posterior (Van Der Ploeg *et al.* 2012; Wong *et al.* 2006). El número de pacientes es menor, 1.174 y 300 pacientes respectivamente, con medianas de seguimiento también más cortas, situándose en los 34 y 36 meses.

Los artículos incluidos en MC de espesor grueso son 3, dos de ellos ensayos y el otro, Rondelli, un metaanálisis. Este tendría la mayor serie de

pacientes, de 1.261, contando los de Morton y Scoggins con 314 y 240 respectivamente.

El grupo de artículos de melanoma fino contiene artículos retrospectivos de base de datos prospectiva, uno de ellos multicéntrico (Han *et al.* 2013), con un tamaño muestral que triplica al otro (Venna *et al.* 2012), aunque con menor seguimiento.

Tabla 15. Características generales de los estudios de SG y SLE.

Espesor	Autor	Año	País	Diseño estudio	Pacientes	Mediana seguimiento	Calidad
<b>INTERMEDIO</b>	Morton	2006	USA/ MC	Ensayo MSLT 1	1347	59,8	*****
	Scoggins	2009	USA/Canadá	Ensayo Sunbelt MC	2451	61	****
	Morton	2014	USA/ MC	Ensayo MSLT 1	1270	60	*****
	Van der Ploeg	2014	Australia	Retrospectivo de bdd prospectiva	5840	44/40	*****
	Wong	2006	USA/MC	Retrospectivo MC	300	36	****
	Van der Ploeg	2012	Europeo	Retrospectivo MC	1174	34	****
<b>GRUESO</b>	Morton	2014	USA/ MC	Ensayo MSLT 1	314		*****
	Scoggins	2010	USA/Canadá	Ensayo Sunbelt MC	240	50	****
	Rondelli	2012	Italia	Metaanálisis	1261	33	****
<b>FINO</b>	Han	2013	USA/MC	Retrospectivo MC bdd prospectiva	1250	31,2	****
	Venna	2012	USA	Retrospectivo bdd prospectiva	484	54,4 <sup>†</sup>	****

<sup>†</sup> media. GC+ con LA: Ganglio centinela positivo con linfadenectomía. GC+ sin LA: Ganglio centinela positivo sin linfadenectomía posterior. Bdd: base de datos. MC: multicéntrico.

Se elaboran dos tablas que clarifican según el espesor del melanoma y la estrategia seguida los artículos de los que se obtienen los datos de SG (Tabla 16) y SLE (Tabla 17). En algunos casos no se dispone de datos en ninguno de los artículos.

Tabla 16. Artículos incluidos para el análisis de supervivencia global específica en melanoma cutáneo.

Estrategia/Espesor	Intermedio	Grueso	Fino
<b>1: BSGC sin LA</b>	Wong/Van der Ploeg	NC	NC
<b>2: BSGC con LA</b>	Morton/Van der Ploeg	Morton/Scoggins	NC
<b>2. GC+</b>	Morton/Van der Ploeg/Scoggins	Morton/Rondelli	Han/Venna
<b>2. GC-</b>	Morton/Van der Ploeg	Morton/Rondelli	Han/Venna
<b>3: Escisión</b>	Morton/Van der Ploeg	Morton	NC

NC: no consta; GC: ganglio centinela

Tabla 17. Artículos incluidos para el análisis de supervivencia libre de enfermedad en melanoma cutáneo.

Estrategia/Espesor	Intermedio	Grueso	Fino
<b>1: BSGC sin LA</b>	NC	NC	NC
<b>2: BSGC con LA</b>	NC	Morton/Scoggins	NC
<b>2. GC+</b>	(Morton <i>et al.</i> 2006)/Van der Ploeg/Scoggins	NC	Han/Venna
<b>2. GC-</b>	(Morton <i>et al.</i> 2006)/Van der Ploeg	NC	Han/Venna
<b>3: Escisión</b>	Morton	Morton	NC

NC: no consta; GC: ganglio centinela

Por último se muestran las características generales de cada estudio incluido para el análisis en cada estrategia (Tabla 18), así se muestran por duplicado aquellos artículos que presentan dos grupos de pacientes, estrategias 2 y 3, en espesor intermedio de Breslow (Morton *et al.* 2014; van der Ploeg *et al.* 2014).

El total de pacientes incluidos son 11.218, de los cuales 7.810 son de espesor intermedio, 1.674 de espesor grueso y 1.734 de espesor fino. Dentro de los de espesor intermedio, según la estrategia contemplada, los valores de pacientes totales son 195, 5.389 y 2.226 para las estrategias 1, 2 y 3 respectivamente. Los tamaños muestrales oscilan entre los 61 pacientes en la estrategia 1 de los MC de espesor intermedio (Van Der Ploeg *et al.* 2012) a los 2.168 de la serie para la estrategia 2 del mismo autor (van der Ploeg *et al.* 2014). Las series más cortas estarían en la estrategia 1 y las más largas en las que más se han centrado los estudios, que sería la estrategia 2 de los melanomas de este espesor intermedio.

Las medianas de edad presentan un rango que incluye desde los 51 años (Scoggins *et al.* 2010; Scoggins *et al.* 2009) a los 60,2 de uno de los grupos de observación de MC de espesor intermedio (van der Ploeg *et al.* 2014). Las medias de edad de diagnóstico de MC de espesor intermedio de cada una de las estrategias serían de 56,6, 52 y 59,5 años respectivamente, de 52,5 años en los de espesor grueso y de 54,3 años en los de espesor fino.

Los espesores de Breslow en cada grupo varían en el intermedio entre el 1,5 mm y el 1,9 mm de mediana de los pacientes de la estrategia 3 de Van der Ploeg y Morton, con una media de 1,8 mm y 1,7 mm en las estrategias 2 y 3 (Morton *et al.* 2014; van der Ploeg *et al.* 2014). Más espesor presentan los melanomas de los artículos de la estrategia 1, que aunque se incluyen en espesor intermedio, incluyen melanomas de otros espesores, lo que les otorga una media de espesor de Breslow de 2,6 mm. En uno de los artículos no se detallan los espesores de Breslow de su muestra (Wong *et al.* 2006), en otro sí lo hace pero no da datos de supervivencia según esta distinción (Van Der Ploeg *et al.* 2012), así que se incluyen todos los pacientes. Aunque no es del todo exacto incluir esta estrategia 1 en el grupo de grosor intermedio por estos motivos, sería en el lugar que mejor encaja debido a que la mediana de grosor está en este intervalo. En los melanomas gruesos, los espesores se encuentran entre los 4,4 mm (Rondelli *et al.* 2011) y los 5,6 mm (Scoggins *et al.* 2010), con media de 5,2 mm. Y en los finos apenas hay diferencia con espesores de 0,8 mm y 0,84 mm, siendo su media de 0,82 mm (Han *et al.* 2013; Venna *et al.* 2012).

La ulceración de los MC de cada estrategia del espesor intermedio sería del 38,9%, 27,5% y 29,3% para cada una de las 3. En el espesor grueso sería, para las estrategias 2 y 3, del 50,6% y para los finos en la estrategia 2 del 10,5%. Los melanomas más ulcerados serían los de las series de espesor grueso llegando hasta un 57,9% de ulceración (Scoggins *et al.*

2010). En el polo opuesto se encuentran los MC de espesor fino, con un 8,9% de ulceración (Han *et al.* 2013). Dentro del espesor intermedio, destaca la elevada ulceración de los melanomas incluidos en la estrategia 1 que llegan a alcanzar el 45% (Van Der Ploeg *et al.* 2012).

En los artículos cuya estrategia permite obtener los datos de porcentaje de positividad vemos una vez más que, la mayor positividad está entre los melanomas gruesos, de media el 36,9% de los GC serán positivos, y la menor entre los finos, cuya media de positividad sería de 6,1%. Los extremos los muestran los mismos autores que el melanoma ulcerado. Entre los melanomas de espesor intermedio de la estrategia 2 vemos un rango que incluye desde el 11,8% de positividad del GC (van der Ploeg *et al.* 2014) al 19,8% (Scoggins *et al.* 2009), con una media de positividad del 15,8%.

Con respecto a los artículos la estrategia que no completa la linfadenectomía tras el GC positivo cabe destacar que, en ningún caso se ha estudiado como tal estrategia, sino que se ha estudiado la evolución de aquellos pacientes que tras el ganglio centinela positivo no se realizaban la linfadenectomía por varios motivos. Los artículos incluidos cuentan, según nuestro conocimiento, con las series más largas al respecto, cuyos motivos de no realización de LA han sido reportados (Tabla 19). Así en la serie de Van der Ploeg destaca que la negativa del paciente y/o comorbilidad supone el 75,4% de los casos de no realización de LA, siendo el resto una decisión tomada tras valorarlo con el doctor (algún caso de baja carga tumoral incluido). Sin embargo, en el artículo de Wong, están más balanceadas las razones de la no realización de la linfadenectomía.

Tabla 18. Características generales de los estudios de MC por espesores y estrategias.

Espesor- Estrategia	Autor	Pacientes	% mujeres	Edad	Breslow	% Ulceración	% Positividad#
<b>INTERMEDIO</b>							
<b>1: BSGC sin LA</b>							
	Wong	134	38,1	59	2,6	32,8	
	Van der Ploeg***	61	54,1	60	2,5	45	
<b>2: BSGC con LA</b>							
	Morton**	769	42	53	1,8	26,3	15,9
	Scoggins	2451	42,2	51	1,7	26,8	19,8
	Morton	770	42	53	1,8	26,8	15,9
	Van der Ploeg	2168	40,1	56,1*	1,8	28,8	11,8
<b>3: Escisión</b>							
	Morton	500	45	53	1,9	29,6	
	Van der Ploeg	2931	42,7	60,2	1,5	29	
<b>GRUESO</b>							
<b>2: BSGC con LA y 3: Escisión</b>							
	Morton	173	36,4	54	4,7	52	32,9
	Scoggins	240	29,2	51	5,6	57,9	41,7
	Rondelli***	1261			4,4 *	42	36
<b>FINO</b>							
<b>2: BSGC con LA</b>							
	Han	1250	47,4	54,3	0,84	8,9	5,2
	Venna	484	45	52,2*	0,8 *	12	7

\* media, en el resto de casos el dato se corresponde con la mediana

\*\* (Morton *et al.* 2006) Sólo para SLE

\*\*\* Sólo utilizados en supervivencia global no en SLE

# En los casos que lo permita la estrategia

Tabla 19. Razones de los pacientes con GC positivo para no realizarse la linfadenectomía posteriormente.

Referencia	Rechazo paciente	Decisión paciente/doctor	Desconocidas
(Wong <i>et al.</i> 2006)	65 (49%)	64 (48%)	5 (4%)
(Van Der Ploeg <i>et al.</i> 2012)	46 (75,4%)	15 (24,6%)	

#### 4.3.2. Precisión diagnóstica de la BSGC

Los 8 artículos de precisión diagnóstica de la BSGC aceptados (Tabla 20) fueron de los años 2008 a 2014 (Han *et al.* 2013; Morton *et al.* 2014; Scoggins *et al.* 2010; Scoggins *et al.* 2009; Testori *et al.* 2009; Valsecchi *et al.* 2011; van der Ploeg *et al.* 2014; Wright *et al.* 2008). La mayoría americanos, a excepción de uno europeo (Testori *et al.* 2009) y otro australiano (van der Ploeg *et al.* 2014). Todos ellos son ensayos clínicos a excepción tres que son estudios retrospectivos elaborados a partir de bases de datos prospectivas (Han *et al.* 2013; van der Ploeg *et al.* 2014; Wright *et al.* 2008). En el caso de Van der Ploeg se aceptó el trabajo dado que es la analiza a la mayor serie de pacientes sin que se trate de un ensayo clínico. En los casos de Han y Wright porque son estudios de melanoma de espesor fino, de los cuales no hay ningún ensayo. El MSLT-1 incluye una serie de 232 pacientes con melanoma de espesor fino de los cuales no han salido publicados los resultados (Morton *et al.* 2014). Para valorar la precisión de la BSGC en el MC de espesor grueso se incluyeron dos artículos de sendos ensayos (Morton *et al.* 2014; Scoggins *et al.* 2010).

Los artículos que no son mencionados explícitamente como de melanoma de espesor grueso o fino son incluidos como melanomas de grosor intermedio. No obstante, no todos ellos se ajustan exactamente al espesor de 1 a 4 mm pero se trata del grupo en el que mejor cabida tienen. Así pues, los artículos de Scoggins y Testori incluyen melanomas mayores o iguales a 1 mm, Morton de 1,2 mm a 3,5 mm (algunos parámetros analiza por separado los de 1 a 4 mm no encontrándose

diferencias estadísticamente significativas, por lo que se tienen los primeros datos en cuenta, ya que si no, no todas las variables se podrían analizar), Van der Ploeg permite realizar un análisis de la precisión de los melanomas de 1 a 4 mm y Valescchi no menciona el rango de los espesores, únicamente consta la media de espesor de Breslow que era de 2,17 mm.

Los pacientes que incluyen los artículos van desde los 173 en la serie de melanoma grueso del ensayo de Morton a los 25.240 del metaanálisis (Valsecchi *et al.* 2011). El porcentaje de mujeres oscila entre el 29,2% en los melanomas gruesos (Scoggins *et al.* 2010) al 49,3% (Testori *et al.* 2009). La mediana de edad está entre los 51 y 56 años de edad y la de seguimiento de cada cohorte entre los 31,2 y 120 meses.

Los melanomas cutáneos incluidos tienen una mediana de espesor de Breslow entre los 0,84 mm y los 5,6 mm, el porcentaje de ulceración está entre 8,9% en los melanomas finos (Han *et al.* 2013) y el 57,9% de la serie de melanomas gruesos (Scoggins *et al.* 2010).

Todos los estudios incluidos tuvieron como *gold standard* la BSGC o en su caso la LA. Asimismo, todos ellos analizaron los ganglios mediante serie de cortes con Hematoxilina-Eosina o realizaron estudio inmunohistoquímico con diferentes antígenos (S100, HMB-45, Melan A). No se contempla este dato en el estudio de Valescchi por ser un metaanálisis y variar mucho entre estudios y Han no menciona cómo se estudiaron los ganglios.

La positividad del GC entre los estudios varía desde el 4,9% al 41,7% (Tabla 21), correspondiéndose estos extremos a estudios de melanoma fino y grueso respectivamente. Dentro de los de espesor intermedio el rango es de 15,9-19,8%.



Tabla 20. Características generales de los estudios de precisión diagnóstica en MC.

Autor	Año	País	Diseño estudio	Pacientes	% mujeres	Mediana edad	Mediana Breslow	% Ulceración	Mediana Seguimiento (meses)	Calidad
Scoggins	2009	USA / Canadá	Ensayo Sunbelt prospectivo MC	2451	42,2	51	1,7	26,8	61	****
Testori	2009	Italia	Observacional MC SOLISM-IMI	1313	49,3	52	NC	30,1	54,2	*****
Valsecchi	2011	USA	Metanálisis	25240	46,6	54	2,77†	NC	32,8	****
Morton	2014	USA / MC	Ensayo MSLT 1	770	42	53	1,8	26,8	120	*****
Van der Ploeg	2014	Australia	Bdd prospectiva	2168	40,1	56,1†	1,8	28,8	44	*****
Morton††	2014	USA/ MC	Ensayo MSLT 1	173	36,4	54	4,7	52	60	*****
Scoggins††	2010	USA / Canadá	Ensayo Sunbelt	240	29,2	51	5,6	57,9	50	****
Han	2013	USA/MC	Bdd prospectiva	1250	47,4	54,3	0,84	8,9	31,2	****
Wright	2008	USA	Bdd prospectiva	631	46	NC	NC	13,7	57	****

†media; ††melanoma grueso. Bdd: base de datos. MC: multicéntrico

Tabla 21. Positividad de los estudios de precisión diagnóstica en MC.

Autor	Criterio positividad	% positividad
Scoggins	Serie cortes-HE; IHQ (S100)	19,8
Testori	Serie cortes-HE; IHQ (S100)	16,9
Valsecchi		18,7
Morton	Serie cortes-HE; IHQ (S100, HMB-45, Melan A)	15,9
Van der Ploeg	Serie cortes-HE; IHQ (S100, HMB-45)	11,8
Morton*	Serie cortes-HE; IHQ (S100; HMB 45)	32,9
Scoggins*	Serie cortes-HE; IHQ (S100)	41,7
Han	NC	5,2
Wright	Serie cortes-HE; IHQ (S100, HMB-45, Melan A)	4,9

\* Melanoma grueso.

NC: no consta; HE: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica

### 4.3.3. Ecografía ganglionar preoperatoria

#### 4.3.3.1. Características generales de los estudios, pacientes y de las lesiones primarias

Se muestra en la Tabla 22 que los años de publicación de los artículos aceptados están en el rango de 2003 a 2012 (Chai *et al.* 2012; Hocevar *et al.* 2004; Kunte *et al.* 2009; Marone *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2003; Sanki *et al.* 2009; van Rijk *et al.* 2006). Todos los estudios aceptados son europeos excepto uno americano (Chai *et al.* 2012). La ecografía ganglionar prequirúrgica se aplicó a 1.977 pacientes (rango 25-716). De los 7 estudios, 5 permiten obtener resultados por paciente, que es lo que se pretendía evaluar, en cuántos pacientes mejora la ecografía ganglionar prequirúrgica el rendimiento de la BSGC, resultando de menor interés para nuestros objetivos el resultado por ganglio analizado. No obstante, los resultados de precisión diagnóstica vienen dados, o se pueden hallar, por ganglio en 5 de los estudios, siendo 3 comunes (Chai *et al.* 2012; Kunte *et al.* 2009; Sanki *et al.* 2009). Es por esta diferencia de presentación de datos que realizaremos dos análisis independientes, siendo en nuestro

caso, de mayor interés los resultados de los estudios que analizan por paciente. Debido a este mismo hecho, no todos los estudios citan el sexo y la edad de sus pacientes, por no ser el objetivo en sí, únicamente 5 artículos hacen alusión al porcentaje de mujeres, con rango de 40 a 63%, y 4 a la edad, con un rango de mediana de edad de 50 a 58 años. Lo mismo ocurre con el espesor de Breslow del MC, 3 citan la mediana del mismo, con un rango de 1,78 mm a 2 mm, especificándose los rangos de los espesores de Breslow incluidos en 4 artículos, que abarcan tumores desde 0,2 mm a 16 mm.

Tabla 22. Características generales de los artículos de ecografía prequirúrgica en MC.

Autor	Año	País	Pacientes	% mujeres	Mediana edad	Mediana Breslow	Rango (mm)	Calidad
Kunte	2009	Alemania	25	40	54	NC	0,52-4,6	***
Sanki	2009	Australia	716	NC	NC	2	0,2-16	****
Hocevar	2004	Eslovenia	57	63	NC	NC	<1 a >4	***
Chai	2011	USA	324	41,8	58	1,78	0,42-14,4	***
Van Rijk	2006	Holanda	107	47	50	2	0,6-12,5	****
Marone	2012	Italia	623	NC	NC	NC	> 1	*****
Rossi	2003	Italia	125	53	51,7	NC	<0,75-4	*****

NC: No consta

#### 4.3.3.2. Metodología de los estudios

Las características metodológicas de los estudios y los criterios ecográficos de positividad se muestran en la Tabla 23. De los 7 estudios aceptados, 4 de ellos eran prospectivos, 2 retrospectivos (Chai *et al.* 2012; van Rijk *et al.* 2006) y en otro no consta el modo de inclusión de los pacientes (Hocevar *et al.* 2004). De los 4 prospectivos, 3 incluyen los pacientes de forma consecutiva (Kunte *et al.* 2009; Marone *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2003), en el de Sanki no consta esta información al igual que en el de Hocevar. En los estudios retrospectivos, aunque no se cita explícitamente, se sugiere que los pacientes no son consecutivos (Chai *et al.* 2012), sin embargo, la aplicación de la ecografía prequirúrgica parece

aplicada sistemáticamente en otro de ellos (van Rijk *et al.* 2006). La prueba de referencia fue en todos los casos la BSGC y/o la linfadenectomía. En uno de los estudios, no se realizaba la linfadenectomía independientemente del resultado de la BSGC (Sanki *et al.* 2009), en el resto, tras la BSGC si el GC era positivo se realizaba la linfadenectomía correspondiente.

En todos los estudios excepto en el de Sanki se describe la técnica de procesado del ganglio centinela, fijados, cortados en varias secciones, teñidos con Hematoxilina-Eosina (HE) y posterior análisis inmunohistoquímico (IHQ), al menos con dos anticuerpos (S100 y HMB45), especifican todos los autores excepto Chai que no describe qué anticuerpos utiliza y Rossi que en este caso los utiliza son S100 y gp 100.

En la totalidad de los estudios, el criterio de positividad de la ecografía ganglionar fue el morfológico, teniendo en cuenta el tamaño además en el de Marone. Los criterios morfológicos y estructurales que se valoraron fueron varios; morfología redondeada, vascularización aumentada, hipogenicidad hilar, focos nodulares hipoecoicos, extensión asimétrica en el espacio subcapsular, engrosamiento cortical.

El tipo de transductor de ultrasonidos utilizado se describe en todos los estudios. El rango de frecuencias de los mismos es de 5 a 14 MHz. Tres autores citan expresamente que son transductores de alta resolución (Chai *et al.* 2012; Marone *et al.* 2012; Sanki *et al.* 2009), aunque uno de ellos, tiene los dos extremos, ya que estudia a algunos pacientes con un transductor de 5 a 10 MHz y otros con uno de alta resolución de 10 a 14 MHz (Sanki *et al.* 2009).

Si los ganglios eran sospechosos de malignidad según los criterios ecográficos, se realizaba la punción aspiración con aguja fina en 4 de los estudios (Chai *et al.* 2012; Hocevar *et al.* 2004; Rossi *et al.* 2003; van Rijk *et al.* 2006), sin detallarse ésta se hacía de forma sistemática. Al menos en

Chai consta que no se hacía así, en el resto no se especifica. El calibre de las agujas utilizadas se menciona en dos de los estudios, van Rijk de 0,8 y 0,7 mm (21G, 22G) y Rossi 0,6 mm (23G). En tres de los estudios se describe el estudio citológico realizado, incluyendo todos ellos la tinción de Giemsa. Sin embargo el de Chai no describe el tipo de análisis realizado.

Tabla 23. Características metodológicas de los estudios de ecografía prequirúrgica en MC.

Autor	Tipo estudio	Tipo paciente	Prueba referencia	BSGC /LA	Descripción criterios positividad	Frecuencia ecógrafo	PAAF
Kunte C.	Prospectivo	Consecutivos	BSGC y/o LA	HE; IHQ (S100, HMB45, Nkic3, MelanA)	Redondeado, atenuación hilio, focos nodulares hipoecoicos, extensión asimétrica en margen	7,5-10 MHz	NO
Sanki A	Prospectivo	No consta	BSGC. No LA	NC	Aumento vascularización, redondeado, hilio hipoecoico, asimetría en el espacio subcapsular	5-10MHz; 10-14MHzHR	NO
Hocevar M.	No consta	No consta	BSGC y/o LA	HE; IHQ (S100, HMB45)	Redondeado, pérdida del reflejo ecogénico del hilio, deformación vascularización radial	12-15MHz	SI
Chai C.	Retrospectivo	No consecutivos	BSGC y/o LA	HE; IHQ	Redondeado, ausencia grasa hiliar y/o engrosamiento cortical	9-12MHz HR	SI
Van Rijk MC.	Retrospectivo	Consecutivos	BSGC y/o LA	HE; IHQ (S100, HMB45)	Razón longitud/anchura<2, hilio hipoecoico, asimetría cortical o área focal de baja ecogenicidad en seno subcapsular	7,5 MHz ; 6-12 MHz	SI (21G, 22G)
Marone U.	Prospectivo	Consecutivos	BSGC y/o LA	HE; IHQ (S100, HMB45)	Tamaño, morfología, borde, ecotextura interna, vascularización	7-13 MHz HR y Power Doppler	NO
Rossi CR.	Prospectivo	Consecutivos	BSGC y/o LA	HE; IHQ (S100, gp100)	Razón diámetro longitudinal/transverso <0,5, ausencia de hiperecogenicidad médula, bordes sinuosos, presencia de áreas nodulares en el contorno de la corteza y/o médula	10-13 MHz	SI (23G)

BSGC: Biopsia selectiva ganglio centinela; LA: Linfadenectomía; HE: Hematoxilina-Eosina; IHQ: Inmunohistoquímica; PAAF: Punción aspiración aguja fina; HR: Alta resolución; G: gauge (calibre)

#### 4.3.4. SPECT/SPECT-TC localizador de GC

El artículo aceptado es del grupo de Stoeffels, de Alemania del año 2012 (Stoffels *et al.* 2012a). Se trata de un estudio retrospectivo de base de datos prospectiva diseñado como casos y controles, en pacientes consecutivos. El grupo en los que se realiza SPECT/TC para completar la exploración estándar consta de 149 pacientes que fueron seguidos durante una media de 13,32 meses (mediana de 11 meses), de los cuales 62,4% eran mujeres, con una mediana de edad de 62 años y un porcentaje de pacientes índice de masa corporal por encima de 30 de 4,7%. Analizaron la obesidad dado que está descrito casos de no visualización de ganglios centinela en linfogammagrafía preoperatoria planar (Lerman *et al.* 2007). La pérdidas (9,15%) en el grupo de interés, son descritas y no presentan diferencias significativas con respecto al grupo control.

Los tumores tenían una mediana de espesor de Breslow de 1,8mm, estando el 20% ulcerados. Se elabora la tabla 2x2 (Tabla 24) con los datos de verdaderos positivos, falsos negativos, definidos como aquellos pacientes que recidivaron en la misma localización ganglionar en la que había sido extirpado el ganglio centinela negativo en el plazo de 12 meses y los verdaderos negativos. Del total de 149 pacientes, 38 presentaron ganglio centinela positivo, el 25,5%. Negativos fueron los ganglios de 111 pacientes, de los cuales el 2,7% se trataba de falsos negativos. A partir de estos datos se obtienen la sensibilidad y la especificidad con sus intervalos de confianza.

La máquina utilizada fue una gammacámara de doble cabezal con 2 anillos multidetectores TC (Symbia T, Siemens Healthcare).

Tabla 24. Tabla de precisión diagnóstica con datos de sensibilidad y especificidad del SPECT en MC.

Autor	FN	FP	VP	VN	Sensibilidad	IC	Especificidad	IC
Stoeffels	3	0	38	108	0,93	0,80-0,99	1	0,97-1

FN: falso negativo; FP: falso positivo; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo. IC: intervalo de confianza

La sensibilidad hallada con los datos de la tabla 2x2 es del 93% con un intervalo de confianza entre 80-99%. La especificidad fue del 100% (97-100%).

#### 4.4. Metaanálisis

Se elaboran un total de 44 revisiones sistemáticas, de las cuales 39 incluyen metaanálisis de diferentes variables, SG a los 5 años, SLE a los 5 años, precisión diagnóstica de la BSGC, de la ecografía prequirúrgica y del SPECT/SPECT-TC en MC. Este último únicamente estudiado mediante revisión sistemática.

De éstos, 10 metaanálisis serían de las variables de SG en MC a los 5 años, sumando 5 metaanálisis en los MC de espesor intermedio (estrategia 1, estrategia 2, estrategia 2 ganglio centinela negativo, estrategia 2 ganglio centinela positivo y estrategia 3), 3 en los MC de espesor grueso (estrategia 2 y estrategia 2 con ganglios positivos y negativos) y 2 en los MC de espesor fino (estrategia 2 con ganglio centinela positivo y negativo). Asimismo se incluyen los resultados de la revisión sistemática de la estrategia 3 en los MC de espesor grueso.

Para la variable SLE a 5 años, se llevan a cabo igualmente 2 metaanálisis en el MC de espesor intermedio (estrategia 2 con ganglio centinela positivo y negativo), 1 en el MC de espesor grueso (estrategia 2) y 1 en los de espesor fino (estrategia 2 con ganglio centinela positivo y negativo). Serían 4 metaanálisis y además se



incluyen datos de 3 revisiones sistemáticas en las estrategias 2 y 3 del MC de espesor intermedio y la estrategia 3 de los MC gruesos.

En el contexto de la precisión diagnóstica de la BSGC en MC se realizan 5 metaanálisis que incluyen los valores de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y negativo y *odds ratio* diagnóstica, para cada uno de los espesores de Breslow, resultando un total de 15 análisis.

Los resultados de la ecografía ganglionar prequirúrgica no se diferencian por espesores de Breslow, pero se hace una distinción según los datos de precisión diagnóstica de la técnica estén presentados por paciente o por ganglio, lo cual lleva a la realización de los mismos 5 metaanálisis que en la BSGC, esta vez por duplicado.

#### **4.4.1. Supervivencia global del MC**

A partir de las tasas de supervivencia global específica de melanoma cutáneo de cada artículo, halladas según el número de pacientes y el número de eventos ocurridos a los 5 años, se llevan a cabo los diferentes análisis para obtener las tasas ponderadas. Se presentan los resultados según el espesor de Breslow y dependiendo del tipo de estrategia utilizada, incluyéndose en cada caso los artículos que presentan los datos correspondientes.

##### **4.4.1.1. MC de espesor intermedio de Breslow**

###### **(a) Estrategia 1: Escisión con BSGC sin LA**

En el bloque de artículos de la estrategia 1, escisión con BSGC sin LA si el GC es positivo, se incluyen dos artículos, que presentan datos de supervivencia específica por melanoma a 5 años (Van Der Ploeg *et al.* 2012; Wong *et al.* 2006). Los valores de supervivencia que presentan son del 79,9% y del 73,8%, siendo la supervivencia

ponderada del 77,8% con un intervalo de confianza al 95% del 65,5% al 90,2% (Figura 17).

El índice de heterogeneidad  $I^2$  fue del 0%, no demostrándose heterogeneidad entre ambos estudios.

#### (b) Estrategia 2: Escisión con BSGC y LA

Los artículos incluidos en la estrategia de escisión de la lesión primaria seguido de BSGC y LA si el GC resultara positivo en espesor intermedio son dos (Morton *et al.* 2014; van der Ploeg *et al.* 2014). Estos artículos muestran supervivencias a 5 años de 86,5 y 86,8%, siendo la supervivencia ponderada del 86,7% (IC95%=83,4-90,1%) (Figura 18).

El análisis de heterogeneidad, asimismo, mostró un índice  $I^2$  de 0%, no observándose heterogeneidad entre los artículos.

Se presentan a continuación los datos dependiendo del resultado del ganglio centinela. En primer lugar se analizan los datos del GC positivo.

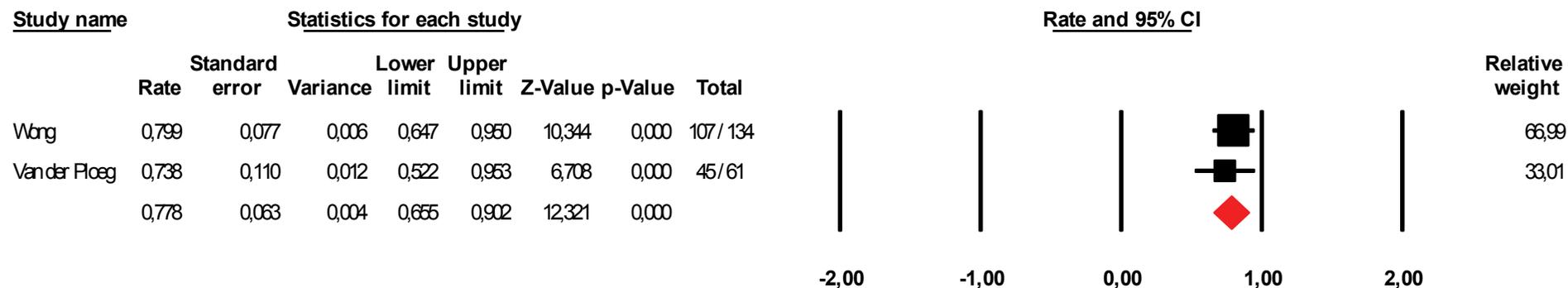


Figura 17. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de escisión y BSGC con ganglio centinela positivo sin LA.

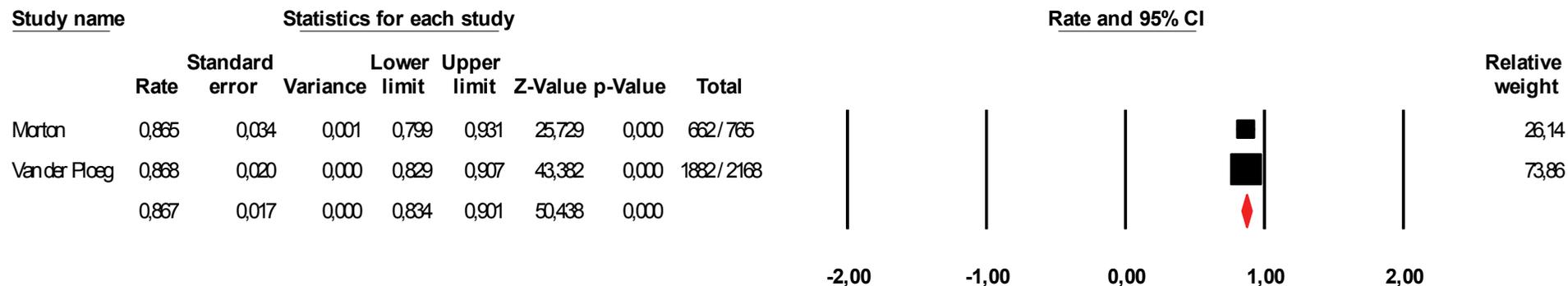


Figura 18. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC.

### (b.1) Ganglio centinela positivo

Los artículos que dan datos de supervivencia a 5 años de los pacientes con GC positivo son 3. A los dos anteriores (Morton *et al.* 2014; van der Ploeg *et al.* 2014) tenemos que añadir el del ensayo Sunbelt (Scoggins *et al.* 2009). Los datos de supervivencia que encontramos son del 69,7%, 63,7% y del 62,3% respectivamente. La supervivencia ponderada fue del 63,7% (IC95%=58,8-68,6%) (Figura 19).

No se observó heterogeneidad entre los artículos con un índice  $I^2$  del 0%.

El análisis visual del diagrama en embudo no mostraba una asimetría significativa (Figura 20). Utilizando el modelo de regresión de Egger se confirmó la ausencia de sesgo de publicación ( $p=0,08$ ).

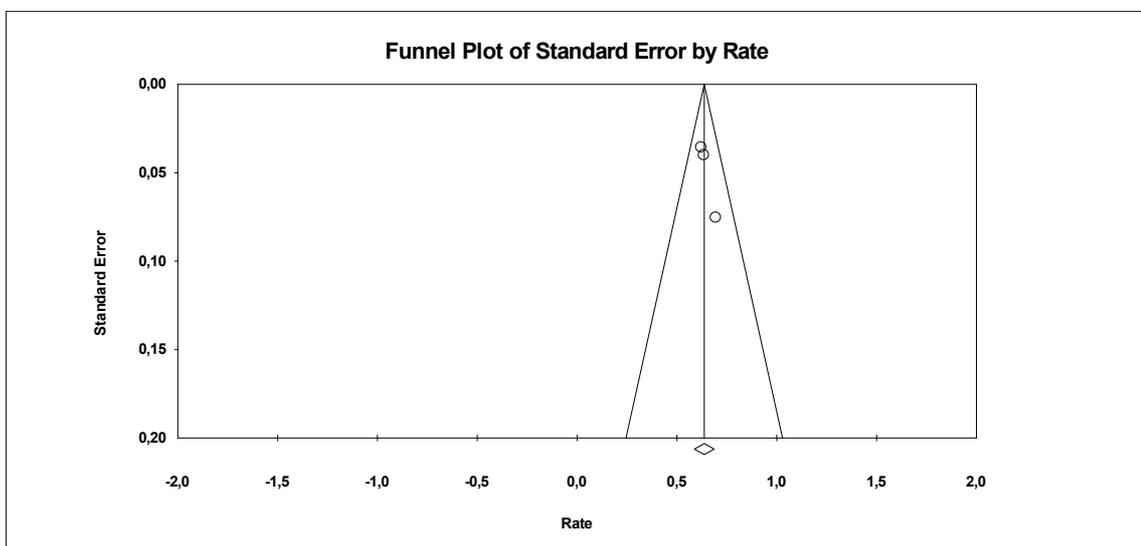


Figura 20. Análisis mediante diagrama de embudo para valorar el sesgo de publicación de los artículos de SG de MC de espesor intermedio según la estrategia BSGC con GC positivo.

### (b.2) Ganglio centinela negativo

Se obtienen datos de dos de los artículos artículos (Morton *et al.* 2014; van der Ploeg *et al.* 2014), dando datos de supervivencia por melanoma a 5 años del 89,7 y 88,8% respectivamente. La supervivencia ponderada fue del 89% con un intervalo de confianza del 85,7 al 92,3% (Figura 21).

El análisis de heterogeneidad mostró un índice  $I^2$  de 0%, sin heterogeneidad entre los artículos.

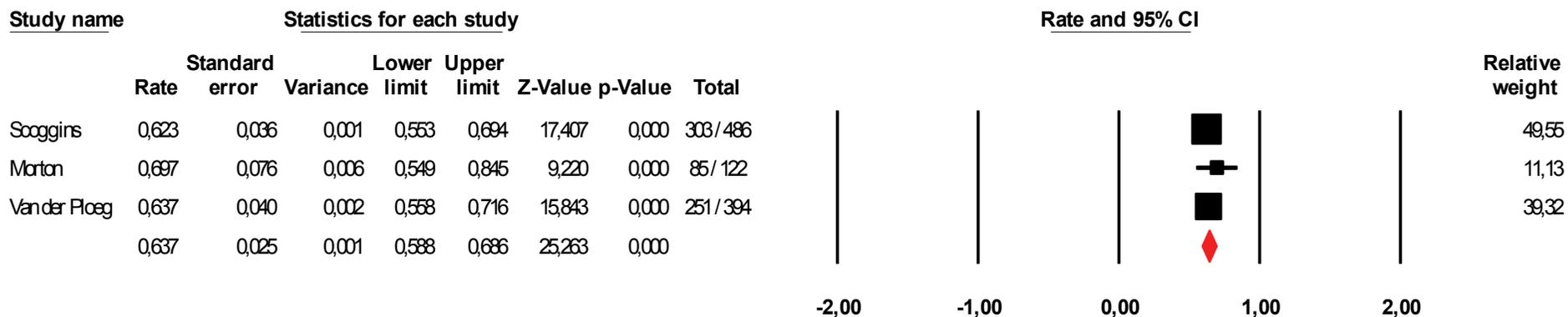


Figura 19. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo.

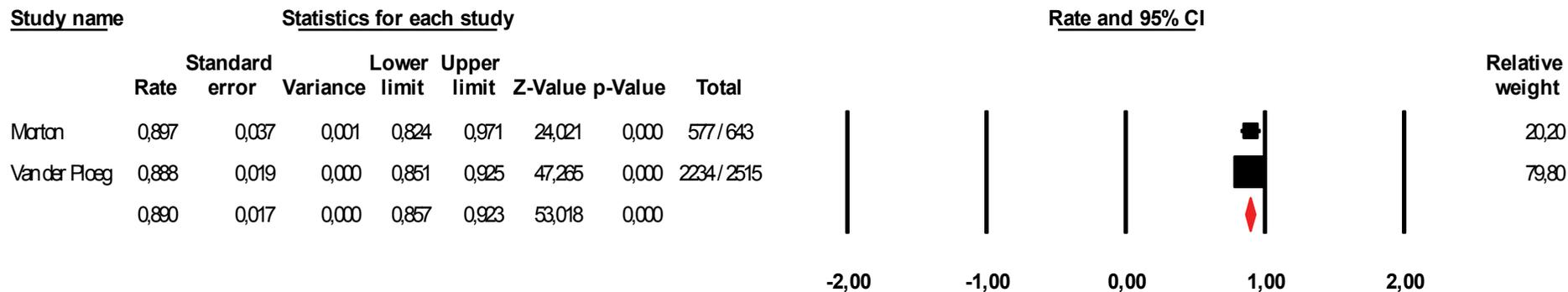


Figura 21. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con ganglio centinela negativo.

(c) Estrategia 3: Escisión de la lesión primaria

Los artículos con datos de SG a 5 años en melanoma de espesor intermedio siguiendo la estrategia de escisión de la lesión primaria y observación, sin tratar quirúrgicamente los territorios ganglionares, son dos (Morton *et al.* 2014; van der Ploeg *et al.* 2014). Las tasas de supervivencia a 5 años que reportan son del 85,8% y del 85,3% respectivamente. La tasa ponderada de supervivencia sería del 85,4% con un intervalo de confianza del 81,6 al 89,2% (Figura 22).

En el análisis de heterogeneidad se observa un índice  $I^2$  de 0%, es decir, que no existe heterogeneidad entre los artículos.

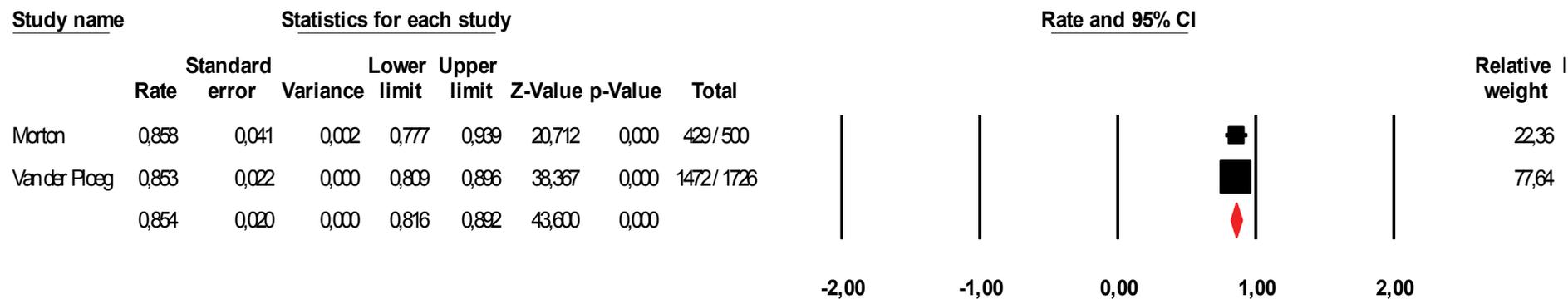


Figura 22. Supervivencia específica por MC de espesor intermedio según la estrategia de escisión de la lesión primaria.



#### **4.4.1.2. MC de espesor grueso de Breslow**

##### **(a) Estrategia 1: Escisión con BSGC sin LA**

No se han encontrado artículos que permitan obtener datos de esta estrategia de actuación en este tipo de melanomas.

##### **(b) Estrategia 2: Escisión con BSGC y LA**

Se incluyen dos artículos con datos en la estrategia 2, escisión con BSGC y LA en melanoma grueso (Morton *et al.* 2014; Scoggins *et al.* 2010). Presentan unas tasas de SG a los 5 años del 67,1% y 55,4% respectivamente. La tasa de supervivencia global ponderada resultó del 60,6% (IC95%=49,2-71,9%) (Figura 23).

En el análisis de heterogeneidad se observa un índice  $I^2$  de 54,3%, lo que implica una heterogeneidad moderada entre los artículos. Las posibles causas que se barajan son el tipo de melanomas incluidos en cada estudio, teniendo características de peor pronóstico los del artículo de Scoggins, mayor grosor de mediana y mayor porcentaje de ulceración, lo cual va unido a un mayor porcentaje de positividad.

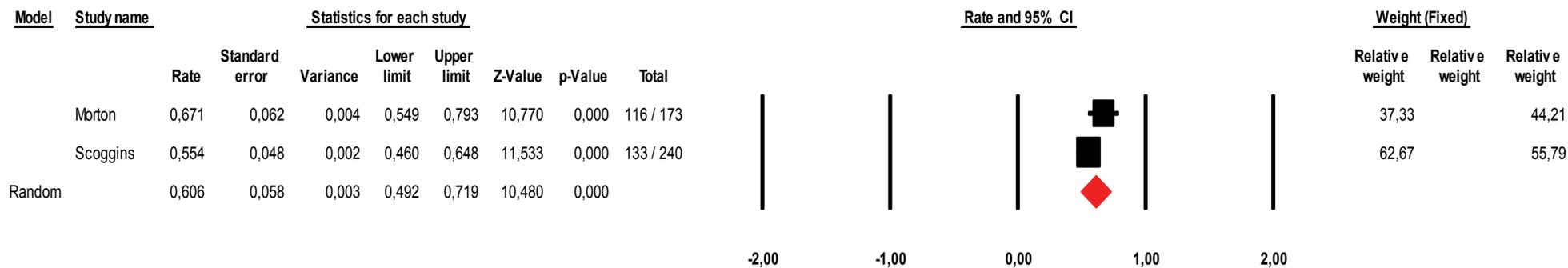


Figura 23. Supervivencia específica por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC.

### (b.1) Ganglio centinela positivo

Dos artículos dan datos de supervivencia en el caso de que el ganglio centinela sea positivo (Morton *et al.* 2014; Rondelli *et al.* 2011). Las tasas que reportan son del 61,4% y del 48,9% respectivamente. La tasa ponderada de supervivencia sería del 50,1% con un intervalo de confianza del 43,8 al 56,5% (Figura 24).

Se observó baja heterogeneidad entre los artículos con un índice  $I^2$  del 23,28%. Las causas de esta baja heterogeneidad podrían venir de la diferencia de metodología de cada artículo, un ensayo el de Morton y un metaanálisis el Rondelli, así como la gran diferencia en el tamaño muestral, (57 en el artículo de Morton frente a los 421 del metaanálisis de Rondelli).

### (b.2) Ganglio centinela negativo

Los mismos artículos de Morton y Rondelli presentan datos en el caso de que el ganglio centinela sea positivo, con tasas de supervivencia a 5 los años del 69,8 y 71% respectivamente. La tasa de supervivencia ponderada fue del 70,8% con un intervalo de confianza al 95% que comprende del 65,1% al 76,6% (Figura 25). El análisis de heterogeneidad mostró un índice  $I^2$  de 0%, no observándose heterogeneidad entre los artículos.

### (c) Estrategia 3: Escisión de la lesión primaria

Artículos que incluyan datos de supervivencia a los 5 años de esta estrategia, únicamente escisión de la lesión primaria en melanoma de espesor grueso, sólo hay uno (Morton *et al.* 2014) y da un dato de supervivencia del 67,5% ( $\pm 4,5\%$ ).

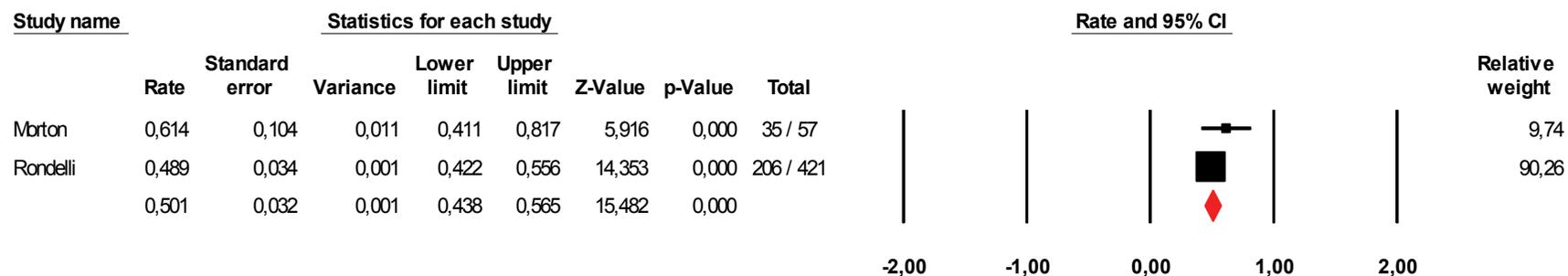


Figura 24. Supervivencia específica por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo.

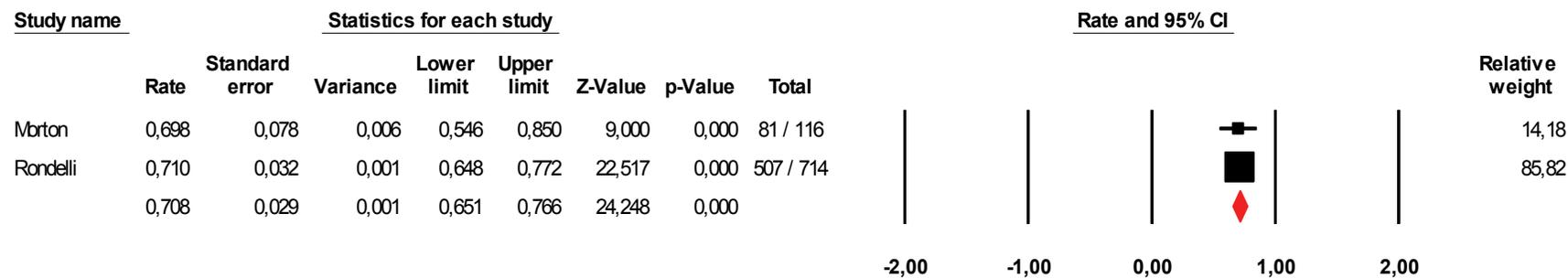


Figura 25. Supervivencia específica por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC con ganglio centinela negativo.

#### **4.4.1.3. MC de espesor fino de Breslow**

##### **(a) Estrategia 1: Escisión con BSGC sin LA**

No se encuentran artículos que permitan obtener datos de esta estrategia de actuación en melanoma fino.

##### **(b) Estrategia 2: Escisión con BSGC y LA**

Tampoco se analizará la estrategia 2 globalmente, antes de su distinción entre GC positivo y negativo por la ausencia de artículos que presenten esos datos.

##### **(b.1) Ganglio centinela positivo**

Los artículos que aportan datos de SG a los 5 años de los pacientes con GC positivo son los de Han y Venna (Han *et al.* 2013; Venna *et al.* 2012). Así, los datos que encontramos de supervivencia global en melanoma cutáneo a los 5 años son del 90,8 y 91,2% respectivamente. La supervivencia ponderada fue del 90,9% con un intervalo de confianza del 72,1 al 100% (Figura 26). El análisis de heterogeneidad mostró un índice  $I^2$  de 0%, no observándose heterogeneidad entre los artículos.

##### **(b.2) Ganglio centinela negativo**

Se obtienen datos de los dos mismos artículos (Han *et al.* 2013; Venna *et al.* 2012) con tasas de supervivencia del 97,8% y del 97,1% respectivamente. La supervivencia ponderada fue del 97,6% (IC95%=92,4-100%) (Figura 27). En el análisis de heterogeneidad se observa un índice  $I^2$  de 0%, es decir, que no existe heterogeneidad entre los artículos.

##### **(c) Estrategia 3: Escisión de la lesión primaria**

No se han encontrado artículos que permitan obtener datos de esta estrategia específica en melanoma fino.

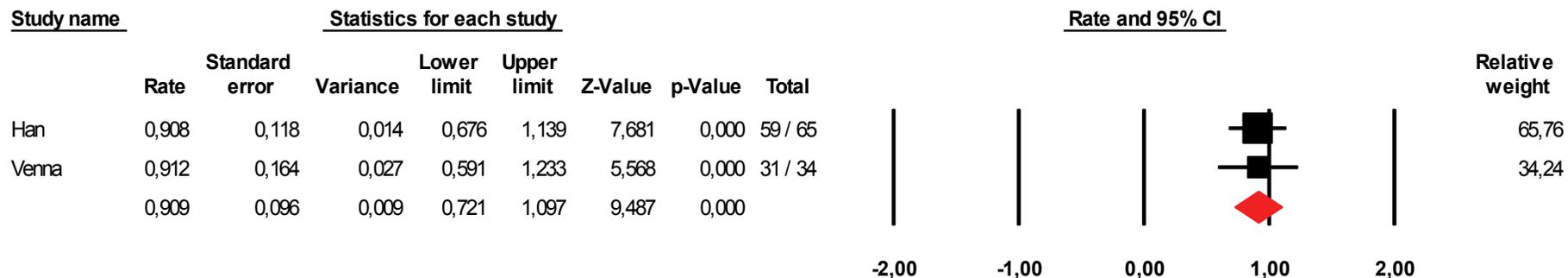


Figura 26. Supervivencia específica por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con GC positivo.

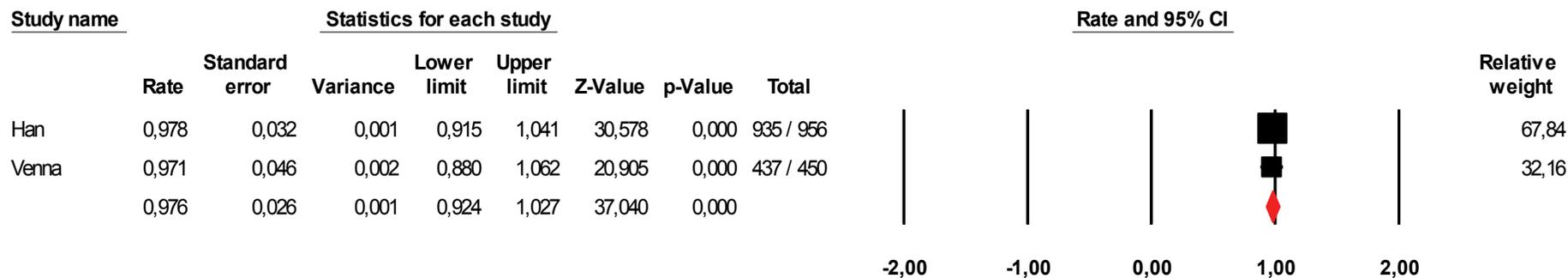


Figura 27. Supervivencia específica por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con GC negativo.

#### 4.4.1.4. MC de todos los espesores de Breslow

A modo de resumen de las tasas ponderadas de supervivencia global específica por melanoma a 5 años se elabora una tabla en la que muestran las diferentes estrategias seguidas según los diferentes espesores de Breslow. (Tabla 25)

En esta tabla, podemos observar que, dentro del grupo de los melanomas de espesor intermedio, hay un mayor porcentaje de pacientes vivos a los 5 años en el grupo que sigue la estrategia 2 con ganglio centinela negativo, el 89%, frente al 63,7% de aquellos que siguiendo la misma estrategia presentaron ganglio positivo. Por otra parte, estos pacientes con ganglio centinela positivo y posterior linfadenectomía, presentan una mayor supervivencia que aquellos en quienes no se lleva a cabo la linfadenectomía, con una tasa de supervivencia del 77,8%. No obstante, si se compara por estrategias, sin tener en cuenta el resultado del ganglio centinela, la que mayor tasa de supervivencia aporta es la 2, seguida de la 3 y por último estaría la 1.

Si realizamos la comparación de estas tasas supervivencia del MC de espesor de Breslow intermedio, se observa que entre la estrategia de la BSGC y la observación, no existen diferencias significativas ( $p=0,18$ ), es decir, que aplicar la técnica o no, en el conjunto de los pacientes no tiene diferencia en los años de vida que viven los pacientes. Sin embargo, en el resto de comparaciones existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, tal es el caso de la estrategia de la BSGC con linfadenectomía *versus* la de la BSGC sin linfadenectomía ( $p=0,0005$ ) y la escisión de la lesión primaria con respecto a la BSGC sin linfadenectomía ( $p=0,005$ ). Lo mismo ocurre al comparar los pacientes con GC negativo y los de GC positivo, con una diferencia de supervivencia asimismo significativa ( $p=0$ ) y los pacientes



con GC positivo con respecto a aquellos con GC positivo que no completan la cirugía con LA, con diferencia hacia estos últimos ( $p=0,0001$ ).

El grupo de pacientes que más vive a los 5 años dentro de aquellos que presentaron melanoma grueso de inicio, es igualmente el de aquellos que siguieron la estrategia 2 y presentaron ganglio centinela negativo, el 70,8%, siendo asimismo los que menos vivieron los de ganglio centinela positivo (50,1%), siendo estas diferencias significativas ( $p=0$ ). Por estrategias, aporta una mayor supervivencia la 3 que la 2, sin embargo la diferencia de supervivencia no es significativa ( $p=0,17$ ).

Si tenemos en cuenta todas las estrategias y espesores, los pacientes que más vivirían serían los de melanoma fino con ganglio centinela negativo (97,6%), seguidos de los finos con ganglio centinela positivo, 90,9%, siendo esta diferencia de supervivencia significativa ( $p=0,0001$ ). Por otro lado, los grupos que menos vivos presentan a 5 años son el de melanoma grueso con ganglio centinela positivo (50,1%), melanoma grueso siguiendo la estrategia 2 (60,6%) y los que presentaron ganglio centinela positivo de espesor intermedio (63,7%). Entre los diferentes espesores, si comparamos cada estrategia, la diferencia de supervivencia es muy significativa, siendo la  $p$  igual a 0 en todos los casos.

*Tabla 25. Tasas ponderadas de supervivencia global por MC a los 5 años.*

<b>Estrategia/Espesor</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Grueso</b>	<b>Fino</b>
<b>1: BSGC sin LA</b>	77,8	NC	NC
<b>2: BSGC con LA</b>	86,7	60,6	NC
<b>2. GC+</b>	63,7	50,1	90,9
<b>2. GC-</b>	89	70,8	97,6
<b>3: Escisión</b>	85,4	67,5	NC

GC: ganglio centinela; NC: no consta

Los artículos que se seleccionaron para estos metaanálisis, en general, no presentan heterogeneidad significativa, con la única excepción del MC de espesor grueso siguiendo la estrategia 2, donde existe una heterogeneidad moderada y se analizan sus posibles causas.

#### **4.4.2. Supervivencia libre de enfermedad del MC**

Se procede de igual manera al apartado anterior para calcular las tasas de supervivencia libre de enfermedad ponderadas en MC. Se separan los apartados según las estrategias seguidas en los diferentes espesores de Breslow de la lesión primaria.

##### **4.4.2.1. MC de espesor intermedio de Breslow**

###### **(a) Estrategia 1: Escisión con BSGC sin LA**

Para esta estrategia únicamente presentaba datos de SLE el artículo de Wong pero a un horizonte temporal de 3 años.

###### **(b) Estrategia 2: Escisión con BSGC y LA**

Se selecciona un único artículo (Morton *et al.* 2014) que nos permite obtener datos para esta estrategia, siendo las tasas de SLE a 5 años del 78,3%, con un intervalo de confianza que incluye del 76,7% al 79,9%.

###### **(b.1) Ganglio centinela positivo**

Se incluyen tres artículos en el caso de los pacientes con GC positivo seguido de LA (Morton *et al.* 2006; Scoggins *et al.* 2009; van der Ploeg *et al.* 2014), con datos de tasas de SLE del 69,1% en el primero, del 51,2% en el segundo y del 54,1% en el tercero. El dato ponderado fue del 58,4% con intervalo de confianza de 45,9 a 71% (Figura 28).

El índice de heterogeneidad  $I^2$  muestra un resultado de alta heterogeneidad, 83,8%. Lo cual indica que los artículos incluidos son heterogéneos entre ellos. Se realiza el análisis de sensibilidad y de subgrupos para valorar si alguno de los artículos aporta mayor heterogeneidad.

Tras este análisis se observa que el artículo de Scoggins es el que está aportando la heterogeneidad. Las causas de heterogeneidad pueden venir dadas por el tipo de análisis del GC, que incluye el estudio molecular con RT-PCR, por lo que detecta más ganglios positivos, el tipo de diseño del estudio, sin brazo de observación y el error estadístico tipo II, lo cual implica una menor calidad que los otros estudios. Al realizarse el análisis sin este artículo se observa una tasa de SLE de 51,9% (IC95%=45,7-58,1%) (Figura 29).

Y como se adelantaba, el índice  $I^2$  es del 0%, mostrando que entre los artículos de Morton y Van der Ploeg no existe heterogeneidad alguna.

Se evalúa el sesgo de publicación con el diagrama en embudo sin encontrarse asimetrías significativas (Figura 30). Se cuantifica esta evaluación utilizando el modelo de regresión de Egger confirmándose la ausencia de sesgo de publicación ( $p=0,9$ ).

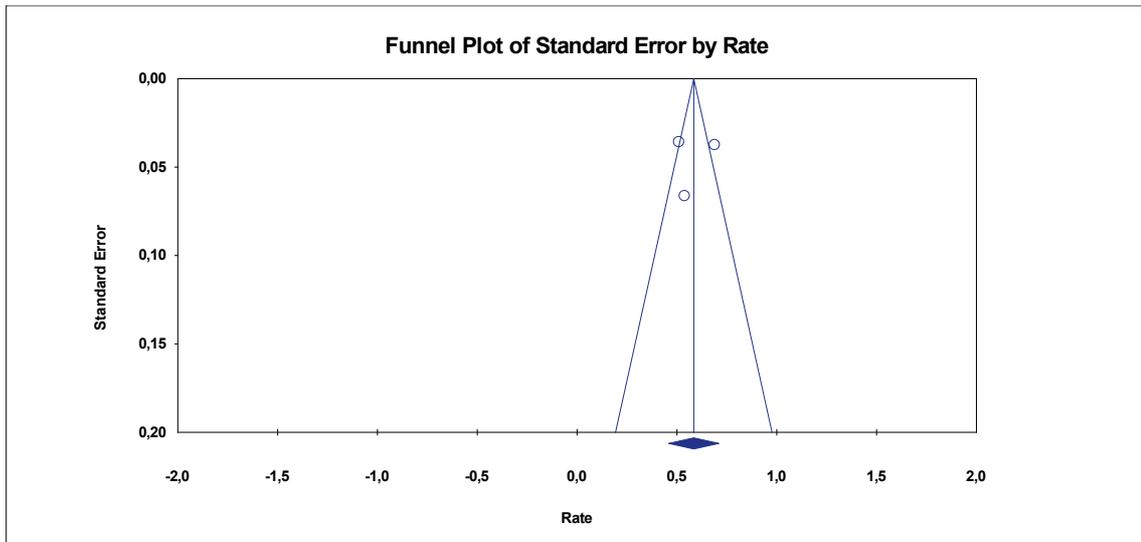


Figura 30. Análisis mediante diagrama de embudo para valorar el sesgo de publicación de los artículos de SLE de MC de espesor intermedio según la estrategia BSGC con GC positivo.

### (b.2) Ganglio centinela negativo

Dos artículos dan datos de supervivencia en el caso de ganglio centinela negativo (Morton *et al.* 2006; van der Ploeg *et al.* 2014), con tasas de SLE a 5 años del 81,4 y 83,2% respectivamente. La tasa de supervivencia ponderada fue del 81,4% con un intervalo de confianza al 95% que comprende del 80% al 82,8%.

El análisis de heterogeneidad mostró un índice  $I^2$  de 0%, no observándose heterogeneidad entre los artículos.

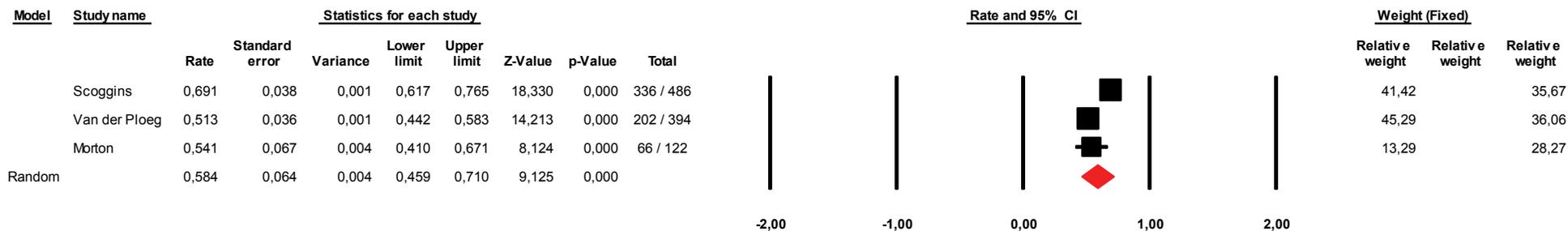


Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con GC positivo.

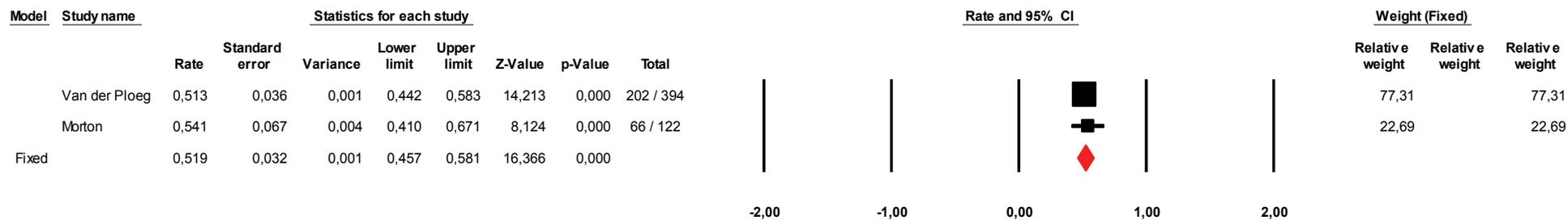


Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor intermedio según la estrategia de BSGC con GC positivo (excluyendo el artículo de Scoggins).

### (c) Estrategia 3: Escisión de la lesión primaria

Únicamente fue seleccionado un artículo que incluya estos datos (Morton *et al.* 2014), reporta una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 73,1% e incluye un intervalo de confianza del 71 al 75,9%.

#### **4.4.2.2. MC de espesor grueso de Breslow**

### (a) Estrategia 1: Escisión con BSGC sin LA

No se encuentran artículos que permitan obtener datos de esta estrategia de actuación en melanoma grueso.

### (b) Estrategia 2: Escisión con BSGC y LA

Los artículos que permiten obtener datos de esta estrategia son los de los dos ensayos (Morton *et al.* 2014; Scoggins *et al.* 2010). Las tasas de SLE a 5 años son del 56,1 y del 59,2% respectivamente. La tasa ponderada fue del 57,8% (IC95%=50,5-65,2) (Figura 31).

No existe heterogeneidad entre los artículos según el índice  $I^2$ , que fue del 0%.

No podremos obtener resultados ponderados dependiendo del resultado del ganglio, dado que únicamente aparecen en el artículo de Rondelli y a 3 años.

### (c) Estrategia 3: Escisión de la lesión primaria

Se ha encontrado un artículo que permite obtener datos de esta estrategia específica en melanoma grueso (Morton *et al.* 2014). Muestra una tasa de SLE a los 5 años del 43,7% (IC95%=39-48,4%).

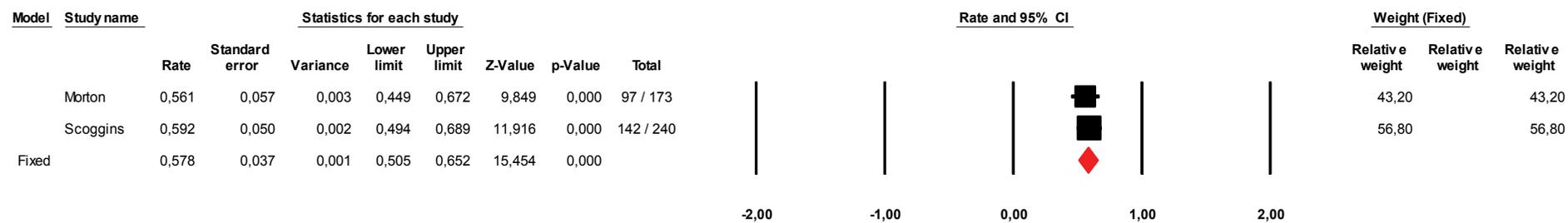


Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor grueso según la estrategia de BSGC.

#### **4.4.2.3. MC de espesor fino de Breslow**

##### (a) Estrategia 1: Escisión con BSGC sin LA

No se encuentran artículos que permitan obtener datos de SLE a 5 años de esta estrategia de actuación en melanoma fino.

##### (b) Estrategia 2: Escisión con BSGC y LA

No se tienen, asimismo, datos para la estrategia dos sin diferenciar por resultado de GC.

##### (b.1) Ganglio centinela positivo

Tanto en el caso del GC positivo como en el del negativo, se tienen datos de tres artículos seleccionados (Han *et al.* 2013; Venna *et al.* 2012; Wright *et al.* 2008). No se tendrán en cuenta los datos de este último por dar las tasas de SLE a 10 años en vez de a 5 años. Así en los otros dos artículos, las tasas de SLE a 5 años para los pacientes con ganglio centinela positivo son del 85,7% y 61,8% respectivamente, siendo la tasa ponderada del 75,5% (IC95%=58,2-92,7%) (Figura 32).

Los artículos mostraron un índice de inconsistencia  $I^2$  del 44,6%, es decir, que existe heterogeneidad baja-moderada entre los artículos. Se investigan las posibles causas de heterogeneidad pudiendo ser la diferencia en el tamaño muestral, tres veces superior en el estudio de Han, el porcentaje de tumores ulcerados, factor de mal pronóstico y que es más de 3 puntos más frecuente en los melanomas del artículo de Venna, así como una menor calidad de este último artículo, cuya metodología no termina de quedar clara en su descripción.



### (b.2) Ganglio centinela negativo

Los artículos de Han y Venna (Han *et al.* 2013; Venna *et al.* 2012), para los pacientes con ganglio centinela negativo mostraron tasas del 90,9% y del 92% respectivamente. La tasa de SLE a 5 años ponderada es del 91% con un intervalo de confianza del 86% al 96,1% (Figura 33).

El análisis de heterogeneidad con el índice  $I^2$  mostró que no existía heterogeneidad entre los artículos (0%).

### (c) Estrategia 3: Escisión de la lesión primaria

Sin datos que introducir en esta estrategia por no haber sido incluido ningún artículo.

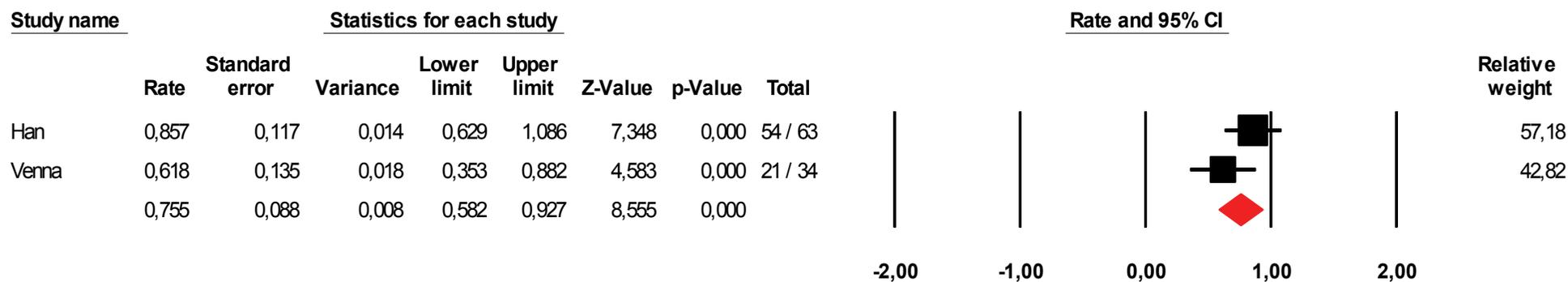


Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con ganglio centinela positivo.

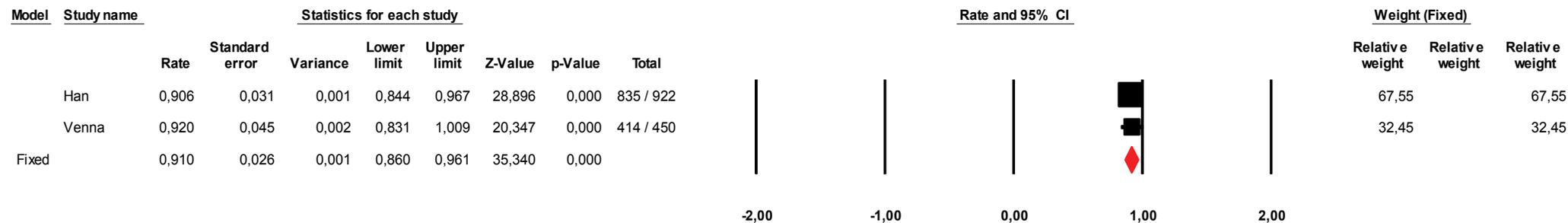


Figura 33. Supervivencia libre de enfermedad por MC de espesor fino según la estrategia de BSGC con ganglio centinela negativo.

#### 4.4.2.4. MC de todos los espesores de Breslow

Se presenta a continuación la tabla resumen de las tasas ponderadas de SLE a 5 años, siguiendo la misma disposición que en el apartado de supervivencia global (Tabla 26). En cuanto a los melanomas de espesor intermedio se observa que estas supervivencias, del 73,1% siguiendo la estrategia de escisión de la lesión primaria y del 78,3% siguiendo la BSGC con linfadenectomía, son estadísticamente significativas ( $p=0,034$ ). Entre los pacientes con ganglio centinela positivo y negativo, también existe diferencia entre los que a los 5 años siguen vivos sin enfermedad, 58,4% y 81,4%, con una  $p$  de significación estadística de 0.

En cuanto a los pacientes con melanoma de espesor grueso de Breslow, siguiendo la estrategia de únicamente escisión, están vivos sin enfermedad a los 5 años el 43,7% frente a los 57,8% de los que siguen la estrategia 2 ( $p=0,007$ ).

En los pacientes con MC de espesor fino, entre los pacientes con ganglio centinela positivo y negativo, la diferencia de SLE a los 5 años oscila entre el 75,5% de los pacientes con GC positivo y el 91% de aquellos con el GC negativo, siendo igualmente diferentes de forma significativa ( $p=0$ ) estas SLE.

Teniendo en cuenta todas las estrategias y espesores, los pacientes que más viven libres de enfermedad a los 5 años serían los que tienen melanoma de espesor fino con ganglio centinela negativo seguido de los de espesor intermedios, también negativos, siendo la diferencia significativa ( $p=0$ ). Por el contrario, los que menos viven libres de enfermedad serían los de espesor grueso, en cualquiera de las dos estrategias estudiadas.

En la comparación entre espesores de las diferentes estrategias, la diferencia de las SLE es significativa en todos los casos ( $p=0$ ).

Tabla 26. Tasas ponderadas de SLE a los 5 años.\*

Estrategia/Espesor	Intermedio	Grueso	Fino
<b>1: BSGC sin LA</b>	NC	NC	NC
<b>2: BSGC con LA</b>	78,3	57,8	NC
<b>2. GC+</b>	58,4*	NC	75,5
<b>2. GC-</b>	81,4	NC	91
<b>3: Escisión</b>	73,1	43,7	NC

\*51,9% teniendo en cuenta los artículos que no presentan heterogeneidad.

GC: ganglio centinela; NC: no consta

Los artículos seleccionados no presentan heterogeneidad a excepción de los pacientes con GC positivo en el MC de espesor intermedio, donde ésta es elevada y los del grupo de GC positivo en MC fino, donde es baja-moderada. En el análisis de sensibilidad realizado en el caso de la alta heterogeneidad, ésta desaparece tras eliminar el artículo de Scoggins que es el que la aporta, por las causas ya descritas anteriormente.

#### 4.4.3. Precisión diagnóstica de la BSGC

Se elabora la tabla de precisión diagnóstica (Tabla 27) con un total de 35.528 pacientes incluidos. El rango de pacientes incluidos por cada autor alcanza de los 173 en melanoma de espesor grueso (Morton *et al.* 2014) a los 24.849 del metaanálisis incluido (Valsecchi *et al.* 2011). De todos ellos, 6.373 presentaron ganglio centinela positivo, lo que supondría un 17,9% de positividad global. El resto de los pacientes, 29.155, tuvieron ganglio centinela negativo, de los cuales 1028 fueron falsos negativos, lo cual supone una probabilidad obtener un falso negativo entre los negativos del 3,5% ( $1-VPN=FN/FN+VN$ ). La

sensibilidad ponderada de todos los estudios fue del 87%, con intervalo de confianza de 86 a 88% y la especificidad del 100% (100-100%).

Tabla 27. Precisión diagnóstica global de la BSGC en MC.

<b>Autor</b>	<b>FN</b>	<b>FP</b>	<b>VP</b>	<b>VN</b>	<b>TOTAL</b>
Scoggins	59	0	486	1.906	2.451
Testori	36	0	220	1.048	1.304
Valsecchi	684	0	4.649	19.516	24.849
Morton	31	0	122	612	765
Van der Ploeg	67	0	256	1.845	2.168
Morton	12	0	57	104	173
Scoggins	19	0	100	121	240
Han	4	0	63	918	985
Wright	6	0	31	594	631
<b>TOTAL</b>	<b>1.028</b>	<b>0</b>	<b>6.373</b>	<b>28.127</b>	<b>35.528</b>

FN: falsos negativos. FP: falsos positivos. VP: verdaderos positivos. VN: verdaderos negativos

Se construye una segunda tabla de precisión diagnóstica de la BSGC separando los artículos según el espesor de Breslow del melanoma (Tabla 28). El total de los pacientes de melanoma de grosor intermedio estudiados es de 33.499. Ganglio centinela positivo tuvieron 6.122 pacientes, lo que supone un porcentaje de positividad del 18,3%. El resto de pacientes, 27.377 presentaron ganglio centinela negativo, de los cuales, 987 fueron falsos negativos, un 3,6%.

Se obtienen los valores de sensibilidad de cada uno de los estudios, que en los melanomas de grosor intermedio oscila entre 79% y 89%, siendo la sensibilidad ponderada de 87% con un intervalo de confianza de 86-88%. En cuanto a la especificidad, en todos los casos es del 100% con muy poca variación entre los estudios, que a lo sumo tienen un pequeño margen para el intervalo de confianza. En este caso sería exactamente igual que los valores obtenidos para todos los estudios

conjuntamente, resultado influenciado por contar este grupo (grosor intermedio) con la mayoría de los pacientes (94,3%).

Los pacientes con melanoma grueso fueron 413 en total. De ellos 225 fueron positivos, lo cual supone un 38,1% de positividad, 256 pacientes presentaron ganglio centinela negativo, de los cuales el 12,1% se trataba de falsos negativos. Estos pacientes presentan una sensibilidad ponderada del 84%, con intervalo de 77 a 89% y especificidad de 100%, con intervalo de 98-100%. Un total de 1.616 pacientes con melanoma fino fueron incluidos. Dentro de este grupo 94 pacientes tuvieron ganglio centinela positivo, lo cual supone el 5,8%. Otros 1.522 pacientes presentaron ganglio centinela negativo, 0,7% de falsos negativos. La sensibilidad fue del 90%, con un intervalo de confianza más amplio, de 83 a 95%, dada la mayor heterogeneidad de los datos, siendo la especificidad del 100%.

Tabla 28. Precisión diagnóstica de la BSGC en MC según su espesor de Breslow.

	Autor	FN	FP	VP	VN	TOTAL	Sen.	IC	Esp.	IC
<b>INTERMEDIO</b>	Scoggins	59	0	486	1906	2451	0,89	0,86-0,92	1	1,0-1,0
	Testori	36	0	220	1048	1304	0,86	0,81-0,90	1	1,0-1,0
	Valsecchi	684	0	4649	19516	24849	0,87	0,86-0,88	1	1,0-1,0
	Morton	31	0	122	612	765	0,8	0,73-0,86	1	0,99-1,0
	Van der Ploeg	67	0	256	1845	2168	0,79	0,74-0,84	1	0,99-1,0
	<b>TOTAL</b>	<b>987</b>	<b>0</b>	<b>6122</b>	<b>26390</b>	<b>33499</b>	<b>0,87</b>	<b>0,86-0,88</b>	<b>1</b>	<b>1,0-1,0</b>
<b>GRUESO</b>	Morton	12	0	57	104	173	0,83	0,72-0,91	1	0,97-1,0
	Scoggins	19	0	100	121	240	0,84	0,76-0,90	1	0,97-1,0
	<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>0</b>	<b>157</b>	<b>225</b>	<b>413</b>	<b>0,84</b>	<b>0,77-0,89</b>	<b>1</b>	<b>0,98-1,0</b>
<b>FINO</b>	Han	4	0	63	918	985	0,94	0,85-0,98	1	1,0-1,0
	Wright	6	0	31	594	631	0,84	0,68-0,94	1	0,99-1,0
	<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>94</b>	<b>1512</b>	<b>1616</b>	<b>0,9</b>	<b>0,83-0,95</b>	<b>1</b>	<b>1,0-1,0</b>

FN: falsos negativos. FP: falsos positivos. VP: verdaderos positivos. VN: verdaderos negativos.  
Sen: sensibilidad. Esp: especificidad. IC: intervalo de confianza 95%

#### 4.4.3.1. Espesor intermedio

En las siguientes figuras se muestran los diferentes parámetros estudiados, aparte de la sensibilidad (Figura 34) y especificidad, (Figura 35) se analiza la *odds ratio* de cada uno de los estudios (Figura 36), y la ponderada que es de 24.834,84 (5.063,85-121.798,38) y los cocientes de probabilidades positivo (Figura 37) y negativo (Figura 38) que son de 3.788,04 y 0,15 respectivamente.

El metaanálisis de sensibilidad muestra una inconsistencia ( $I^2$ ) del 83% ( $p=0,000$ ), es decir una alta heterogeneidad entre los resultados. Lo mismo ocurriría en el CP negativo. Sin embargo, la OR y el CP positivo presentan una heterogeneidad baja-moderada. La especificidad no presenta heterogeneidad en los datos ( $I^2$  de 0% y  $p=0,000$ ) debido a que metodológicamente todos los estudios tienen como *gold standard* el resultado de la prueba en estudio, es decir, no existen falsos positivos.

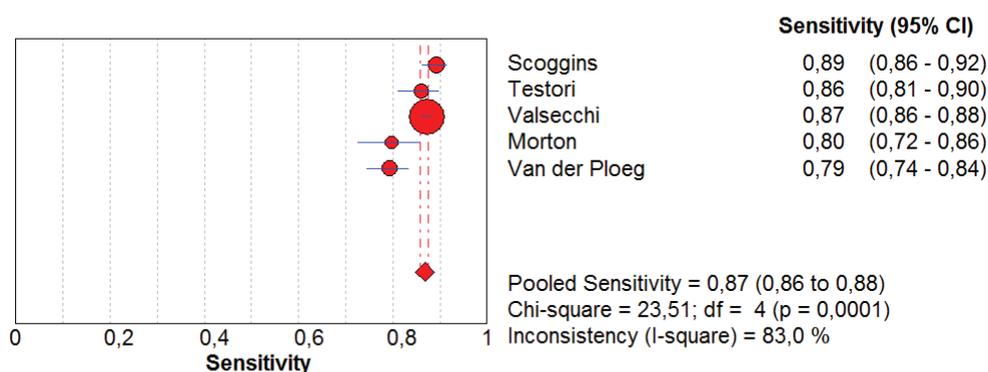


Figura 34. Sensibilidad de la BSGC en MC de espesor intermedio

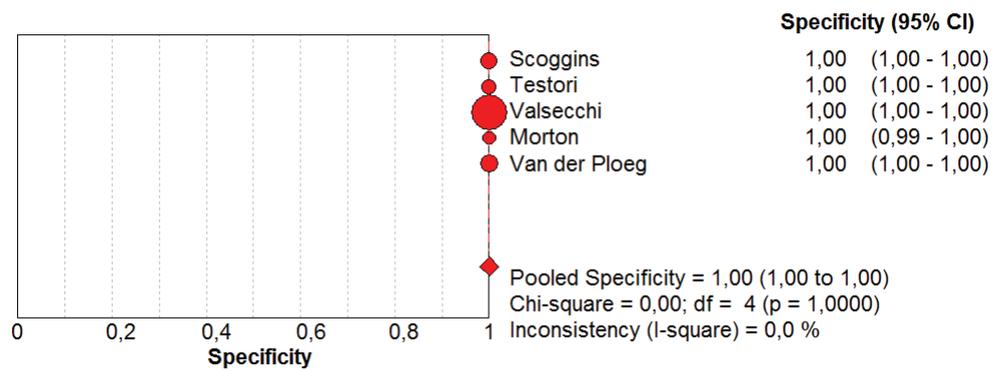


Figura 35. Especificidad de la BSGC en MC de espesor intermedio.

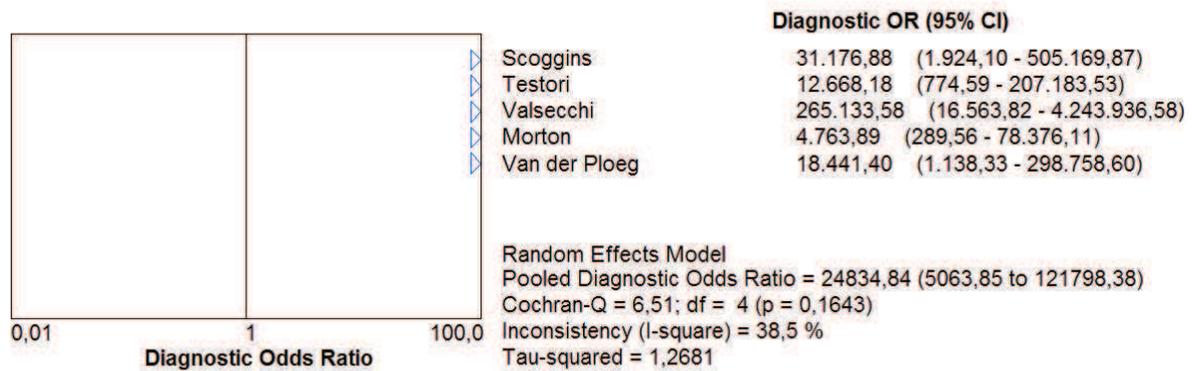


Figura 36. Odds ratio diagnóstica de la BSGC en MC de espesor intermedio.

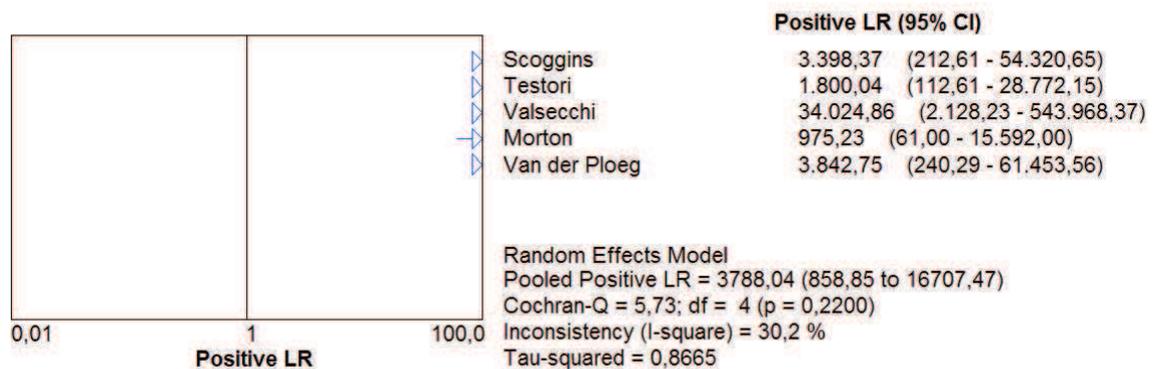


Figura 37. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor intermedio.



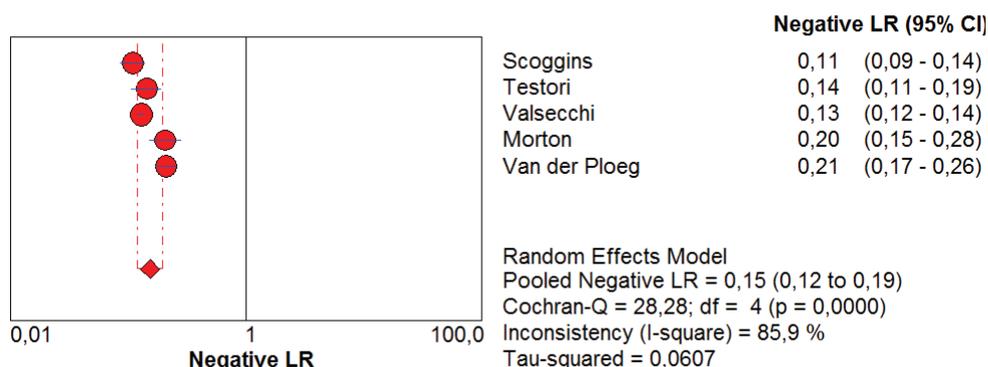


Figura 38. Coeficiente de probabilidad negativo de la BSGC en MC de espesor intermedio.

Dada la heterogeneidad existente entre estudios se realiza un análisis de sensibilidad y de subgrupos. Se valora si alguno de los artículos está aportando una mayor heterogeneidad, encontrándose que los que mayor heterogeneidad aportan son los artículos de Valescchi y Scoggins. Si se tienen en cuenta sólo los artículos de Morton y Van der Ploeg, no existe heterogeneidad en ninguno de los parámetros de precisión diagnóstica, tratándose de los resultados más homogéneos. Así, teniendo en cuenta únicamente los artículos que no presentan homogeneidad, la sensibilidad ponderada es del 79 % (IC95%=76-83%) y la especificidad del 100% (IC95%=99-100%).

Las causas de heterogeneidad pueden venir dadas por las diferencias en el tamaño muestral, las poblaciones estudiadas, diferente calidad y naturaleza de los estudios así como alguna causa de heterogeneidad estadística.

#### 4.4.3.2. Espesor grueso

Se muestran las figuras de todos los parámetros analizados de forma ponderada observándose una sensibilidad del 84% (Figura 39), especificidad del 100% (Figura 40), *odds ratio* de 1.098,59 (Figura 41), CP positivo de 187,75 (Figura 42) y un CP negativo de 0,17 (Figura

43). En este caso el indicador de heterogeneidad  $I^2$  fue del 0% en todos los casos, pudiendo considerar que no existe heterogeneidad entre los artículos seleccionados.

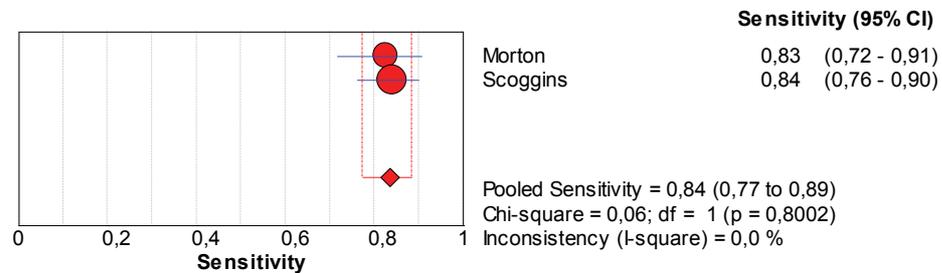


Figura 39. Sensibilidad de la BSGC en MC de espesor grueso.

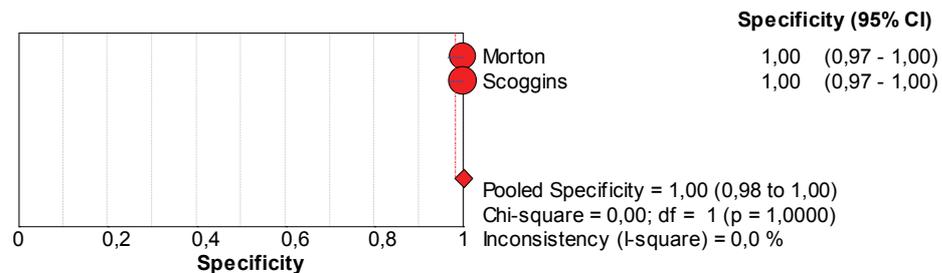


Figura 40. Especificidad de la BSGC en MC de espesor grueso.

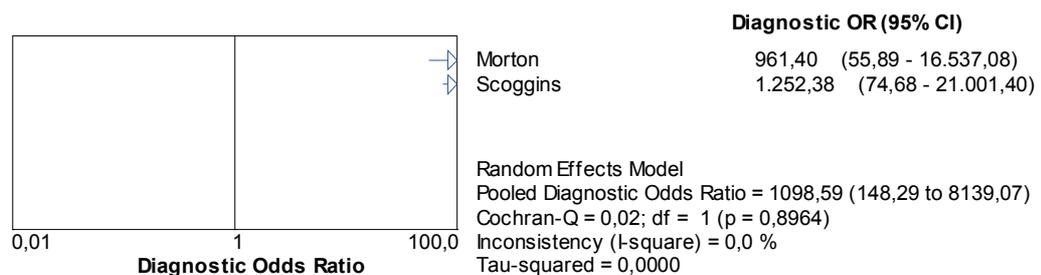


Figura 41. Odds ratio diagnóstica de la BSGC en MC de espesor grueso.

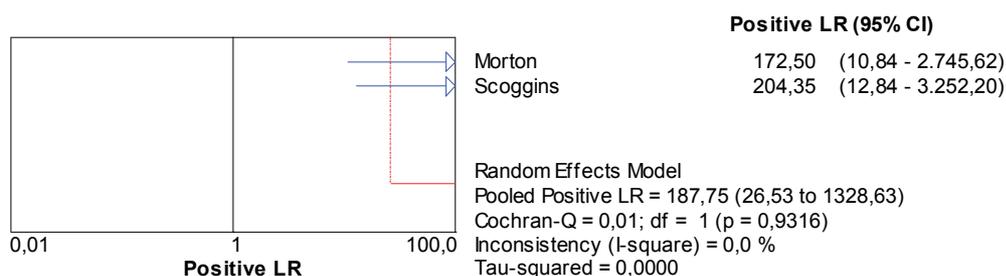


Figura 42. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor grueso.

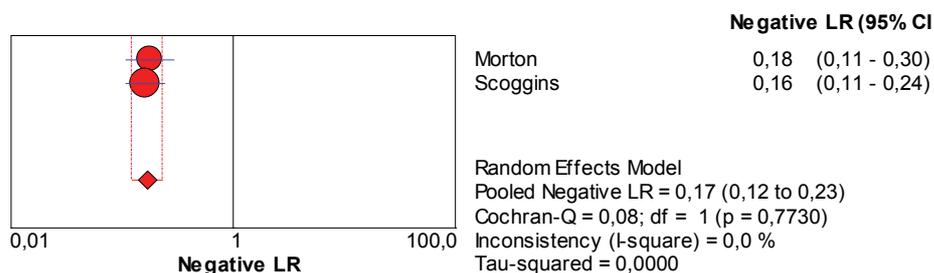


Figura 43. Coeficiente de probabilidad negativo de la BSGC en MC de espesor grueso.

#### 4.4.3.3. Espesor fino

En las siguientes figuras se muestran todos los parámetros estudiados de forma ponderada, con valores de 90% para la sensibilidad (Figura 44), 100% para la especificidad (Figura 45), 12.114,5 de *odds ratio* (Figura 46), 1.301,5 de CP positivo (Figura 47) y un CP negativo de 0,11 (Figura 48). En este caso el indicador de heterogeneidad  $I^2$  fue del 0%, es decir, que no se observaba heterogeneidad en la especificidad, la OR y el CP positivo. En el caso de la sensibilidad y del CP negativo el indicador  $I^2$  fue del 63,5% y del 65,8%, lo cual indica la existencia de heterogeneidad moderada entre los estudios. Se barajan como posibles causas de heterogeneidad el tamaño muestral, siendo del doble en el artículo de Han, el seguimiento de la serie, siendo prácticamente el doble en el estudio de Wright, lo cual podría afectar al número de falsos negativos, así como el porcentaje de ulceración, con 5 puntos de diferencia entre ambos

estudios (mayor en Wright), pudiendo afectar al número de verdaderos positivos, ya que se considera un factor de mal pronóstico. Al no tratarse de series homogéneas, al menos en los parámetros mencionados anteriormente, podrían estar afectando a la diferencia de sensibilidad entre los estudios.

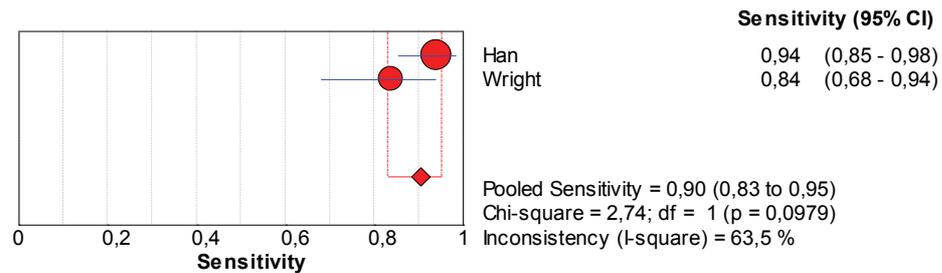


Figura 44. Sensibilidad de la BSGC en MC de espesor fino.

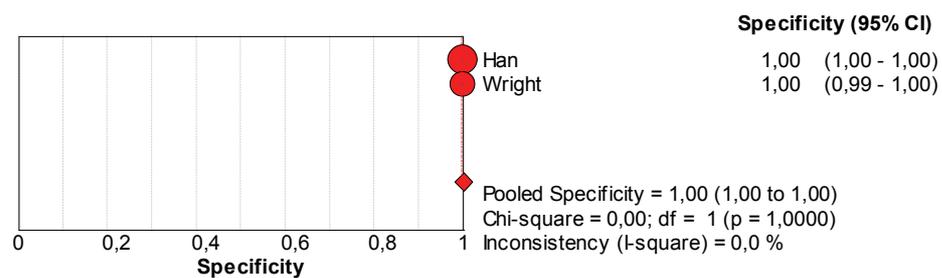


Figura 45. Especificidad de la BSGC en MC de espesor fino.

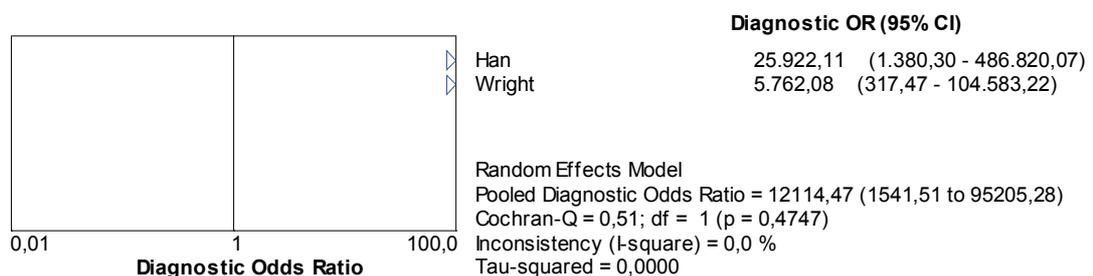


Figura 46. Odds ratio diagnóstica de la BSGC en MC de espesor fino.

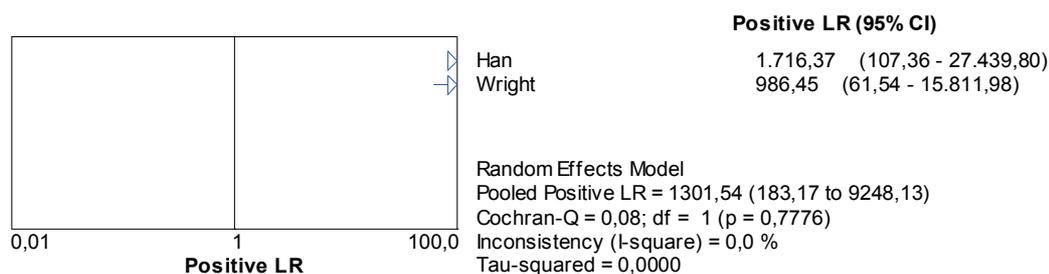


Figura 47. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor fino.

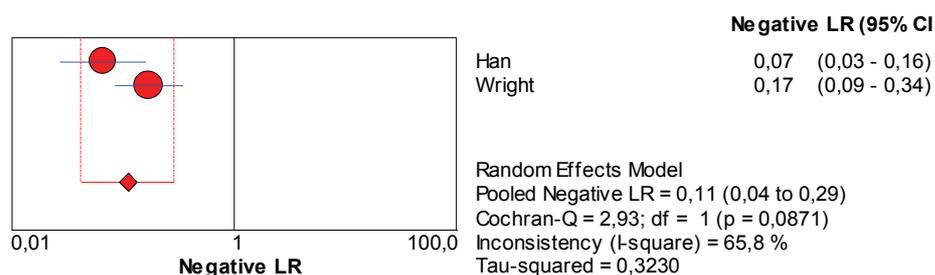


Figura 48. Coeficiente de probabilidad positivo de la BSGC en MC de espesor fino.

#### 4.4.4. Ecografía ganglionar preoperatoria

Los artículos de ecografía pre-quirúrgica incluyen un total de 1.229 pacientes y 2.270 ganglios, dependiendo qué resultados muestren (Tabla 29). El porcentaje de positividad en los artículos que dan los resultados por paciente fue del 11,9% y por ganglio del 6,65%.

En los artículos estudiados por paciente la sensibilidad variaba entre el 22% (Sanki *et al.* 2009) y el 71% (Hocevar *et al.* 2004). La sensibilidad ponderada fue del 33% con un intervalo de confianza de 24 a 36%. La especificidad se encontraba entre el 84% (Hocevar *et al.* 2004) y el 100% (Kunte *et al.* 2009), siendo la ponderada del 93% (91-94%).

Por otro lado, en los estudios con resultados por ganglio, la sensibilidad global fue del 16% con un intervalo de confianza del 13 al 20%, variando entre los diferentes artículos del 2% (Kunte *et al.* 2009)

al 33% (Chai *et al.* 2012). La especificidad, con un rango entre artículos del 86 % al 100%, presentaba un valor en el estudio ponderado del 97%, con un intervalo de confianza del 96 al 97%.

A continuación se muestran los gráficos de la sensibilidad, la especificidad y el resto de parámetros, separados según los artículos den el resultado por paciente o por ganglio.

*Tabla 29. Resultados de precisión diagnóstica de la ecografía prequirúrgica en MC.*

<b>POR</b>									
<b>PACIENTE</b>	<b>TP</b>	<b>FP</b>	<b>FN</b>	<b>TN</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Especificidad</b>	<b>IC 95%</b>
Kunte	2	0	4	19	25	0,33	0,04-0,78	1	0,82-1,0
Sanki	28	19	97	572	716	0,22	0,15-0,31	0,97	0,95-0,98
Hocevar	10	7	4	36	57	0,71	0,42-0,92	0,84	0,69-0,93
Chai	23	35	48	218	324	0,32	0,22-0,45	0,86	0,81-0,9
Van Rijk	12	10	25	60	107	0,32	0,18-0,50	0,86	0,75-0,93
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>71</b>	<b>178</b>	<b>905</b>	<b>1229</b>	<b>0,3</b>	<b>0,24-0,36</b>	<b>0,93</b>	<b>0,91-0,94</b>

<b>POR</b>									
<b>GANGLIO</b>	<b>TP</b>	<b>FP</b>	<b>FN</b>	<b>TN</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Especificidad</b>	<b>IC 95%</b>
Kunte	2	0	104	29	135	0,02	0,01-0,07	1	0,88-1,0
Marone	18	0	104	709	831	0,15	0,09-0,22	1	1,0-1,0
Sanki	35	23	104	704	866	0,25	0,18-0,33	0,97	0,95-0,98
Chai	23	40	46	239	348	0,33	0,22-0,46	0,86	0,81-0,90
Rossi	12	0	104	109	225	0,13	0,06-0,17	1	0,97-1,0
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>63</b>	<b>358</b>	<b>1761</b>	<b>2270</b>	<b>0,16</b>	<b>0,13-0,20</b>	<b>0,97</b>	<b>0,96-0,97</b>

FN: falsos negativos. FP: falsos positivos. VP: verdaderos positivos. VN: verdaderos negativos. IC: intervalo de confianza 95%

#### (a) Por paciente

Los artículos seleccionados presentan moderada-alta heterogeneidad en cuanto a la sensibilidad, con una  $I^2$  del 71,7% y un valor de  $p=0,0069$ , lo cual indica la falta de homogeneidad (Figura 49). Llama la atención el artículo de Hocevar que se encuentra a gran distancia del intervalo de confianza calculado. En cuanto a la especificidad, la heterogeneidad es muy alta, siendo el  $I^2$  de 90,4%

(Figura 50). Los artículos no se encuentran dentro del intervalo de confianza calculado, dos de ellos se sitúan por encima de él (Kunte *et al.* 2009; Sanki *et al.* 2009) y el resto por debajo, con especificidades inferiores al 91%.

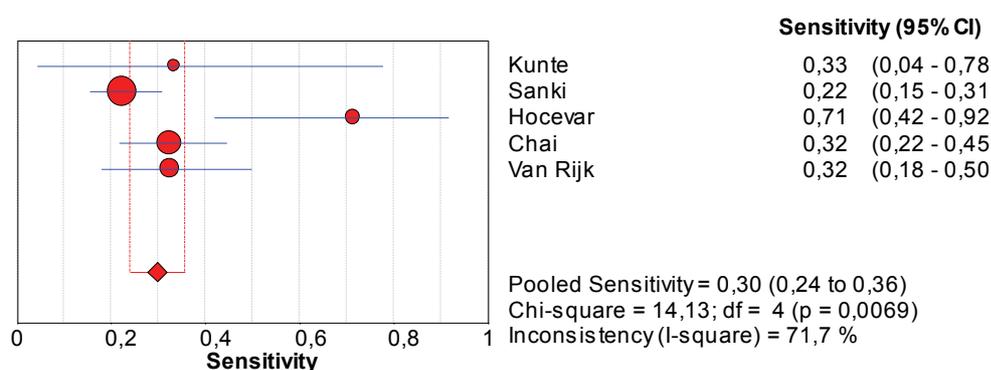


Figura 49. Sensibilidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).

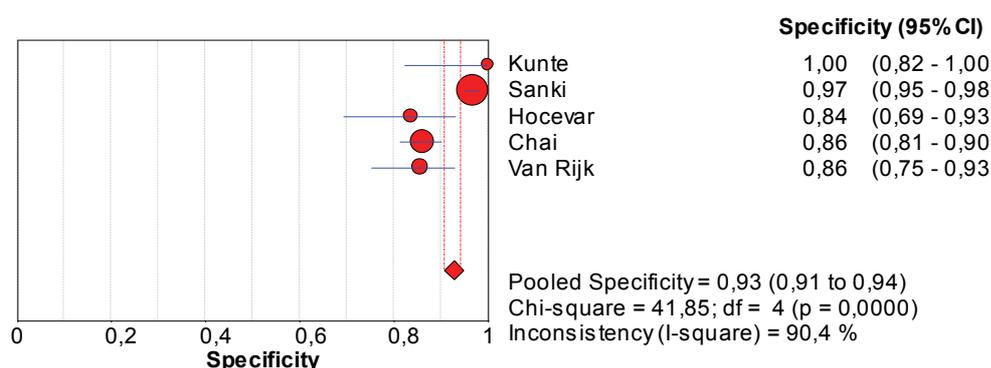


Figura 50. Especificidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).

Del resto de parámetros analizados, la OR (Figura 51) y el CP positivo (Figura 52) también muestran una heterogeneidad moderada,  $I^2$  del 58,2 y del 65,5%. El único parámetro que muestra baja heterogeneidad es el CP negativo ( $I^2$  de 15,1%) aunque el artículo de Hocevar está muy alejado del intervalo de confianza y el de Kunte queda también fuera (Figura 53).

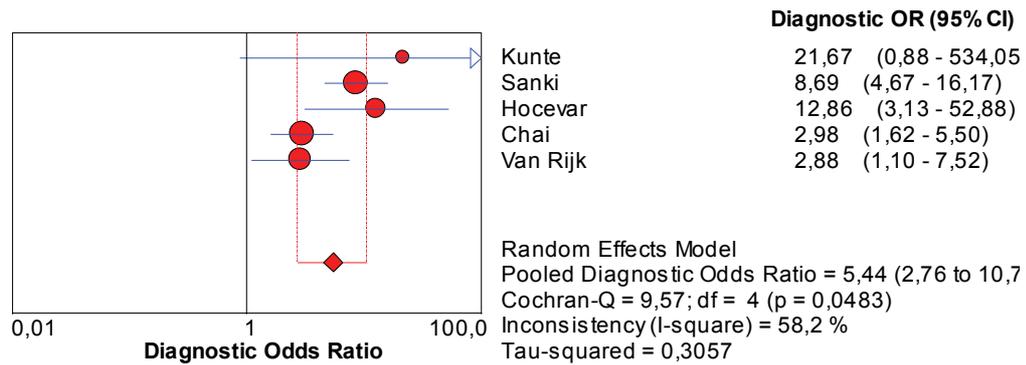


Figura 51. OR diagnóstica de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).

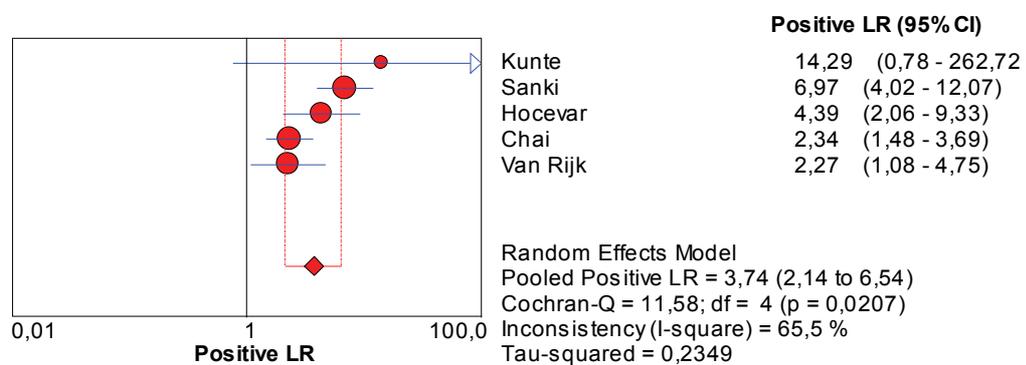


Figura 52. Coeficiente de probabilidad positivo de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).

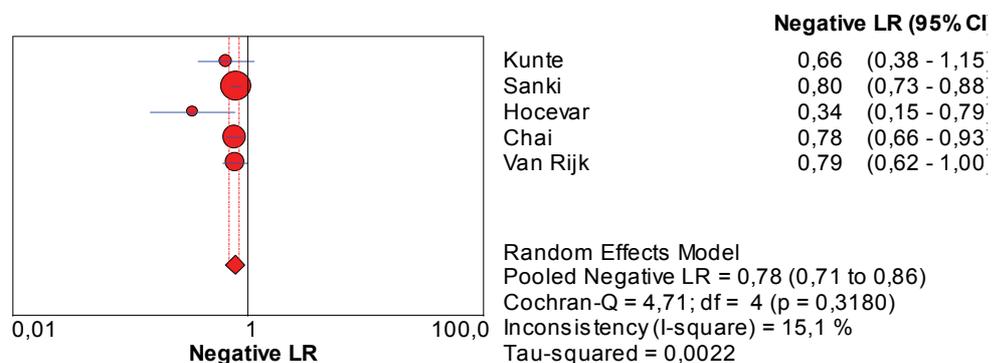


Figura 53. Coeficiente de probabilidad negativo de la ecografía prequirúrgica en MC (por paciente).

### (b) Por ganglio

A la vista de los gráficos, se observa una gran heterogeneidad de los resultados de cada LR estudio. Así lo confirman las cuantificaciones, donde la inconsistencia que se desprende es desde muy alta en el caso



de la sensibilidad (Figura 54),  $I^2$  de 91,5%, donde sólo se encuentra dentro del intervalo de confianza el artículo de Marone; y la especificidad con un índice  $I^2$  de 96,6% (Figura 55), donde ocurre lo mismo con el artículo de Sanki, aunque destaca el distanciamiento del intervalo del artículo de Chai. Los demás parámetros estudiados también presentan alta heterogeneidad (Figuras 56, 57, 58).

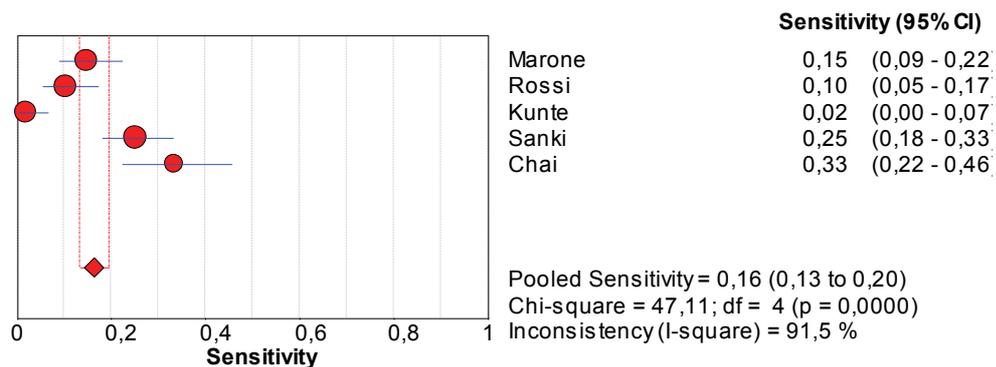


Figura 54. Sensibilidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).

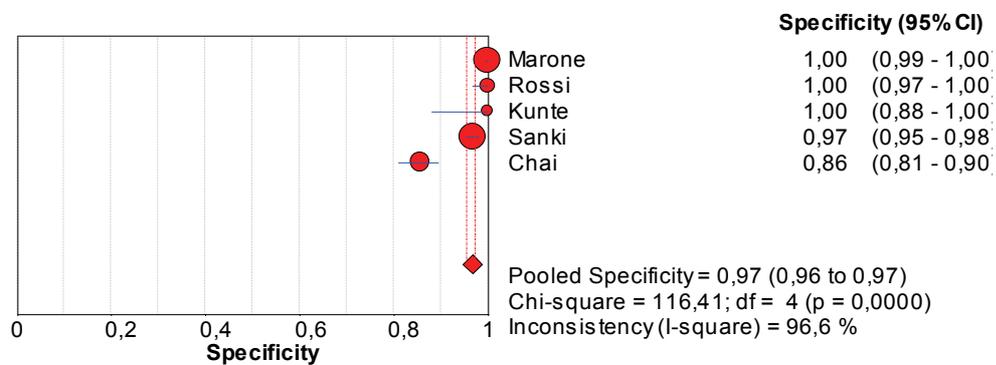


Figura 55. Especificidad de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).

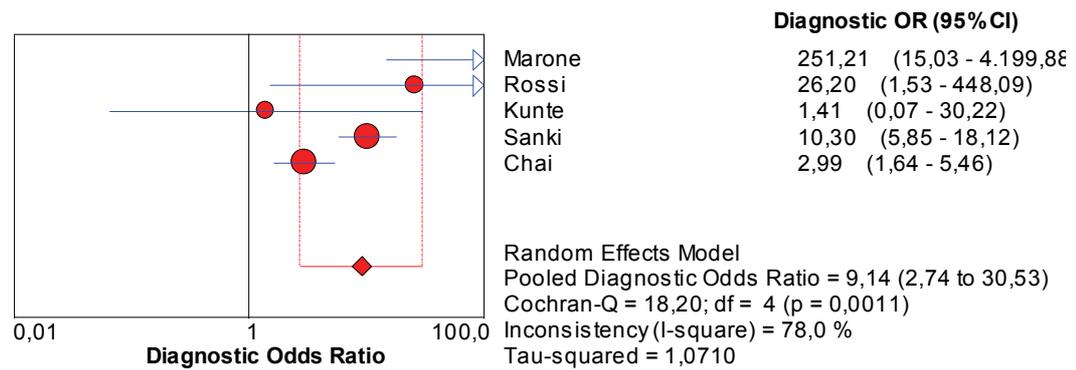


Figura 56. OR diagnóstica de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).

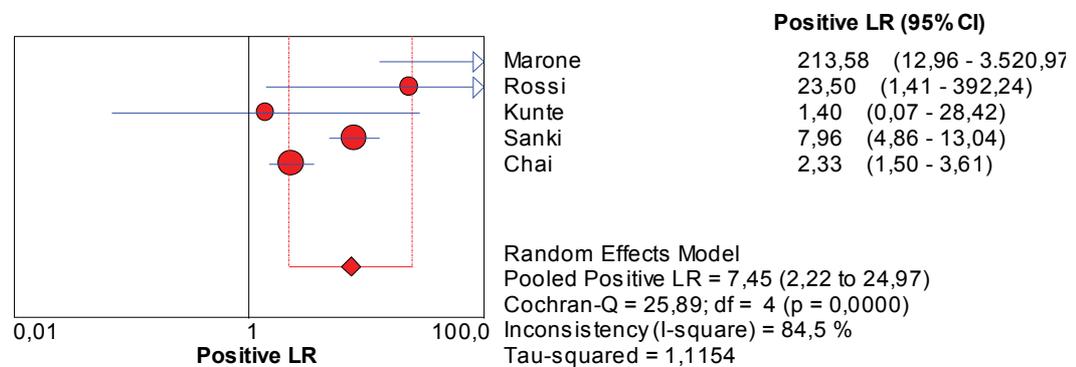


Figura 57. Coeficiente de probabilidad positivo de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).

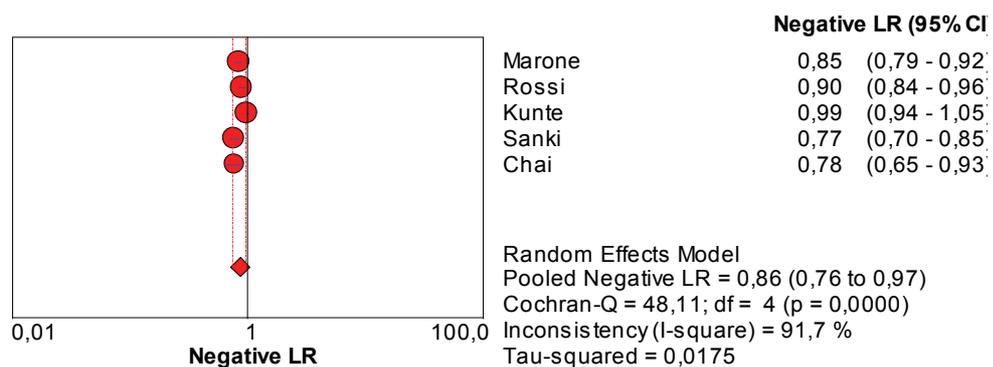


Figura 58. Coeficiente de probabilidad negativo de la ecografía prequirúrgica en MC (por ganglio).

Dada la elevada heterogeneidad existente entre los diferentes artículos se realiza análisis de sensibilidad y de subgrupos. Se comienza el análisis eliminando de cada uno de los grupos los artículos que más

heterogeneidad aportan, que son los de Kunte y Hocevar en el grupo de por paciente y los de Kunte y Chai en el análisis por ganglio. En todos los casos persiste la heterogeneidad en grado elevado. Si se eliminan ambos artículos en cada caso, persiste igualmente la heterogeneidad. Dejando para cada análisis los artículos más homogéneos y de mayor calidad, Sanki y Van Rijk en el primer grupo y Marone, Sanki y Rossi en el segundo, persiste esa heterogeneidad, muy elevada en el segundo grupo, en todos los parámetros analizados y moderada en el primer grupo.

A pesar de este análisis de sensibilidad, vemos que la heterogeneidad está presente entre los artículos incluidos. Se analizan las causas de heterogeneidad valorándose la variabilidad de los artículos en cuanto al tamaño muestral, el tipo de diseño del estudio, la calidad de los mismos, los criterios de inclusión de los pacientes, el tipo de ecógrafo utilizado y las características de los melanomas incluidos.

#### **4.4.5. Precisión diagnóstica de la BSGC, la ecografía ganglionar preoperatoria y el SPECT/SPECT-TC**

Se elabora una tabla resumen (Tabla 30) de los parámetros de precisión de las pruebas estudiadas, en el caso de la BSGC teniendo en cuenta todos los espesores de Breslow, y cada uno por separado, incluyendo los datos de espesor intermedio de los artículos que no mostraban heterogeneidad.

Tabla 30. Tabla resumen de los datos de precisión diagnóstica en MC de las diferentes pruebas analizadas.

PRUEBA	% Positividad	Sen.	IC 95%	Esp.	IC 95%
BSGC espesor intermedio	18,3	0,87	0,86-0,88	1	1,0-1,0
BSGC espesor intermedio*	12,9	0,79	0,76-0,83	1	0,99-1,0
BSGC espesor grueso	38,1	0,84	0,77-0,89	1	0,98-1,0
BSGC espesor fino	5,8	0,9	0,83-0,95	1	1,0-1,0
BSGC todos espesores	17,9	0,87	0,86-0,88	1	1,0-1,0
Ecografía	11,9	0,3	0,24-0,36	0,93	0,91-0,94
SPECT	25,5	0,93	0,8-0,99	1	0,97-1,0

\*sólo artículos sin heterogeneidad. Sen: sensibilidad. Esp: especificidad IC: intervalo de confianza. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela. FN: falsos negativos

Se observa un rango de porcentaje de positividad que va desde el 5,8% de los tumores de espesor fino al 38,1% de los de espesor grueso. Si no se tiene en cuenta la diferenciación por espesores de la BSGC, se observan los extremos del rango en la ecografía, que presenta un 11,9% de positividad y el SPECT con un 25,5%, mejorando la de la BSGC en solitario. No obstante, no se debe perder de vista que el dato de SPECT se refiere a un único artículo.

Los resultados de sensibilidad oscilan entre el 30% de la ecografía y el 93% del SPECT y la especificidad entre el 93% de la ecografía y el 100% del resto de pruebas. Es decir, que la capacidad de la ecografía para diagnosticar los ganglios afectados está muy por debajo de la BSGC y según estos datos el SPECT mejoraría esa detección. No obstante, hacemos una vez más la salvedad de que se trata de un único artículo tras haber sido excluidos el resto.

#### 4.5. Estudio coste-efectividad

Los resultados de los inputs del modelo, se detallan en el apartado 3.6.2 en varias tablas en las que se muestran las

variables clínicas de cada espesor de Breslow de MC, la tasa de complicaciones, las variables de utilidades, las revisiones y estudios complementarios dependiendo de cada estudio, así como los costes individuales y por estados al año del diagnóstico y los siguientes. Asimismo se encuentran a continuación en el mismo apartado las estimaciones de costes de cada estrategia y estado de salud.

#### **4.5.1. Análisis del caso base**

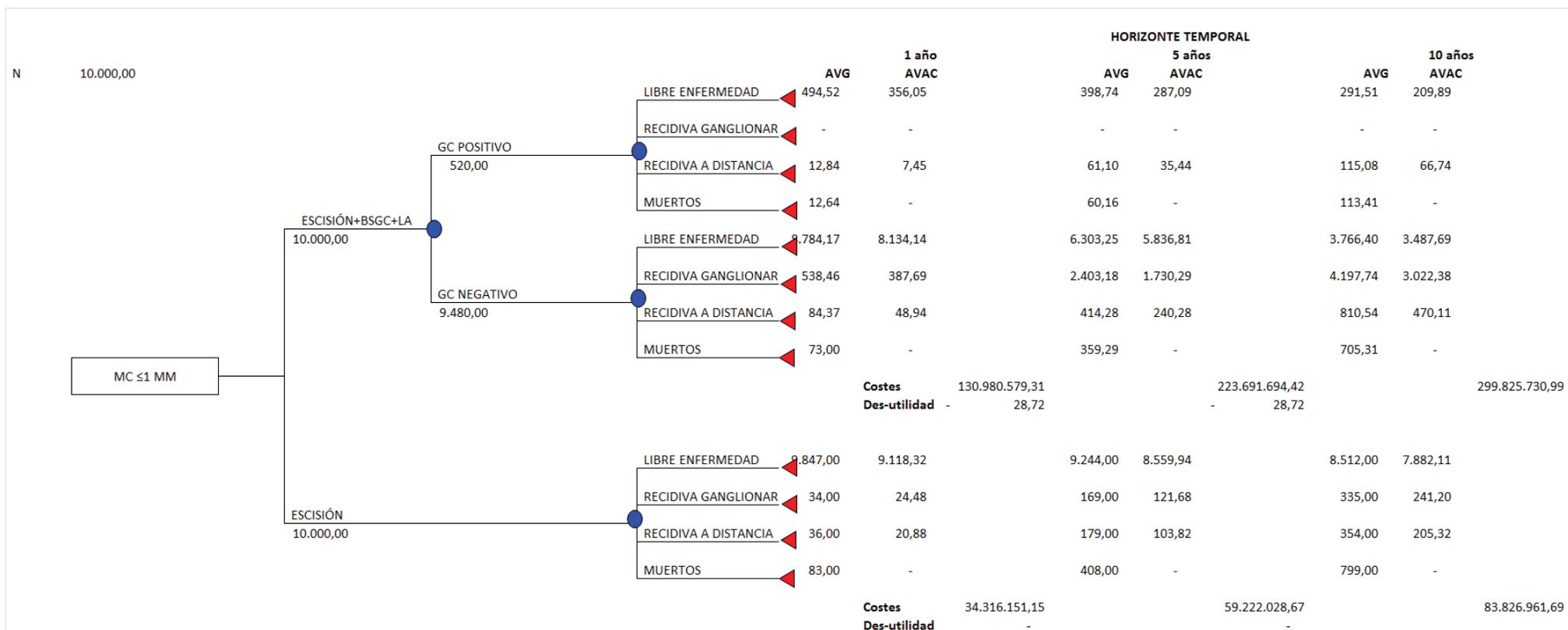
##### ***4.5.1.1. Estructura final del modelo***

Es teniendo en cuenta todos estos datos como se elaboran los modelos finales para cada espesor de Breslow (Figuras 59, 60, 61). En cada uno de ellos se muestran los AVGs (que se corresponderían con el número de pacientes en ese estado) y AVACs para cada estado de salud en cada una de las estrategias, dependiendo del resultado del GC en aquellas que incluyen su realización, en horizontes temporales a 1, 5 y 10 años. Asimismo se muestran los costes totales de cada estrategia y la desutilidad que depende de las complicaciones, a restar al número de AVACs totales en cada una de ellas.





(c). MC de espesor fino de Breslow



N: población; MC: melanoma cutáneo; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; LA: linfadenectomía; GC: ganglio centinela; BSGC+LA: biopsia selectiva de ganglio centinela con linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo/Estrategia 1; AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 61. Árbol de decisión del melanoma cutáneo de espesor fino con resultados a 1, 5 y 10 años.



#### ***4.5.1.2. Variables finales en le horizonte temporal de 1 año***

##### ***(a). MC de espesor intermedio de Breslow***

El coste por paciente al primer año de la estrategia 1, escisión con BSGC sin LA, fue de 16.663 euros, siendo de 16.442 euros la de la estrategia 2 y de 6.754 euros la de la estrategia 3 (escisión). Es decir, la primera se trata de la más cara y la más barata sería la tercera (Tabla 31).

Si nos centramos en la efectividad, los años de vida ganados por paciente según cada estrategia serían de 0,98 en todas ellas, valores no exactamente iguales pero muy similares, a favor de la estrategia 3. Si se trata de los años de vida ganados ajustados a calidad por paciente serían 0,86, 0,86 y 0,89 respectivamente, siguiendo la misma tendencia que el anterior parámetro.

Con la primera estrategia, nos gastaríamos 17.054 euros por año de vida ganado y 19.437 euros si los años son ajustados a calidad. Siguiendo la segunda, estos mismos índices serían de 16.817 euros/AVG y 19.127 euros/AVAC, es decir, se aprecia una disminución en el precio por efectividad en la segunda estrategia frente a la 1. En la estrategia 3, nos gastaríamos 6.902 euros/AVG y 7.602 euros/AVAC, lo cual sería prácticamente una tercera parte del coste en ambos índices con respecto a las otras estrategias.

Así, el coste incremental, para toda la población simulada, entre las estrategias 1 y 2 (se toma la 2 de referencia por estar estandarizado su uso) es de 2.212.478 euros y la efectividad incremental de menos 6 AVG y menos 23 AVAC (Tabla 32). Si esta comparación es entre las estrategias 1 y 3 el coste incremental es de 99.087.683 euros y la efectividad incremental de menos 16 AVG y menos 312 AVAC. La última comparación que hacemos es entre las estrategias 2 y 3, siendo

la diferencia de costes de 96.875.205 euros y la diferencia de efectividad de menos 10 AVG y menos 289 AVAC.

Si obtenemos el cociente de ambas diferencias, costes y efectividad, bien sea en AVG o en AVAC, vemos que obtenemos en ambos casos resultados negativos del índice. No tendremos en cuenta el valor del mismo si sale negativo puesto que se considera que el ICER no da información útil si es negativo (Stinnett *et al.* 1997; van Hout *et al.*) y por tanto nos ceñiremos a utilizar los beneficios netos frente al valor del ICER.

Tabla 31. Valores finales de costes y efectividad por paciente de todas las estrategias en MC de espesor intermedio al primer año.

	AVG	AVAC	Costes	Euros/AVG	Euros/AVAC
<b>BSGC sin LA</b>	0,98	0,86	16.663,30	17.054	19.437
<b>BSGC con LA</b>	0,98	0,86	16.442,05	16.817	19.127
<b>Escisión</b>	0,98	0,89	6.754,53	6.902	7.602

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Tabla 32. Comparaciones de toda la población simulada entre las 3 estrategias en MC de espesor intermedio al primer año.

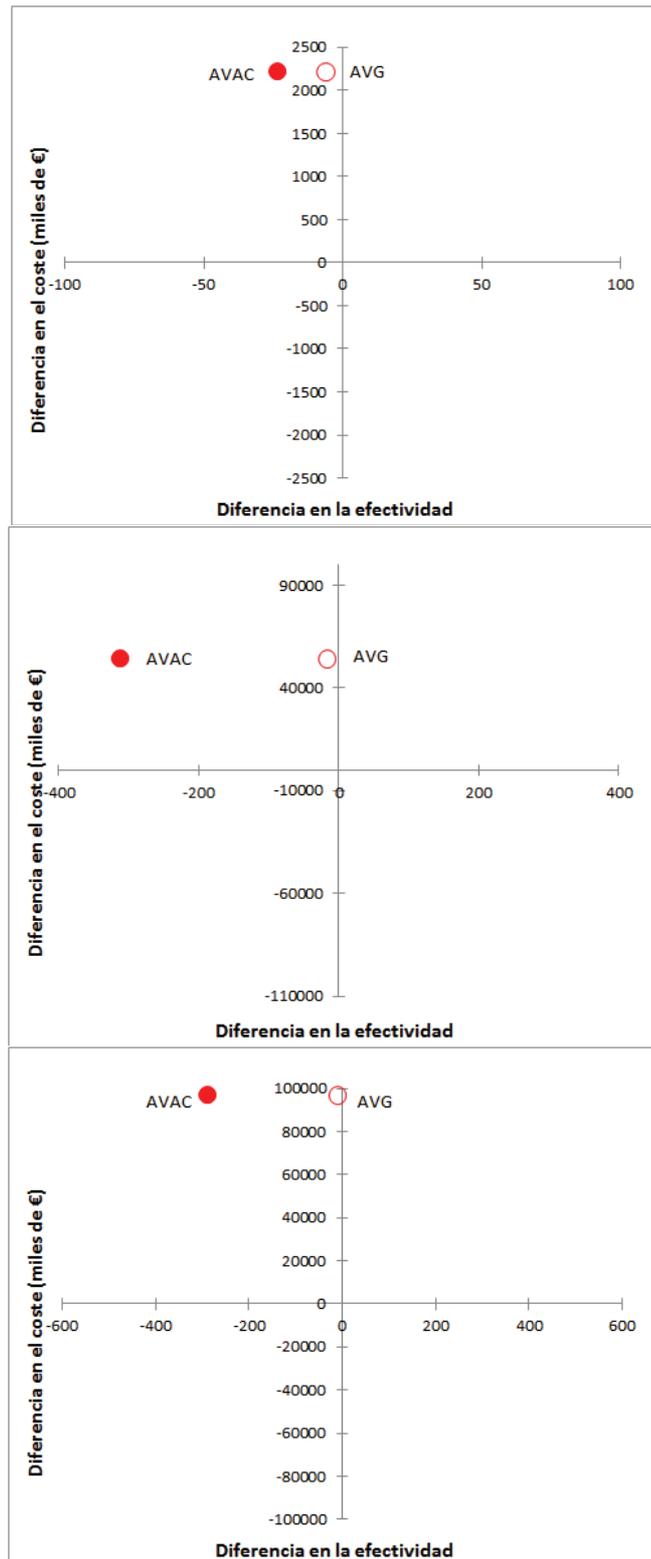
	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
<b>Diferencia costes</b>	2.212.478	99.087.683	96.875.205
<b>Diferencia AVG</b>	-6	-16	-10
<b>ICER</b>	-366.183	-6.108.982	-9.518.098
<b>Diferencia AVAC</b>	-23	-312	-289
<b>ICER</b>	-95.165	-317.740	-335.670

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC sin LA. 2: Escisión con BSGC con LA. 3: Escisión.

---

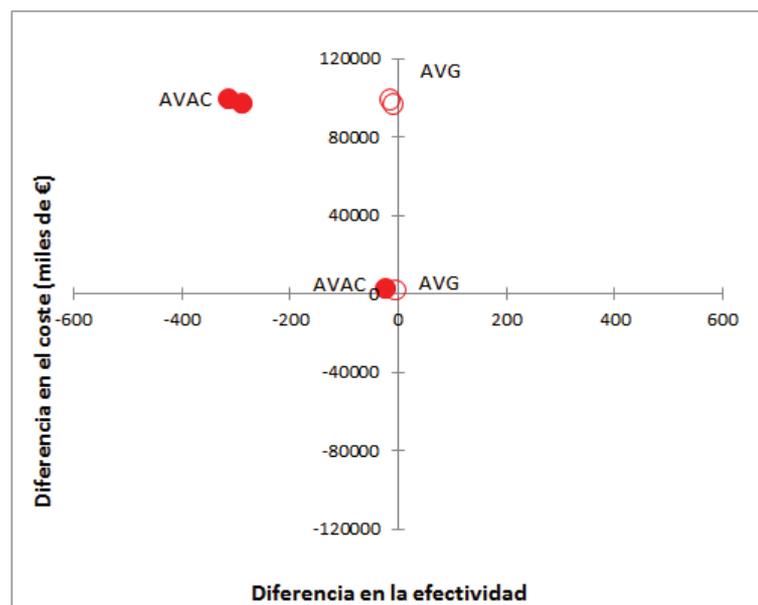
En el plano coste-efectividad (Figura 62) se hacen las mismas comparaciones, estrategia 1 *versus* 2, estrategia 1 *versus* 3 y 2 *versus* 3. En cada uno de los tres planos se contemplan en el eje de coordenadas los resultados de diferencia de costes y diferencia de efectividad tanto en AVGs como en AVACs. Éstos muestran que en las tres comparaciones realizadas, la estrategia referencia es preferible a la alternativa ya que en todos los casos esta última se sitúa en el cuadrante IV frente a la estrategia de estudio. Así pues, según términos coste-efectividad, la estrategia 2 domina sobre la 1 y la estrategia 3, escisión de la lesión primaria y observación, domina sobre las estrategias 2 y 1. Ni la estrategia 1 ni la 2 son coste efectivas con respecto a la 3, ni la 1 es coste efectiva sobre la 2.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 62. Planos coste-efectividad de MC de espesor intermedio a 1 año. Arriba, estrategia 1 vs 2 (referencia). En el centro, estrategia 1 vs 3 (referencia). Abajo, estrategia 2 vs 3 (referencia).

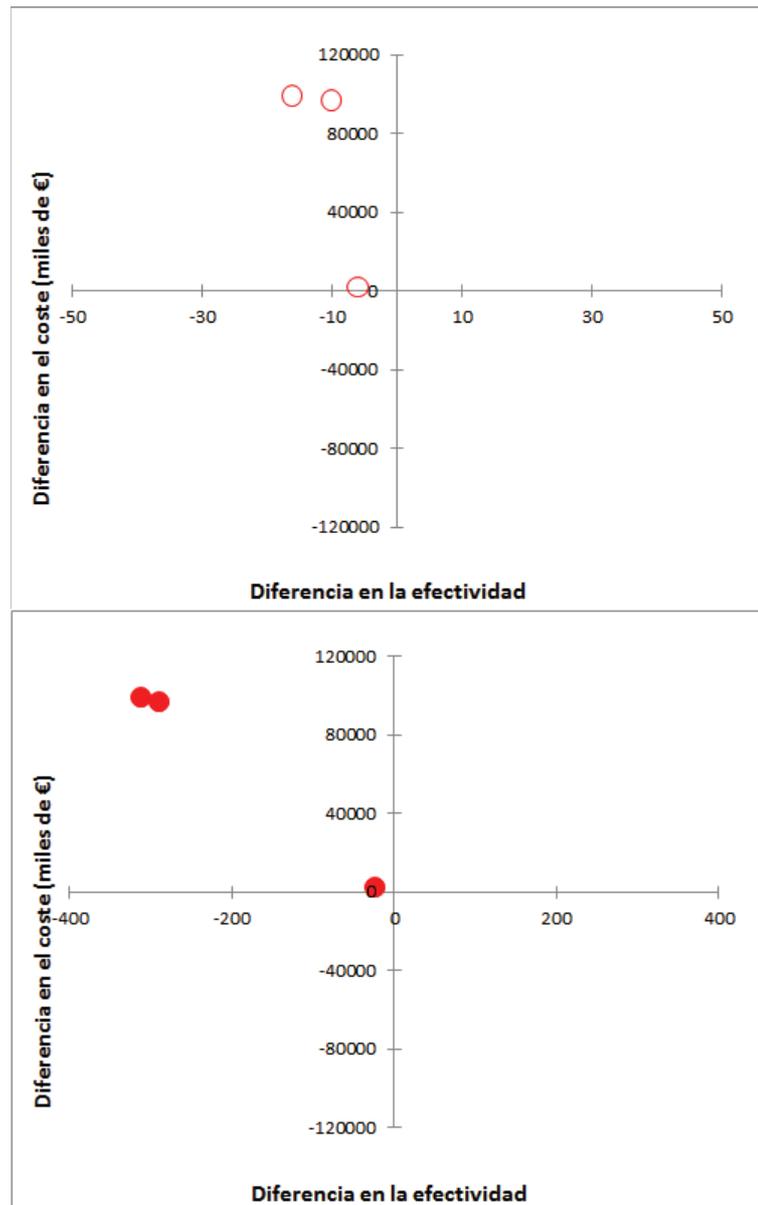
Se construye un plano coste-efectividad (Figura 63) en el que se muestran las 3 comparaciones en un mismo eje de coordenadas, en el que, como ya veíamos, se sitúan todos los resultados en el cuadrante IV, un mayor coste de la intervención y una menor efectividad con respecto a la técnica de referencia. Los valores de la comparación 1 *versus* 2 quedan muy cerca de los ejes y muy distantes de las otras dos comparaciones porque las diferencias entre las técnicas son menores que con respecto a la escisión (diferente orden de magnitud).



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 63. Plano coste-efectividad de las tres comparaciones de MC de espesor intermedio a 1 año.

Por último, se representan en sendos planos coste-efectividad, los resultados de las 3 comparaciones pero en uno de ellos se sitúan los resultados de efectividad en AVG y en el otro en AVAC (Figura 64).



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 64. Plano coste-efectividad de las tres comparaciones de MC de espesor intermedio a 1 año. Arriba, AVGs. Abajo, AVACs

(b). MC de espesor grueso de Breslow

El coste total al primer año de la estrategia 1, escisión con BSGC, fue de 98.754.887 euros para toda la población simulada, frente a los 73.333.179 euros de la estrategia de referencia, escisión, lo que supone un coste incremental de 25.421.708 euros (Tablas 33, 34).

Los años de vida ganados por paciente según la estrategia alternativa serían de 0,95 y si éstos son ajustados a calidad serían 0,80. En la estrategia de escisión, y referencia, éstos serían de 0,96 y 0,86 respectivamente. Es decir, una efectividad incremental de menos 62 AVG y menos 626 AVAC. Si hallamos el cociente entre los dos cálculos incrementales el resultado volvería a ser negativo.

*Tabla 33. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor grueso al primer año.*

	<b>AVG</b>	<b>AVAC</b>	<b>Costes</b>	<b>Euros/AVG</b>	<b>Euros/AVAC</b>
<b>BSGC</b>	0,95	0,80	11.710,65	12.274	5.450
<b>Escisión</b>	0,96	0,86	7.748,65	8.069	3.498

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

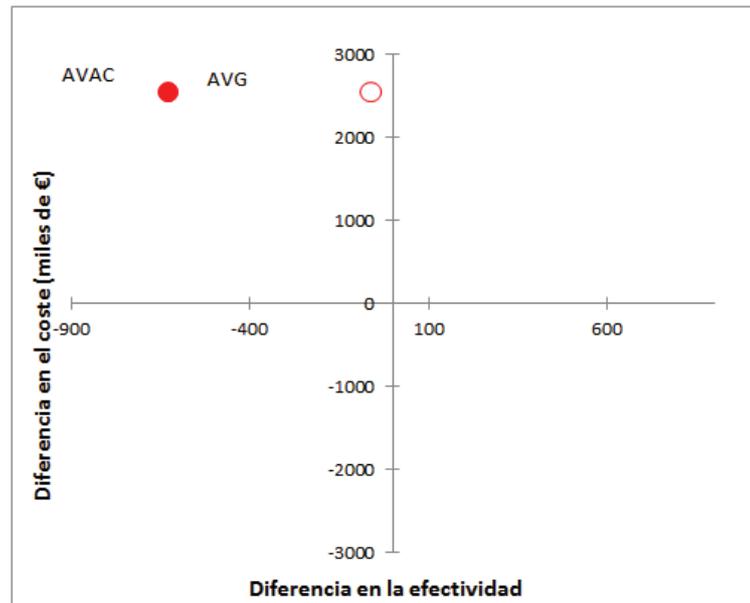
*Tabla 34. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor grueso al primer año.*

	<b>1 vs 2</b>
<b>Diferencia costes</b>	25.421.708
<b>Diferencia AVG</b>	-62
<b>ICER</b>	-409.493
<b>Diferencia AVAC</b>	-626
<b>ICER</b>	-38.408

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC con LA.2: Escisión.

Estos datos, sitúan a la estrategia 1 en el plano coste-efectividad en el cuadrante IV (Figura 65). Es decir, en el que al ser la estrategia más costosa y menos efectiva, habría que descartarla, o lo que es lo mismo, habría que elegir la estrategia 2, escisión, por ser menos costosa y más efectiva.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 65. Plano coste-efectividad de MC de espesor grueso a 1 año. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

### (c). MC de espesor fino de Breslow

La escisión seguida de BSGC tiene un coste por paciente al primer año de 13.098 euros, frente a los 3.432 euros de la estrategia de referencia, escisión, lo que supone un coste incremental de casi 100 millones en toda la población analizada, es decir, el coste es prácticamente el cuádruple (Tablas 35,36). En cuanto a la efectividad, los años de vida ganados según ambas estrategias son 0,99 por paciente, una mínima diferencia a favor de la estrategia de referencia. Por otro lado, los años de vida ajustados a calidad son 0,89 y 0,92, respectivamente, asimismo con diferencia a favor de la escisión. Las efectividades incrementales resultan de menos 0,003 AVGs y menos 0,03 AVACs.



Tabla 35. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor fino al primer año.

	AVG	AVAC	Costes	Euros/AVG	Euros/AVAC
<b>BSGC</b>	0,99	0,89	13.098,06	13.211	14.708
<b>Escisión</b>	0,99	0,92	3.432	3.460	3.745

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

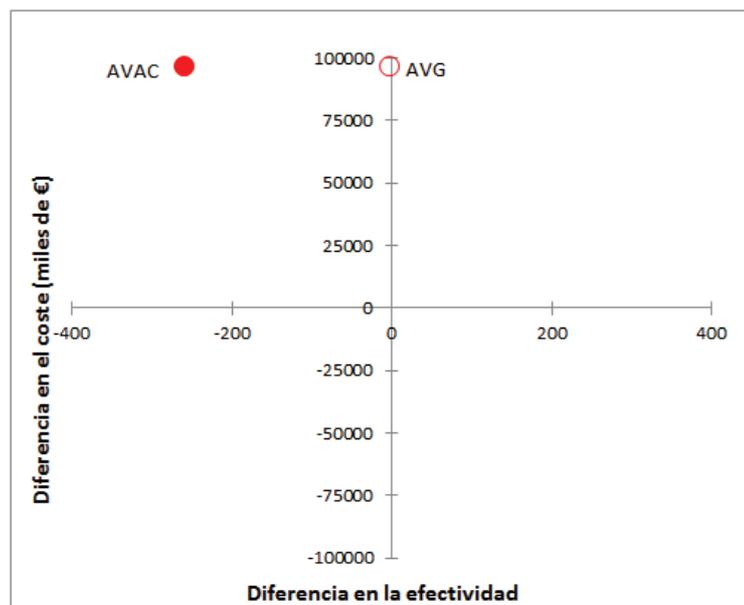
Tabla 36. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor fino al primer año.

	<b>1 vs 2</b>
<b>Diferencia costes</b>	96.664.428
<b>Diferencia AVG</b>	-3
<b>ICER</b>	-36.726.606
<b>Diferencia AVAC</b>	-258
<b>ICER</b>	-374.475

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC con LA. 2: Escisión.

Como vemos en el plano coste-efectividad (Figura 66), no se trata de una estrategia aceptable, puesto que se vuelve a situar en el cuadrante IV, menos efectiva y bastante más costosa la escisión con BSGC que solamente la escisión.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 66. Plano coste-efectividad de MC de espesor fino a 1 año. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

#### 4.5.1.3. Variables finales en el horizonte temporal de 5 años

##### (a). MC de espesor intermedio de Breslow

Los costes por paciente a los 5 años fueron de 29.144 euros con la estrategia 1, de 28.296 euros con la estrategia 2 y de 18.444 euros con la de la estrategia 3 (escisión). La primera se trataría de la más cara siendo la tercera y de referencia la más barata (Tabla 37).

En cuanto a la efectividad, los años de vida ganados por paciente según cada estrategia serían 0,89, 0,91 y 0,90 respectivamente, donde la estrategia 2 sería la que más AVGs aportaría seguida de la estrategia 3. Si tenemos en cuenta los años de vida ganados ajustados a calidad los resultados son de 0,77, 0,78 y 0,79 respectivamente.

Si elegimos la primera estrategia, nos gastaríamos 32.578 euros por año de vida ganado y 37.840 euros, si los años son ajustados a

calidad. Eligiendo la segunda, estos índices serían de 30.940 euros/AVG y 36.126 euros/AVAC, cuesta más con la primera estrategia ganar un año de vida y un año de vida ajustado a calidad. Siguiendo la estrategia 3, gastaríamos 20.542 euros/AVG y 23.426 euros/AVAC índices asimismo, más bajos que en la estrategia 2.

Así, el coste incremental entre las estrategias 1 y 2 es de 8.478.960 euros y la efectividad incremental de menos 200 AVG y menos 131 AVAC (Tabla 38), teniendo en cuenta a toda la población simulada. Si esta comparación es entre las estrategias 1 y 3 el coste incremental es de 106.992.175 euros y la efectividad incremental de menos 33 AVG y menos 172 AVAC. En estos mismos términos, la comparación entre las estrategias 2 y 3 muestra una diferencia de costes de 98.513.215 euros y la diferencia de efectividad de 167 AVG y menos 41 AVAC.

*Tabla 37. Valores finales de costes y efectividad por paciente de todas las estrategias en MC de espesor intermedio a los 5 años.*

	<b>AVG</b>	<b>AVAC</b>	<b>Costes</b>	<b>Euros/AVG</b>	<b>Euros/AVAC</b>
<b>BSGC sin LA</b>	0,89	0,77	29.144,19	32.578	37.840
<b>BSGC con LA</b>	0,91	0,78	28.296,29	30.940	36.126
<b>Escisión</b>	0,90	0,79	18.444,97	20.542	23.426

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

*Tabla 38. Comparaciones de toda la población simulada entre las 3 estrategias en MC de espesor intermedio a los 5 años.*

	<b>1 vs 2</b>	<b>1 vs 3</b>	<b>2 vs 3</b>
<b>Diferencia costes</b>	8.478.960	106.992.175	98.513.215
<b>Diferencia AVG</b>	-200	-33	167
<b>ICER</b>	-42.491	-3.246.122	591.369
<b>Diferencia AVAC</b>	-131	-172	-41
<b>ICER</b>	-64.851	-623.062	-2.404.273

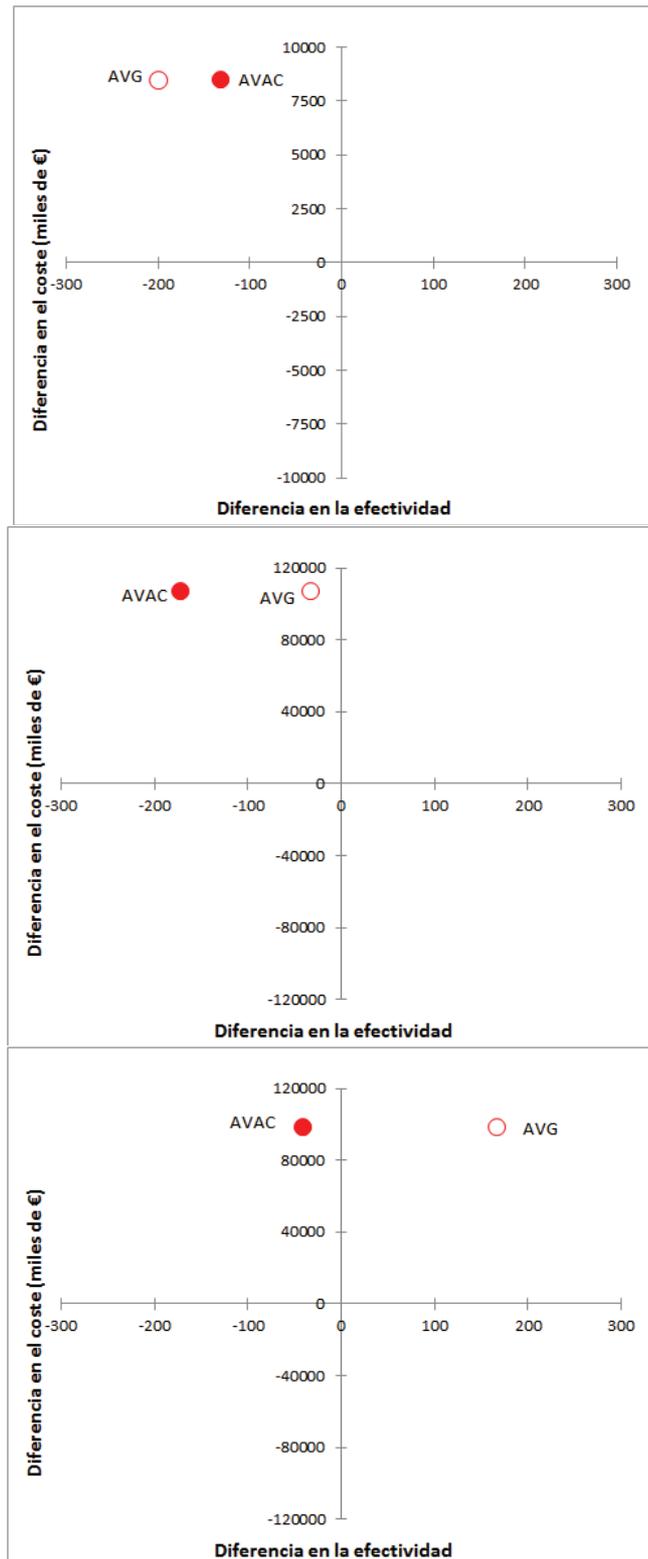
AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad;

ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC sin LA. 2: Escisión con BSGC con LA. 3: Escisión.

A partir de estos datos se elaboran varios planos coste-efectividad, en el primer gráfico (Figura 67) haciendo las mismas comparaciones, estrategia 1 *versus* 2, estrategia 1 *versus* 3 y 2 *versus* 3 aparecen todos los resultados en el cuadrante IV, es decir, que es más cara y menos efectiva la estrategia alternativa, habría que rechazarla. No obstante, aparece un resultado positivo, en el cuadrante I, ya que en la comparación de las estrategias 2 frente a 3 hay una efectividad incremental en AVG de 167. El coste-efectividad incremental sería de 591.369, es decir, que para cada AVG gastamos casi 600 mil euros.

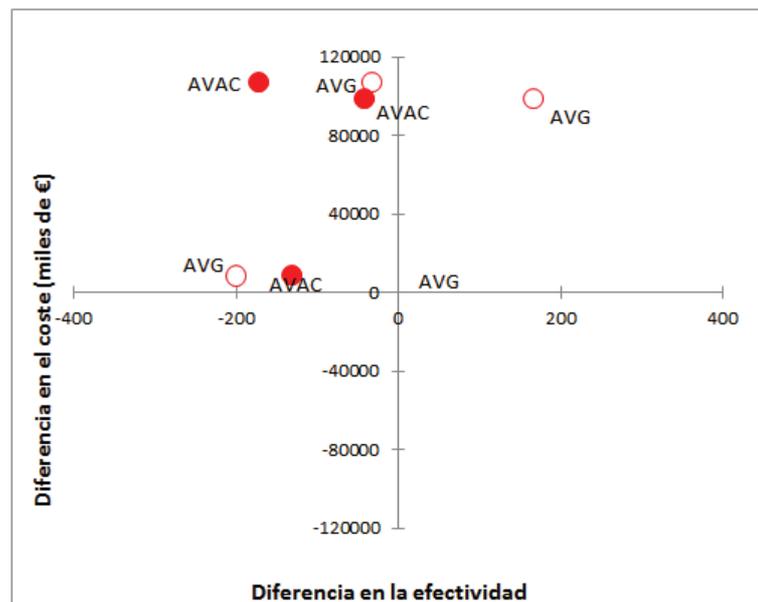
En este caso habría que plantearse cuál es umbral de coste que adoptaremos por unidad de efectividad. El umbral de eficiencia más utilizado en la literatura en España es el de 30.000 euros por AVAC (Sacristán *et al.* 2002) aunque otros autores sitúan el umbral de la aceptabilidad en 50.000 dólares/AVAC (Laupacis *et al.* 1992; Laupacis *et al.* 1993); en ambos casos los umbrales para técnicas ineficientes serían 120.000 euros y 100.000 dólares. Es decir, la técnica no cumple los requisitos de coste-efectividad, tanto por el elevado coste por AVG como porque los AVAC son negativos. Por lo tanto, la estrategia a elegir según los criterios de coste-efectividad sería la 3, escisión, seguida de la 2, BSGC con LA posterior.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 67. Planos coste-efectividad de MC de espesor intermedio a 5 años. Arriba, estrategia 1 vs 2 (referencia). En el centro, estrategia 1 vs 3 (referencia). Abajo, estrategia 2 vs 3 (referencia).

En el plano coste-efectividad (Figura 68) que se muestra a continuación, se presentan las 3 comparaciones de forma conjunta, en el que, como ya veíamos, se sitúan todos los resultados en el cuadrante IV, ahí visualizamos todos los resultados en el cuadrante IV a excepción del ya mencionado que no cumple con los criterios que harían a la estrategia 2 ser coste-efectiva con respecto a la 3.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 68. Plano coste-efectividad de las tres comparaciones de MC de espesor intermedio a 5 años.

Presentamos un último gráfico donde se representan dos planos coste-efectividad, en uno de ellos se muestran los resultados de efectividad en AVGs para las 3 comparaciones y en el otro los de AVACs (Figura 69).

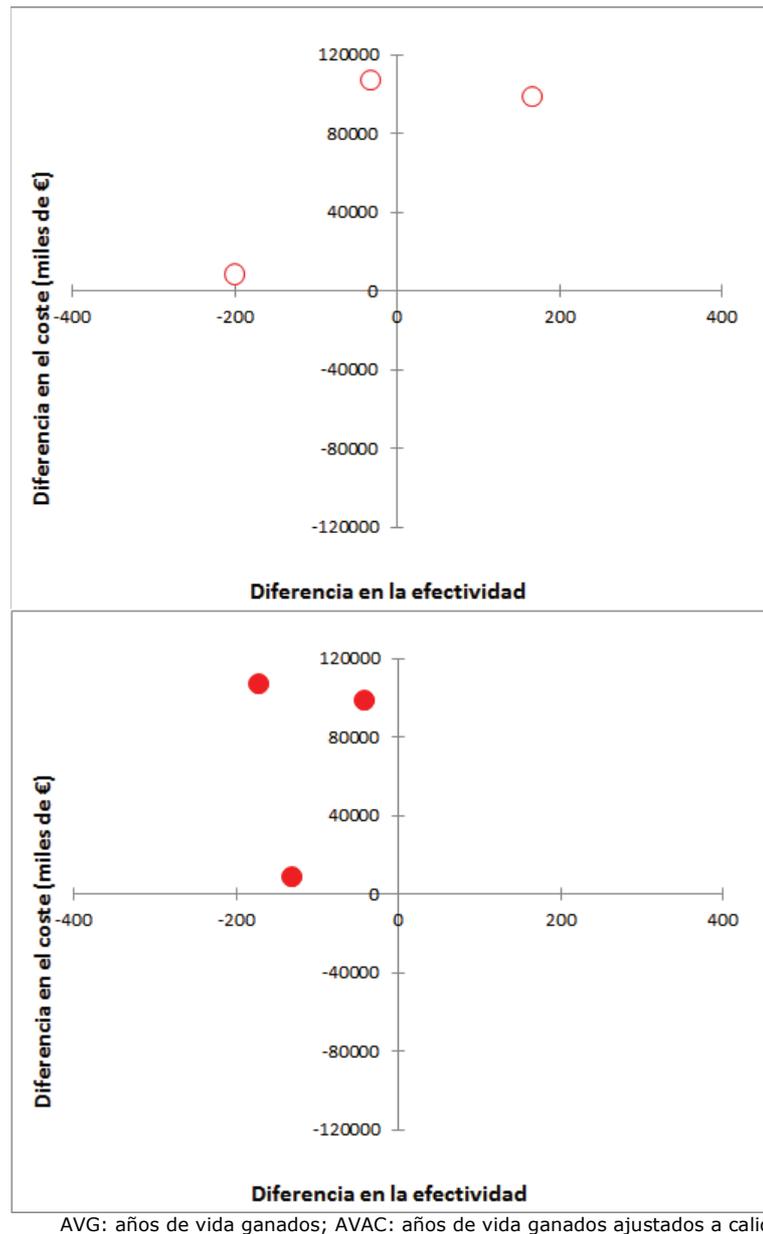


Figura 69. Planos coste-efectividad de MC de espesor intermedio a 5 años. Izquierda, AVGs. Derecha, AVACs

(b). MC de espesor grueso de Breslow

El coste por paciente a los 5 años de la escisión seguida de BSGC fue de 36.032 euros, frente a los 22.598 euros de la estrategia de referencia, escisión únicamente, lo que supone un coste incremental de 13.433 euros (Tablas 39, 40).

Los años de vida ganados según la estrategia alternativa serían de 0,79 y si éstos son ajustados a calidad serían 0,64. En la estrategia de escisión, y referencia, éstos serían de 0,82 y 0,68 respectivamente. Esto conlleva una efectividad incremental de menos 0,03 AVGs y menos 0,05 AVACs.

*Tabla 39. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 5 años.*

	<b>AVG</b>	<b>AVAC</b>	<b>Costes</b>	<b>Euros/AVG</b>	<b>Euros/AVAC</b>
<b>BSGC</b>	0,79	0,64	36.032,36	45.485	56.725
<b>Escisión</b>	0,82	0,68	22.598,81	27.671	33.129

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

*Tabla 40. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 5 años.*

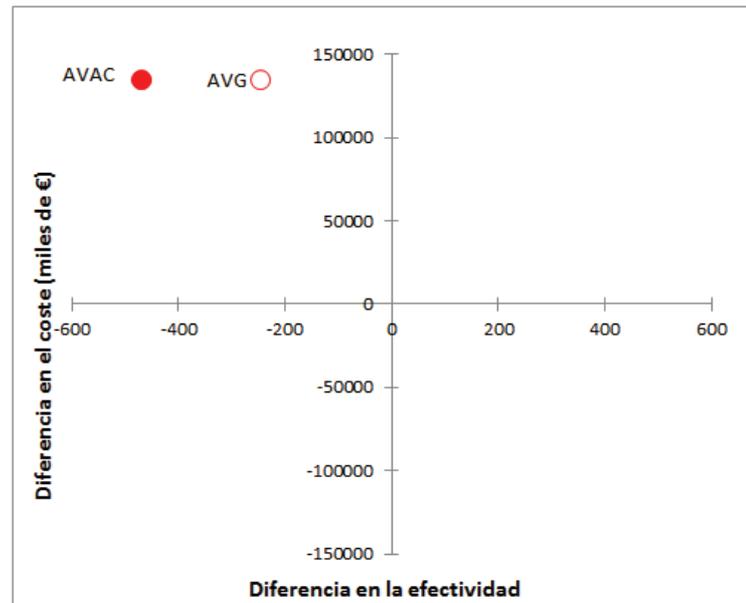
<b>1 vs 2</b>	
<b>Diferencia costes</b>	134.335.512
<b>Diferencia AVG</b>	-245
<b>ICER</b>	-547.758
<b>Diferencia AVAC</b>	-469
<b>ICER</b>	-286.285

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC con LA.2: Escisión.

La estrategia 1, si la ubicamos en el plano coste-efectividad se encuentra en el cuadrante IV (Figura 70). La escisión con BSGC se trata de una estrategia más costosa y menos efectiva en ambos índices de efectividad, por lo que no se trata de una estrategia coste-efectiva, se paga más por los pacientes y no ganan más años de vida, sino lo contrario, tienen menos años de vida y de peor calidad.





AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 70. Plano coste-efectividad de MC de espesor grueso a 5 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

### (c). MC de espesor fino de Breslow

El coste total a los 5 años de la estrategia 1, escisión con BSGC, fue de 186.498.194 euros para toda la población simulada, siendo de 54.185.146 euros el coste total de la estrategia de referencia, en este caso la escisión, lo cual supone un coste incremental de 132.313.048 euros (Tablas 41, 42).

Los años de vida ganados por paciente según la estrategia alternativa serían de 0,96 y ajustados a calidad serían 0,81. En la estrategia de escisión, y referencia, éstos serían de 0,96 y 0,88 respectivamente. Es decir, una efectividad incremental de menos 0,001 AVG y menos 0,07 AVAC. Si hallamos el cociente entre los dos cálculos incrementales, tenemos una vez más un ICER negativo.

Tabla 41. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor fino a los 5 años.

	AVG	AVAC	Costes	Euros/AVG	Euros/AVAC
<b>BSGC</b>	0,96	0,81	22.369,17	23.349	27.612
<b>Escisión</b>	0,96	0,88	5.922,20	6.174	6.741

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

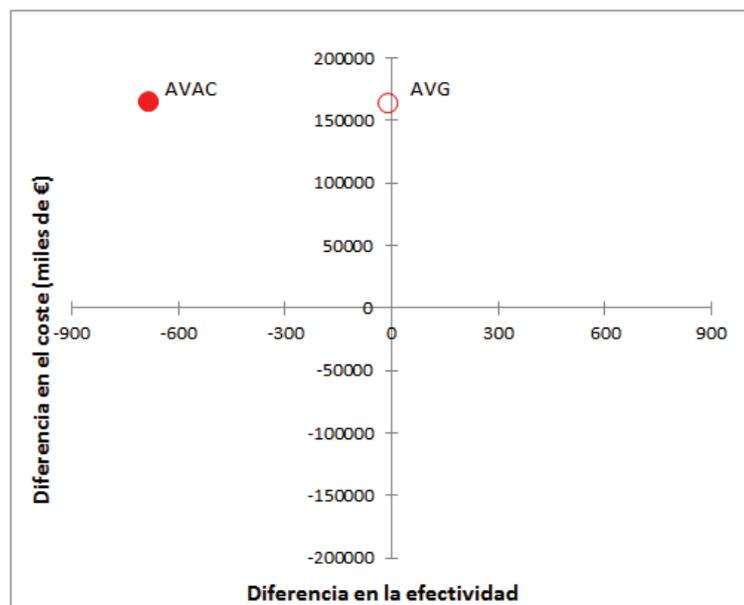
Tabla 42. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor fino a los 5 años.

	<b>1 vs 2</b>
<b>Diferencia costes</b>	164.469.666
<b>Diferencia AVG</b>	-11
<b>ICER</b>	-14.356.640
<b>Diferencia AVAC</b>	-684
<b>ICER</b>	-240.362

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC con LA. 2: Escisión.

Estos datos, sitúan una vez más a la estrategia 1 en el plano coste-efectividad en el cuadrante IV (Figura 71). Es decir, en el que al ser la estrategia más costosa y menos efectiva, habría que descartar, o lo que es lo mismo, si tuviéramos que elegir, nos quedaríamos con la estrategia 2, por ser menos costosa y más efectiva.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 71. Plano coste-efectividad en MC de espesor fino a los 5 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

#### 4.5.1.4 Variables finales en el horizonte temporal de 10 años

##### (a). MC de espesor intermedio de Breslow

A los 10 años, en los MC de grosor intermedio se comparan únicamente dos estrategias, la 2 y la 3, es decir, la escisión seguida de BSGC y la escisión, por no ser posible el cálculo de los datos necesarios para el análisis de la estrategia 1. El coste por paciente de la estrategia alternativa es de 32.490 euros y la de la de referencia de 24.995 euros, lo que supone un incremento de costes de 31.396.780 euros si se hace la BSGC que si no, en toda la población simulada (Tablas 43, 44).

La efectividad por paciente medida en AVGs es de 0,84 años con la primera estrategia y de 0,81 años con la de referencia. Lo que supone un incremento de 0,03 AVGs. Si la medimos en AVACs, con la estrategia 2 serían 0,70 y con la de escisión de 0,67, con una

diferencia a favor de la estrategia alternativa de 0,02. Según estos resultados de efectividad, la estrategia 2 es más efectiva que la 3.

Los costes por AVG en la estrategia 2 son de 38.766 frente a los 31.012 de la 3. Si se hace el índice con los AVACs, éstos serían 46.710 y 37.224. Es decir, cuesta más un AVG con la estrategia que incluye la BSGC pero menos si se tiene en cuenta la calidad de vida de esos años.

*Tabla 43. Valores finales de costes y efectividad por paciente de todas las estrategias en MC de espesor intermedio a los 10 años.*

	<b>AVG</b>	<b>AVAC</b>	<b>Costes</b>	<b>Euros/AVG</b>	<b>Euros/AVAC</b>
<b>BSGC con LA</b>	0,84	0,70	32.489,70	38.766	46.710
<b>Escisión</b>	0,81	0,67	24.995,78	31.012	37.224

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

*Tabla 44. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor intermedio a los 10 años.*

<b>2 vs 3</b>	
<b>Diferencia costes</b>	74.939.135
<b>Diferencia AVG</b>	321
<b>ICER</b>	233.550
<b>Diferencia AVAC</b>	241
<b>ICER</b>	311.501

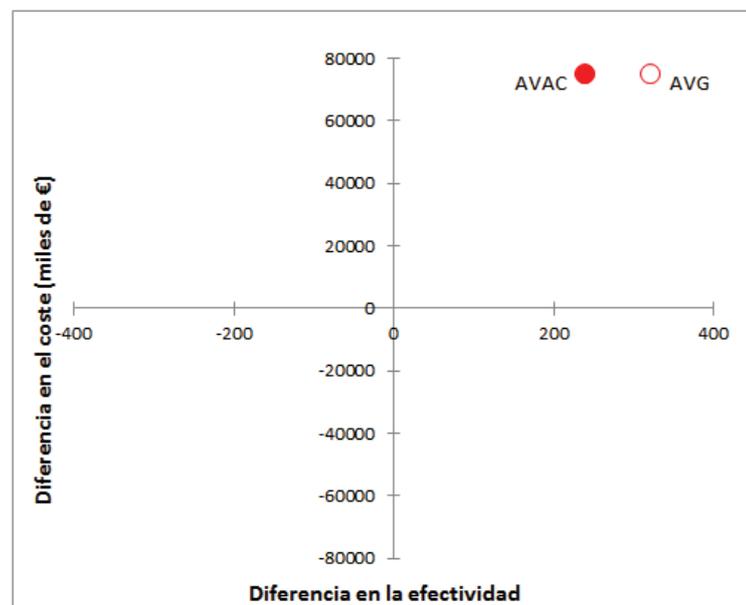
AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

2: Escisión con BSGC con LA. 3: Escisión.

El indicador de coste-efectividad incremental fue de 233.550 tomando como medida de efectividad los AVGs, es decir, se gastan más de 200 mil euros por cada año de vida ganado, lo cual sitúa a la estrategia 2 en el cuadrante I del plano coste-efectividad (Figura 72). Lo mismo ocurre si se tienen en cuenta los AVACs, el coste de ganar un año de vida ajustado por calidad es de 311.501 euros, por lo que con

esta medida de efectividad también la estrategia 2 se sitúa en el cuadrante I.

Si se tiene en cuenta el umbral de efectividad de 30.000 euros/AVAC, nos encontramos con que la estrategia 2, escisión con BSGC, está por encima del umbral de eficiencia estándar, por lo que deberíamos rechazar la estrategia alternativa y quedarnos con la de referencia. Es más, si contemplamos el umbral de 120.000 euros/AVAC a partir del cual la intervención es ineficiente, no quedan dudas de que la estrategia a escoger es la escisión.



AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 72. Plano coste-efectividad en MC de espesor intermedio a los 10 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

(b). MC de espesor grueso de Breslow

Para un paciente de 53 años con melanoma cutáneo el coste de la estrategia de la escisión con BSGC a los 10 años sería de 45.928 euros en comparación con los 19.289 euros de la estrategia 2 (escisión). Así los AVG y AVAC respectivos serían 0,63 y 0,64 para la estrategia 1 y

0,67 y 0,49 para la 2. El coste incremental por paciente sería de 26.638 euros y la efectividad incremental de menos 0,04 AVGs y menos 0,03 AVACs (Tablas 45, 46).

Con la primera estrategia, nos gastaríamos 72.849 euros por año de vida ganado y 99.098 euros por año de vida ajustado a calidad. Eligiendo la segunda, tenemos unos índices de 28.919 euros/AVG y 39.418 euros/AVAC. Es decir, que sale más caro, más del doble, ganar un año de vida y un año ajustado a calidad con la primera estrategia que con la segunda.

*Tabla 45. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 10 años.*

	<b>AVG</b>	<b>AVAC</b>	<b>Costes</b>	<b>Euros/AVG</b>	<b>Euros/AVAC</b>
<b>BSGC</b>	0,63	0,64	45.927,86	72.849	99.098
<b>Escisión</b>	0,67	0,49	19.289,24	28.919	39.418

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

*Tabla 46. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor grueso a 10 años.*

	<b>1 vs 2</b>
<b>Diferencia costes</b>	266.386.206
<b>Diferencia AVG</b>	-365
<b>ICER</b>	-728.847
<b>Diferencia AVAC</b>	-259
<b>ICER</b>	-1.028.996

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC con LA.2: Escisión.

El plano coste-efectividad muestra que la escisión con BSGC se sitúa en el cuadrante IV frente a la escisión sola, lo cual la sitúa como una estrategia ineficiente, al igual que al año y a los 5 años (Figura 73).

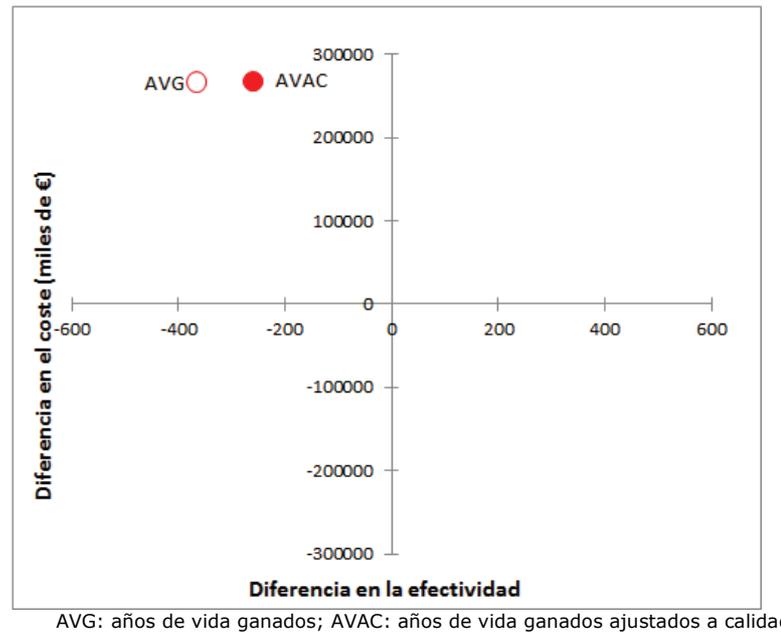


Figura 73. Plano coste-efectividad en MC de espesor grueso a los 10 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

### (c). MC de espesor fino de Breslow

La mediana de edad de diagnóstico de los MC de espesor fino, es de 54 años. Si tomamos como referencia un paciente de esos años, el coste de la estrategia 1 a 10 años sería de 29.983 euros en comparación con los 8.383 de la estrategia 2, es decir, en un paciente, los gastos se triplican (Tabla 47).

Los AVGs por paciente si se sigue la estrategia 1 y 2 son 0,92, con mínima diferencia a favor de la estrategia de referencia. Los AVACs son 0,72 y 0,83 respectivamente, siendo la diferencia a favor hacia la estrategia de referencia, también.

Los índices euros/AVG y euros/AVAC derivados de la primera estrategia son 32.656 y 41.481 y los de la escisión son 9.111 euros/AVG y 10.065 euros/AVAC. Se aprecia con claridad que cuesta más del tripe un año de vida ganado con la estrategia 1 que con la 2.

El coste incremental por paciente sería de 21.600 euros y la efectividad incremental de menos 0,02 AVGs y menos 1,1 AVACs (Tabla 48).

Tabla 47. Valores finales de costes y efectividad por paciente de las 2 estrategias en MC de espesor fino a los 10 años.

	AVG	AVAC	Costes	Euros/AVG	Euros/AVAC
<b>BSGC</b>	0,92	0,72	29.982,57	32.656	41.481
<b>Escisión</b>	0,92	0,83	8.382,70	9.111	10.065

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Tabla 48. Comparaciones de toda la población simulada entre las 2 estrategias en MC de espesor fino a 10 años.

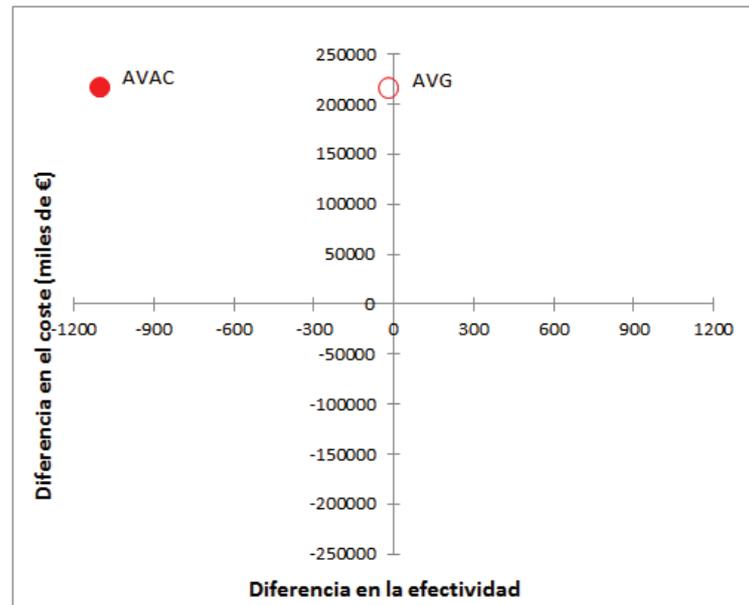
	1 vs 2
<b>Diferencia costes</b>	215.998.769
<b>Diferencia AVG</b>	-20
<b>ICER</b>	-10.951.063
<b>Diferencia AVAC</b>	-1.101
<b>ICER</b>	-196.265

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental

1: Escisión con BSGC con LA.2: Escisión.

Se colocan los resultados en el plano coste-efectividad (Figura 74), observándose que la escisión con BSGC se sitúa en el cuadrante IV frente a la escisión, es por eso que el ICER tiene valor negativo. Lo cual significa que al ser más costosa y más cara, resulta obvio no elegir la estrategia 1 frente a la 2.





AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad

Figura 74. Plano coste-efectividad en MC de espesor fino a los 10 años. Estrategia 1 vs 2. Resultados de efectividad en AVG y AVAC.

(d). Resumen de los MC de todos los espesores de Breslow

Se muestra en la siguiente tabla (Tabla 49) un resumen de los parámetros más significativos en todos los espesores de Breslow en un horizonte temporal de 10 años.

Tabla 49. Resumen de parámetros por paciente a 10 años.

Espeor Breslow	Estrategia	AVG	AVAC	Costes	€/AVG	€/AVAC	ICER (€/AVAC)
Intermedio							311.501
	BSGC	0,84	0,70	32.489,70	38.766	46.710	
	Escisión	0,81	0,67	24.995,78	31.012	37.224	
Grueso							-
	BSGC	0,63	0,64	36.032,36	72.849	99.098	1.028.996
	Escisión	0,67	0,49	19.289,24	28.919	39.418	
Fino							-196.265
	BSGC	0,92	0,72	29.982,57	32.656	41.481	
	Escisión	0,92	0,83	8.382,70	9.111	10.065	

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: tasa incremental coste-efectividad

#### 4.5.1.5. Variables finales globales

Una vez realizados los diferentes análisis coste-efectividad, los resultados finales muestran que en el MC de cualquier espesor de Breslow, la estrategia dominante es la de hacer escisión sin completar con BSGC, ya que la alternativa de llevar a cabo la BSGC seguida de LA, no es coste-efectiva en ninguna de las estrategias y en ninguno de los horizontes temporales. Todos los resultados se encuentran en el cuadrante IV, lo cual permite rechazar directamente una técnica por ser más costosa y menos eficiente.

En el único caso que se han encontrado resultados en el cuadrante I es en los MC de espesor intermedio, con unos índices coste-efectividad tan elevados, que hacen igualmente ineficiente la elección de la BSGC con LA frente a la escisión.

En el caso de los MC de espesor intermedio, en los horizontes temporales de uno y 5 años, se ha estudiado también la estrategia de la BSGC sin LA posterior al GC positivo, siendo la alternativa menos coste-efectiva.

#### 4.5.2. Análisis de sensibilidad univariable

Dado que la mayor parte de los resultados sitúan a la o las técnicas alternativas en el cuadrante IV frente a la de referencia, la escisión, únicamente se realizará el análisis de sensibilidad en la aplicación de BSGC seguida de LA tras la escisión en comparación con la escisión en los MC de espesor intermedio en el horizonte temporal de 10 años (Tabla 50).

Se hace el análisis de sensibilidad utilizando los rangos de la revisión sistemática y/o el metaanálisis en las variables que sea posible, el porcentaje de positividad y las tasas de mortalidad en todos los grupos de pacientes. El modelo no muestra variabilidad en sus resultados cuando se estudia cada una de las variables.

El porcentaje de positividad del GC en su límite bajo del rango, presenta unos resultados mejores que los 311.501 euros/AVAC del caso base, siendo éstos de 235.239 euros/AVAC, en cualquier caso, por encima de los 30.000 euros/AVAC de las técnicas consideradas eficientes.

Cuando se aplica una tasa de interés a los costes del 3% y del 5% por año, en cada una de las estrategias estudiadas, al ser 10 años y estas tasas no haberse incluido en el modelo, incrementa todavía más el ICER, hasta valores de 500 mil euros/AVAC.

Realizamos el análisis también añadiendo la realización de PET en el seguimiento de los pacientes, ya que los costes se han tenido en cuenta con el mínimo estandarizado de pruebas. Este análisis arroja un resultado de 248.213 euros/AVAC, lo cual implica una mejoría en el ICER, es decir, si se gasta más en pruebas complementarias, mejora en cierta medida el ICER a los 10 años, aunque no es de ninguna manera coste-efectivo.

Variando todas las utilidades en el rango de la Tabla 51, el mejor resultado de ICER estaría con el límite alto del rango, situándose en 292.858 euros/AVAC, es decir, apenas lo modifica.

La tasa de mortalidad de los pacientes con GC positivo, en su mejor escenario, disminuye el ICER a 251.839 euros/AVAC. En el caso de la tasa de mortalidad de los pacientes con GC negativo, cuando el límite es el más bajo, presenta un ICER de 94.904 euros/AVAC, lo cual mejora considerablemente los resultados del caso base, aunque manteniéndose todavía en el rango de lo inaceptable.

Por último, la tasa de mortalidad en el grupo de pacientes de la estrategia escisión, cuando hacemos el cálculo con el límite alto, es decir, una tasa de mortalidad a 10 años de 39,6% en este grupo, el ICER se modifica aproximándose al rango de la aceptabilidad, 36.632 euros/AVAC.

Tabla 50. Análisis de sensibilidad. Valores de las variables con sus límites alto y bajo y del ICER en cada caso.

	Valor	ICER (€/AVAC)
<b>Positividad GC</b>		
Límite bajo	0,118	235.239
Caso base	0,159	311.501
Límite alto	0,198	830.176
<b>Utilidades*</b>		
Límite bajo		362.854
Caso base		311.501
Límite alto		292.858
<b>Tasa de interés</b>		
Caso base		311.501
3%		418.632
5%		507.403
<b>PET en seguimiento</b>		
Caso base		311.501
<b>Tasa mortalidad GC +</b>		
Límite bajo	0,286	251.839
Caso base	0,336	311.501
Límite alto	0,699	-425.671
<b>Tasa mortalidad GC -</b>		
Límite bajo	0,057	94.904
Caso base	0,129	311.501
Límite alto	0,321	-59.565
<b>Tasa mortalidad escisión</b>		
Límite bajo	0,396	36.632
Caso base	0,194	311.501
Límite alto	0,013	-51.938

AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental; GC: ganglio centinela

\*Valores especificados en la tabla de utilidades.

En la tabla de utilidades se muestran los valores modificados en conjunto para el análisis de sensibilidad (Tabla 51). Obtenemos el límite bajo a partir del límite bajo de la desviación estándar y el límite alto del mismo modo.

Tabla 51: Utilidades medias con sus respectivos rangos.

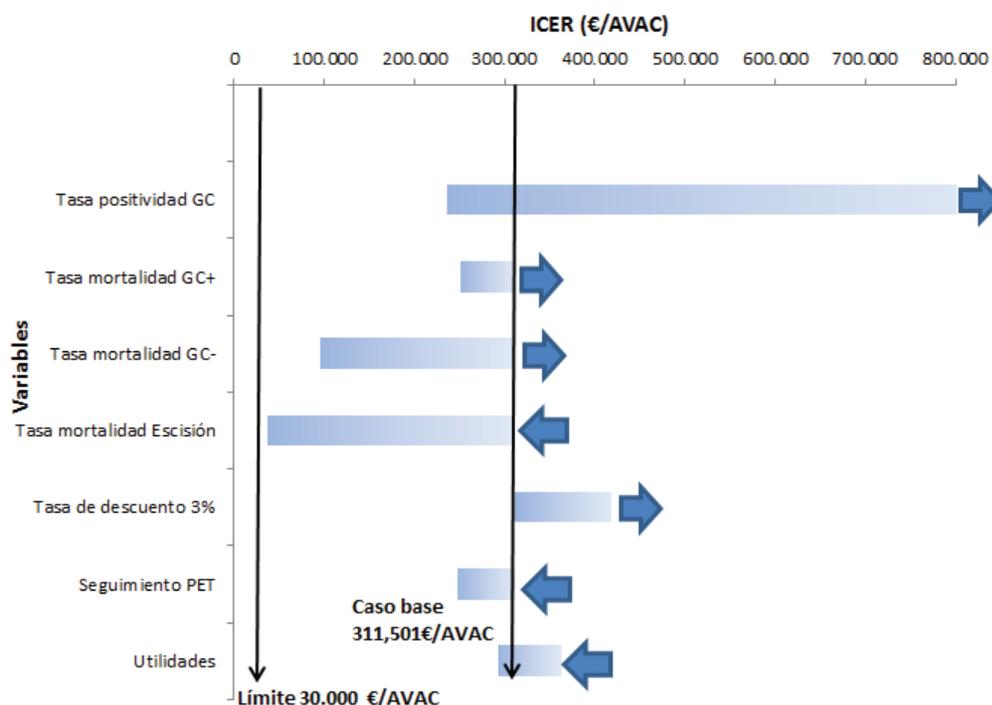
<b>Utilidades</b>	<b>Media</b>	<b>Límite bajo</b>	<b>Límite alto</b>
U libreEnf (<1mm)	0,926	0,807	1
U libreEnf y BSGC- (>1mm)	0,915	0,788	1
U BSGC+ y recidivaGanglionar	0,72	0,438	1
U recidivaDistancia	0,58	0,24	0,92

U: utilidad; Enf: enfermedad; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela

En el gráfico se representan las variables con sus respectivos límites, siempre que se sitúen en el cuadrante I (Figura 75). Aparte de las que negativizan el ICER vemos que hay otras que empeoran su valor, como la tasa de interés al 3%, las utilidades en su límite bajo y el que más empeora el resultado sería la positividad del GC en el límite bajo. El resto de las variables representadas mejoran el índice pero sólo la tasa de mortalidad de la escisión en su límite alto, se aproxima a un valor de ICER aceptable sin llegar a alcanzarlo. Este análisis muestra que los resultados del análisis coste-efectividad son consistentes.

Por último, dados los rangos tan amplios del metaanálisis, se comprueba el modelo con los datos de tasas de mortalidad del ensayo MSLT-1, no obteniéndose modificaciones en los resultados, siendo en el mejor de los casos el ICER de 118.727 euros por AVAC, contemplando la tasa de mortalidad del grupo escisión del 23,7%, la más alta publicada en dicho ensayo.

A pesar de resultar negativo el ICER en el resto de análisis, se valoran en los tres espesores de Breslow y en todos los horizontes temporales las variables del análisis de sensibilidad que más influyen en el resultado final, las tasas de mortalidad y la tasa de positividad, para evaluar si éstos se modificaban, no ocurriendo en ninguno de los casos.



AVAC: años de vida ganados ajustados a calidad; ICER: relación coste-efectividad incremental; GC: ganglio centinela

Figura 75. Análisis de sensibilidad univariable.

Se muestran las variaciones del ICER según las modificaciones de las diferentes variables. Se evalúa cada variable manteniendo el resto constantes. El caso base y el umbral de efectividad de ICER se indican con líneas verticales.

#### 4.5.3. Análisis de sensibilidad multivariable

Se realiza el análisis de sensibilidad multivariable para estudiar la consistencia del modelo en los MC de espesor intermedio modificando las variables que más influyen en la mejoría del resultado, en este caso la tasa de mortalidad del grupo de escisión y de los pacientes con GC negativo. Si las dos se modifican a la vez en sus límites alto y bajo respectivamente, el ICER sería de 29.132 euros por AVAC. Siendo este el mejor escenario encontrado para la BSGC y considerándose alejado de la realidad, ya que una tasa de mortalidad en los pacientes del

grupo escisión del 39,6% y una del 5,7% de los pacientes de ganglio centinela negativo, son improbables.

La comprobación del modelo mediante la inclusión de las tasas de mortalidad del ensayo MSLT-1 se hace también en el análisis multivariable, y se comprueba que si modificamos al mismo tiempo las tasas anteriores, que en este caso serían de 23,7% y 10,1% el valor mejorado del ICER sería de 88.830 euros por AVAC.



## ***5. Discusi3n***

## 5. Discusión

### 5.1. Revisión sistemática y metaanálisis

#### 5.1.1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del MC

##### 5.1.1.1. MC de espesor intermedio de Breslow

###### (a) Escisión de la lesión primaria con observación y BSGC con linfadenectomía

El informe final del MSLT-1, único ensayo internacional aleatorizado prospectivo con largo seguimiento que compara la escisión de la lesión primaria seguida de BSGC con respecto a la mera escisión seguida de observación, argumenta la evidencia para la utilización de la técnica en MC de espesor intermedio y grueso a pesar de no observarse diferencias significativas en la supervivencia global de ambos grupos en ninguno de los espesores (Morton *et al.* 2006; Morton *et al.* 2014).

En nuestra revisión sistemática, tras la búsqueda, selección de más de 2600 artículos y lectura de más de 150 de supervivencia global específica de MC, se encuentran múltiples trabajos planteados con el objetivo de dar una respuesta a la diferencia o no de supervivencia entre las dos estrategias planteadas en el MSLT-1, o el posterior análisis de subgrupos realizado a partir de la realización de la BSGC y dependiendo del resultado del ganglio centinela. La mayor parte de las series publicadas son retrospectivas, con todos los sesgos que ello conlleva. No obstante, no son pocas las series que realizan análisis retrospectivos de bases de datos prospectivas, de las que se han localizado más de 40, presentando al menos 15 de ellas más de 400 pacientes. Estas últimas, aunque tienen una mayor calidad metodológica, todas ellas presentan las limitaciones de los estudios

retrospectivos, entre los que destacan el sesgo de selección producido por ejemplo por la exclusión de pacientes tratados con linfadenectomía electiva, o aquellos que no han tenido LA tras el GC positivo. Las variaciones a lo largo de los años de cada tipo de cirugía, la alta variabilidad institucional en cuanto al manejo diagnóstico y quirúrgico y la falta o diferencia de diseño son, entre otros, los factores que afectan a la aplicabilidad de estos trabajos.

Los estudios de supervivencia muestran todos los resultados posibles, lo que deja claro que el tema de la supervivencia global específica de melanoma cutáneo es un tema de debate y que sigue suscitando controversia.

En los artículos seleccionados para la elaboración de nuestro metaanálisis, se obviaron las series que aparte de no cumplir los criterios de selección, presentaban alto riesgo de sesgo. Es por eso que en algunos apartados únicamente se cuenta con un artículo, que sería el MSLT-1, que es sin duda el trabajo con mayor calidad metodológica publicado.

En este ensayo, las tasas de supervivencia global de los MC de espesor intermedio a 5 años son de  $86,6 \pm 1,6\%$  para el grupo observación y de  $87,1 \pm 1,3\%$ , sin diferencias significativas entre ambos (*hazard ratio*, 0,92;  $p=0,58$ ) (Morton *et al.* 2006) y que permanece a los 10 años (Morton *et al.* 2014). En nuestro metaanálisis, estas tasas en melanoma del mismo espesor serían de 85,4% (IC95%=81,6-89,2%) y 86,7% (IC95%=83,4-90,1%) respectivamente, sin encontrarse tampoco diferencias entre ambos grupos ( $z=-1,34$ ;  $p=0,18$ ). Se incluyen únicamente dos artículos, el ensayo del que hablábamos y la serie retrospectiva de base de datos prospectiva más larga publicada (van der Ploeg *et al.* 2014), teniendo en cuenta el sesgo de selección inherente al propio diseño del estudio, que según

los autores no afecta demasiado a los resultados finales. Con lo que los resultados son de 2.226 pacientes en el grupo observación y 2.933 en el de la BSGC, lo cual hace más robusto el resultado de la ausencia de diferencia de supervivencia, ya que ambos grupos son homogéneos según nuestro análisis. Las tasas de supervivencia global a 5 años de la serie de referencia de la AJCC para los melanomas de espesor intermedio son de 89,4% para los de 1 a 2 mm y 79,4% para los de 2 a 4 mm (Balch *et al.* 2009), siendo lógico que tanto las nuestras como las del MSLT-1, estén comprendidas entre ambas, ya que la primera incluye pacientes en general de mejor pronóstico y la otra incluye a pacientes sin tener en cuenta los factores pronósticos y las diferentes estrategias de abordaje.

Dentro de la estrategia de la BSGC, la supervivencia global a 5 años de los pacientes con ganglio centinela negativo fue del 89% (IC95%=85,7-92,3%) y del positivo 63,7% (IC95%=58,8-68,6%), con diferencias significativas entre ambos ( $z=18,5$ ;  $p=0$ ). En el grupo del GC positivo se incluye un artículo con resultados del ensayo Sunbelt (Scoggins *et al.* 2009), el cual no aporta heterogeneidad y tampoco sesgo de publicación. En el ensayo MSLT-1, la diferencia entre las supervivencias a 5 años de estos dos subgrupos de pacientes también es significativa ( $p<0,001$ ), siendo del  $90,2\pm 1,3\%$  para los negativos y del  $72,3\pm 4,6\%$  para los positivos (Morton *et al.* 2006). Según los autores, estos resultados confirman que los pacientes con MC de espesor intermedio con metástasis clínicamente ocultas, tras la BSGC disminuyen el riesgo de recidiva ganglionar, el riesgo de metástasis a distancia y la muerte por melanoma. No obstante, estos datos de recidiva a distancia, que condicionará la mortalidad (Meier *et al.* 2002), no son reportados más que de los pacientes con ganglios positivos, lo cual ha suscitado controversia y críticas (Thomas 2014). Este resultado nos confirma algo que está completamente aceptado, que es el valor pronóstico de la estadificación ganglionar en el MC (Balch *et al.* 2009).

Además, deja entrever que en los pacientes con GC positivo esta intervención podría tener un carácter terapéutico (Balch *et al.* 2014; Morton *et al.* 2014).

Cuando estudiamos la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los MC de espesor intermedio, nos encontramos con que sólo disponíamos de los datos de Morton, que da datos para el grupo de observación del  $73,1 \pm 2,1\%$  y en el grupo de la BSGC del  $78,3 \pm 1,6\%$ , entre los que existen diferencias estadísticamente significativas (*hazard ratio*, 0,74;  $p=0,009$ ).

Sin embargo, en la comparación de la SLE de los pacientes con GC negativo y positivo, se incluyeron otros artículos (Scoggins *et al.* 2009; van der Ploeg *et al.* 2014), y las tasas obtenidas fueron del 81,4% (IC95%=80-82,8%) para los negativos y del 58,4% (IC95%=45,9-71%), siendo las diferencias significativas ( $z=14,82$ ;  $p=0$ ). Así como en el caso de los GC negativos no se demostró heterogeneidad entre las series, sí que se observó una alta heterogeneidad entre las series incluidas en los GC positivos. El trabajo que aportaba tal heterogeneidad es el del ensayo Sunbelt (Scoggins *et al.* 2009), debida probablemente al error de diseño del ensayo sin grupo de observación. No obstante, se hace el análisis excluyendo este artículo y los resultados no se modifican significativamente. Según el MSLT-1, a los 5 años, esas tasas de SLE para los pacientes con GC positivo y negativo eran del  $83,2 \pm 1,6\%$  y  $53,4 \pm 4,9\%$  respectivamente, al igual que nuestro resultado, se han confirmado diferencias entre los vivos sin enfermedad entre los dos grupos ( $p<0,001$ ) (Morton *et al.* 2006).

Esta diferencia en la SLE a favor de los pacientes del grupo de la BSGC, se observó en el tercer análisis interino y se ratificó en los resultados finales del MSLT-1, convirtiéndose en una de sus más potentes conclusiones a favor de la BSGC, ya que ésta aportaría un

beneficio terapéutico a aquellos pacientes con GC positivo, aunque éste no se aporte a aquellos con GC negativo, y además significaría que la BSGC protegería de las recidivas, fundamentalmente de las ganglionares. Si bien es cierto que las metástasis ganglionares se podrían extirpar una vez se hiciesen clínicamente evidentes, las recidivas están asociadas con un sustancial compromiso de la calidad de vida y un significativo aumento de la morbilidad (Faries *et al.* 2010).

No obstante, esa ventaja de SLE en el grupo de la BSGC, aparte de ser uno de los puntos potentes en sus conclusiones también es uno de los puntos de mayor controversia del ensayo puesto que para algunos grupos de investigación, esta ventaja se trata de una inevitable consecuencia del diseño del estudio y no refleja en absoluto una ventaja terapéutica. Es decir, la SLE se aumenta en el brazo de la BSGC porque los pacientes donde es más probable que haya progresión, los ganglios son extirpados. Además, el lugar de primera recidiva en el grupo de observación, será necesariamente ganglionar (Thomas 2009; Thomas 2014). Este error ya se planteó a los autores en 2007 donde se les pedía que calculasen la SLE a distancia para medir la ventaja terapéutica, y omitiendo la recidiva ganglionar como evento (Thomas 2006a), dato que aporta el informe final únicamente de los pacientes con GC positivo.

#### (b) BSGC sin linfadenectomía

Una de las estrategias que hemos estudiado en nuestro metaanálisis es la de la BSGC sin completar la linfadenectomía en tras el GC positivo. La evidencia que se ha encontrado al respecto tiene sus sesgos puesto que trata de estudios retrospectivos, que recogen los datos de aquellos pacientes que no han querido volver a someterse a una intervención quirúrgica. Aportan las causas de rechazo, pero no deja de ser un grupo sesgado, que no separa por espesor de Breslow, pero que han sido incluidos en el intermedio por situarse su media en

2,6mm. Este valor es significativamente más alto al de la media de las otras estrategias (1,7 y 1,8mm respectivamente), además, las características de los tumores incluidos son de peor pronóstico, mayor porcentaje de ulceración, 10 puntos más que el siguiente dentro de este espesor, así como una media de edad de estos 195 pacientes de 59,5 años, mayor que en ningún otro grupo incluidos todos los espesores. Este dato, aparte del peor pronóstico de la edad más avanzada, quizás influya en los motivos para rechazar una segunda cirugía por parte de los pacientes, que se trató en ambos casos de la principal causa para no completarse la linfadenectomía. Nuestro nivel de recomendación para esta indicación, con estos artículos seleccionados, por otra parte, los de mayor nivel de evidencia encontrada, sería C/D en la escala de SIGN.

Los datos de supervivencia global a los 5 años de este grupo de pacientes fue, según nuestro metaanálisis, del 77,8% (IC95%=65,5-90,2%). Las dos series incluidas presentaban datos entre los que no se encontró heterogeneidad. Si comparamos esta supervivencia con las de los grupos de observación y de la BSGC con LA, las diferencias son significativas ( $p=0,005$  con respecto a la observación y  $p=0,0005$  con respecto a la BSGC con LA). Al realizar la comparación con los pacientes que tras la BSGC presentaron GC positivo con LA, la diferencia fue igualmente significativa ( $p=0,0001$ ), es decir, que estos pacientes viven más que aquellos con LA (77,8% vs 63,7%).

Esta última comparación, tiene que ver con el análisis de subgrupos que se realiza en el MSLT-1, donde se justifica la realización de un análisis de los pacientes con ganglios positivos por ser el grupo de pacientes que se benefician terapéuticamente de la escisión ganglionar. Así, comparan los pacientes con GC positivo con aquellos del grupo de observación que progresan a recidiva ganglionar. Las tasas de supervivencia a 5 años de en estos dos subgrupos fueron del

72,3±4,6% y 52,4±5,9%, respectivamente ( $p=0,004$ ) (Morton *et al.* 2006). Estas diferencias persisten a los 10 años, así como cuando se incluye en el grupo de GC positivo a los falsos negativos de la técnica. Sin embargo, esta diferencia desaparece si se trata de melanomas de espesor grueso (Morton *et al.* 2014).

A pesar de estos datos presentados en el MSLT-1, hay reticencia a aceptarlos, debido al sesgo de clasificación que algunos autores argumentan. Morton y sus colaboradores realizan un análisis de subgrupos latentes para reconducir esta consideración estadística, tras el cual, concluyen que se refuerzan sus resultados (Morton *et al.* 2014). Los autores que no aceptan este análisis (Cady 2014; González 2007; Rosenberg 2008; Thomas 2008; Thomas 2014) argumentan entre otras cosas que se asume que no existen falsos positivos de la técnica y que todas las células anómalas en un ganglio evolucionarán necesariamente a la formación de un tumor, lo cual no es una teoría válida (Rosenberg 2008). En esta misma línea, muchas de las células anómalas detectadas en un ganglio positivo podrían ser destruidas por el sistema inmune del cuerpo, resultando entonces falsos positivos. Es decir, que se sobreestadifica dando una información pronóstica incorrecta puesto que no siempre la presencia de células tumorales en un ganglio progresa a enfermedad palpable (Thomas 2008; van Akkooi *et al.* 2010). En este sentido, recientemente, se tiene en cuenta el concepto de la carga tumoral necesaria para considerarse un ganglio como positivo, proponiendo algunos autores que cuando ésta es inferior a los 0,1 mm, se debería considerar como falso positivo dado el bajo riesgo de desarrollar enfermedad (van Akkooi *et al.* 2008; van Akkooi *et al.* 2010).

Respuestas al beneficio de la linfadenectomía posterior al GC positivo así como qué carga tumoral deberían tener estos para considerarse como tales, se esperan de los ensayos MSLT-2 y Minitub.



Ya que de inicio, se sabe que la mayoría de los pacientes, el 80%, no desarrollarán enfermedad (Rondelli *et al.* 2011; Torjesen 2013), puede que los resultados estén en la línea de los nuestros, dado que, a pesar de los sesgos de los artículos reclutados, el cálculo es más real que el del ensayo MSLT-1.

#### 5.1.1.2. MC de espesor grueso de Breslow

En el melanoma de espesor grueso, las tasas de supervivencia a los 5 años, no presentan igualmente diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del brazo del ensayo de observación y el de la BSGC, siendo del  $67,5 \pm 4,5\%$  y del  $67 \pm 3,7\%$  respectivamente ( $P=0,56$ ). En nuestro metaanálisis, se confirma esa ausencia de mejoría en la supervivencia de ambos grupos ( $p=0,17$ ), siendo la tasa ponderada del grupo de BSGC del  $60,6\%$  ( $IC95\%=49,2-71,9\%$ ), ya que en el otro grupo no se encuentran datos diferentes al del MSLT-1. Sin embargo, en el grupo de la BSGC se incluye un artículo del ensayo Sunbelt (Scoggins *et al.* 2010), que aporta una heterogeneidad moderada, fundamentalmente debida al peor pronóstico de las características de los tumores primarios, destacando un mayor espesor de Breslow de mediana y una mayor ulceración, lo cual revierte en una mayor tasa de positividad de los pacientes incluidos con la subsiguiente peor evolución. Sorprende que los pacientes incluidos en la serie de Balch presentan una mayor supervivencia global a los 5 años en este espesor de Breslow ( $70,7\%$ ) (Balch *et al.* 2009).

Si comparamos las supervivencias globales de los pacientes con GC positivo y GC negativo, las diferencias son claramente significativas ( $p=0$ ), tanto en nuestro metaanálisis, con datos del  $50,1\%$  ( $IC95\%=43,8-56,5\%$ ), y del  $70,8\%$  ( $IC95\%=65,1-76,6\%$ ), respectivamente, como en el ensayo MSLT-1, cuyos datos serían del  $60,8 \pm 6,6\%$  y del  $70,2 \pm 4,4\%$  (Morton *et al.* 2014). Se incluyen para este análisis los datos de un metaanálisis (Rondelli *et al.* 2011), que a

pesar de haber incluido únicamente estudios retrospectivos, no aporta apenas heterogeneidad y nos permite tener series de 830 pacientes con GC negativos y 478 de GC positivo.

En cuanto a la SLE en el MC de espesor grueso, en el grupo de BSGC incluimos dos artículos de sendos ensayos (Morton *et al.* 2006; Scoggins *et al.* 2010), con un total de 413 pacientes y una tasa de SLE a 5 años del 57,8% (IC95%=50,5-65,2), no detectándose heterogeneidad entre ambos. En el grupo de observación, al no haber sido localizada otra serie, se tiene en cuenta el artículo de Morton, donde la SLE recogida es del  $43,7\pm 4,7\%$ . Las diferencias entre ambos son significativas, al igual que pasa en el MSLT-1.

En MC grueso, como hemos visto, la BSGC aumenta la SLE pero no se encuentran diferencias en la supervivencia entre ambas estrategias, además, tampoco se aumenta la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Aunque algunos pacientes con melanoma grueso se puedan beneficiar de la linfadenectomía, el tiempo en que realizarla parece que no trasciende (Morton 2014; Nowecki *et al.* 2008), siendo esta circunstancia consistente con los estudios de la era de la linfadenectomía electiva (Balch *et al.* 1979). Una posible explicación a esto sería la mayor probabilidad de metástasis hematógenas, de esa manera, en la presentación inicial tienen mayor riesgo de metástasis ocultas (Gershenwald *et al.* 2000).

Estos resultados están en consonancia con la reticencia de las guías a incorporar de manera estandarizada la BSGC en el MC de espesor grueso, según la guía europea EANM-EORTC, la BSGC ofrece buena información pronóstica y "puede" ser ofrecida en estos pacientes y según la guía basada en la evidencia elaborada por la Society of Surgical Oncology y la American Society of Clinical Oncology (Wong *et*

*al.* 2012), este procedimiento se debería tener en consideración en estos pacientes, no llegando tampoco a recomendarla.

En la última década, el tema de la BSGC en el MC de espesor grueso ha sido tema de discusión y de resultados contradictorios (Cherpelis *et al.* 2001; Essner *et al.* 2002; Gershenwald *et al.* 2000; Jacobs *et al.* 2004). No obstante, lo más aceptado es que el estatus del GC es el factor independiente más fuerte para predecir la evolución y supervivencia entre pacientes con MC de este espesor (Carlson *et al.* 2003; Ferrone *et al.* 2000; Gajdos *et al.* 2009; Gershenwald *et al.* 2000; Scoggins *et al.* 2010; Thompson *et al.* 2002).

#### **5.1.1.3. MC de espesor fino de Breslow**

El ensayo MSLT-1 no publica resultados de melanoma fino. Los autores lo argumentan diciendo que el número de pacientes con melanoma cutáneo de espesor fino es demasiado pequeño (232 pacientes; 141 en el grupo de BSGC y 91 en el de observación) como para permitir conclusiones del efecto terapéutico de la técnica en estos pacientes, por lo que permanecería sin resolver este asunto. De hecho, no se han localizado trabajos donde se estudie la comparación de las dos estrategias. Las series que hemos encontrado e incluido para nuestro metaanálisis (Han *et al.* 2013; Venna *et al.* 2012), únicamente comparan las supervivencias de aquellos pacientes con GC positivo y negativo. Incluyen un total de 1.505 pacientes (99 con GC positivo y el resto negativos). El estudio de Han es el que cuenta con la serie más larga de pacientes, siendo la de Venna la segunda, siempre hablando de series que tienen los datos que nosotros hemos requerido para la elaboración del metaanálisis.

Las tasas de supervivencia a 5 años en melanoma cutáneo de espesor fino resultado de nuestro metaanálisis serían del 97,6% (IC95%=92,4-100%) para los pacientes con GC negativo y del 90,9%

(IC95%=72,1-100%) para lo que presentan el GC positivo, siendo estas tasas significativamente diferentes ( $p=0,0001$ ). Se trata de dos series entre las que no se ha encontrado heterogeneidad en datos de supervivencia global. Ambas defienden el papel pronóstico de la BSGC en el MC fino, dado el empeoramiento en la supervivencia de los pacientes con GC positivo. Aunque también tienen sus limitaciones debido a que se trata de estudios retrospectivos, por lo que presentan sesgo de selección, que estaría influyendo en la alta tasa de positividad del GC publicada (Han *et al.* 2013). Además, por otro lado, presentan variaciones en cuanto al cálculo de la tasa de mitosis, que en algunos pacientes no está incluido por no formar parte hasta hace unos años de la clasificación AJCC y su estudio varía considerablemente entre los diferentes centros. No obstante, cuando estudian estas tasas no encuentran diferencias en la positividad del GC. En comparación con la supervivencia publicada por Balch a los 5 años, que es del 95,9%, también las diferencias son significativas (Balch *et al.* 2009). Aunque la supervivencia de estos tumores es alta, como hemos visto, algunos de ellos desarrollan metástasis y mueren por el MC y es por eso que múltiples artículos han buscado los factores que predicen la positividad del GC, entre los que destaca el grosor superior a los 0,75mm (Gershenwald *et al.* 2010; Ross *et al.* 2013; Sekula-Gibbs *et al.* 2011; Thompson *et al.* 2011), entre otros.

Para realizar el metaanálisis de SLE en MC fino, hemos contado con los mismo artículos que para la supervivencia global, no de la mejor evidencia posible pero si la mayor de lo publicado. Las tasas de SLE en pacientes con GC positivo y negativo son del 75,5% (IC95%=58,2-92,7%) y del 91% (IC95%=86-96,1%), siendo significativamente diferentes ( $p=0$ ). Sin embargo, en los resultados de la serie más amplia incluida (Han *et al.* 2013), las diferencias en SLE entre ambos grupos no eran significativas. Una heterogeneidad moderada se encontró en esta comparación, que puede explicar esta discrepancia y

que es debida a la baja tasa de SLE publicada por Venna en comparación con Han, que varían entre 61,8% y 85,7%. Una explicación es que la serie de Venna presenta MC finos con factores de peor pronóstico que la de Han. En principio, más peso tendrían los datos de esta última, por presentar su trabajo un tamaño muestral significativamente mayor y ser de una mayor calidad metodológica.

Como en el MC de espesor grueso, en los últimos años se han multiplicado los trabajos que estudian la BSGC en melanoma fino, con resultados igualmente controvertidos, en cuanto a cuándo o a quién aplicar la técnica y los beneficios de la misma en cada caso (Gershenwald *et al.* 2012; Han *et al.* 2013; Murali *et al.* 2012; Venna *et al.* 2012; Wong *et al.* 2012; Wright *et al.* 2008). Es por eso que, a día de hoy la BSGC en MC de espesor fino se trata de la recomendación más dudosa en las guías de actuación clínica. Así en la guía europea se dice que “puede” ofrecerse en pacientes con MC de espesor de 0,76 a 1 mm y no recomendarse en pacientes con melanoma de espesor menor o igual a 0,75 mm. Esta indicación podría modificarse en caso de presentarse factores de mal pronóstico como la ulceración y la tasa de mitosis  $\geq 1$  por  $\text{mm}^2$ . En la NCCN, no se recomienda en general la BSGC para MC  $\leq$  a 0,75 mm, y en aquellos con espesor de 0,76mm a 1 mm se puede considerar la realización de la BSGC si el contexto clínico es el adecuado. En todos ellos, existe un consenso en que se deben valorar características de alto riesgo para la positividad del GC, la ulceración, una alta tasa de mitosis y el nivel de infiltración de linfocitos del tumor, que cuando se presenten, la BSGC se debería considerar de forma individualizada.

Los resultados de nuestro metaanálisis, refuerzan las principales conclusiones del ensayo MSLT-1, la BSGC no aumenta la supervivencia global por MC de espesor intermedio y grueso pero, en ambos casos aumenta la SLE. Por otro lado, la SG y la SLE en los GC negativos es

significativamente mayor que la de los pacientes con GC positivo, pudiendo considerar un factor pronóstico el GC, en nuestro caso en todos los espesores de MC. Los artículos de mayor evidencia localizados no presentan en general heterogeneidad en cuanto a datos de SLE y SG, lo cual haría aplicables los resultados obtenidos en prácticamente todos los casos y en todos tras el análisis de sensibilidad, con grados de recomendación de la escala SIGN diferentes, no obstante, B en MC intermedio, B-C en el grueso y C en el fino, siendo de C-D la que se desprende de los artículos de GC positivo sin LA (anexo 1). A día de hoy, un ensayo con pacientes con MC de espesor inferior a 1 mm sería necesario para concretar la recomendación de esta indicación. Asimismo, los resultados de los ensayos MSLT-2 y Minitub se esperan para saber cuál es la mejor actitud ante un resultado positivo en el GC.

Como limitaciones del metaanálisis podemos mencionar la falta de homogeneidad en alguna de las comparaciones, aunque se ha resuelto en los casos que era más elevada con el análisis de sensibilidad. Al existir únicamente un ensayo que compare las dos poblaciones, necesariamente el resto de artículos tiene una calidad metodológica inferior, y por consiguiente, son más susceptibles de presentar sesgos, como muchos de los autores confirman de sus artículos, lo cual, a pesar de los buenos resultados de homogeneidad, hace dudosa la aplicación de estos datos. Por este motivo se decide incluir los datos del ensayo MSLT-1 en el caso base del estudio económico realizado, reservando los datos aplicables del metaanálisis al análisis de sensibilidad.

### **5.1.2. Precisión diagnóstica de la BSGC**

Este metaanálisis muestra resultados muy interesantes en cuanto a las tasas de positividad, de falsos negativos y medidas de precisión diagnóstica de los MC de todos los espesores.

El primero de ellos es la tasa de positividad, que en melanomas de espesor intermedio se sitúa en 18,3%, en los de grueso en 38,1% y en los de fino en 5,8%, así se confirma que la positividad del GC incrementa según aumente el espesor de Breslow (Faries *et al.* 2007; Lens *et al.* 2002; Testori *et al.* 2009). Si comparamos las tasas con las del MSLT-1 en melanoma intermedio y grueso, que se sitúan en 15,9% y 32,9%, vemos que existe una diferencia a favor del resultado del metaanálisis. Ésta puede ser debida, entre otras causas, a la heterogeneidad existente entre los artículos, al menos en los de espesor intermedio, ya que hay un artículo que presenta una tasa de positividad de más del 19% (Scoggins *et al.* 2009), debido probablemente a que incluye en el análisis del GC el estudio molecular.

La tasa de positividad ha sido otro de los temas presentes en las críticas al ensayo MSLT-1, puesto que ya se postuló en 2006 que esta tasa incluía falsos positivos pronósticos (Thomas 2007; Thomas 2008). Los autores, no estando de acuerdo con esta hipótesis, mostraron en un gráfico la incidencia acumulada de las recidivas ganglionares, que convergían a los 8 años (Morton *et al.* 2007). Sin embargo, los resultados finales son contradictorios y confirman que las curvas son paralelas entre los 8 y los 10 años, lo que refleja la presencia e incidencia de la falsa positividad pronóstica (Thomas 2014). La interpretación del grupo de Morton a este dato sería que todas las metástasis detectadas por BSGC finalmente se convertirán en metástasis evidentes sin no se extirpan (Morton *et al.* 2014). Sin embargo, está publicada la teoría de que las metástasis subcapsulares ganglionares pueden comportarse como células latentes y no progresar nunca (Murugkar *et al.* 2007; Thomas 2010; van Akkooi *et al.* 2010). Además de que, en el cáncer de mama los ganglios positivos no progresan necesariamente ha sido demostrado (Giuliano *et al.* 2010).

Las sensibilidades obtenidas en el metaanálisis son del 87% para los MC de espesor intermedio, del 84% para los de espesor grueso y del 90% para los finos. Las especificidades son todas del 100%, puesto que no se tienen en cuenta los falsos positivos de la técnica. Así, no tenemos una prueba patrón para comparar sino que la anatomía patológica del GC se considera como tal, lo cual hace imposible la existencia de falsos positivos. Creemos que este puede ser un motivo para que en los artículos de la BSGC no se hable de su sensibilidad y especificidad, como estamos acostumbrados en otras pruebas diagnósticas. Lo que sí reportan algunos artículos como precisión de la BSGC es la tasa de detección del GC, siendo en el MSLT-1 del 99,4% en los pacientes con MC de espesor intermedio y del 96% en los resultados finales, restando los falsos negativos. Esta medida no se corresponde con ninguna de las habituales de precisión diagnóstica, habiéndose realizado mal además su cálculo, porque han sido restados los falsos negativos del análisis a los 5 años y no a los 10, que serían el 4,8%, es decir, la detección correcta de la BSGC sería del 94,6%.

Sorprendentemente se encuentra elevada heterogeneidad entre los artículos de espesor intermedio, que dan datos muy variables de la positividad y negatividad de la técnica. En el análisis de sensibilidad se puede observar que la mayor heterogeneidad la aporta un metaanálisis (Valsecchi *et al.*), que aparte de ser la serie más amplia incluida, y detectada en la literatura en este tema, presenta varios sesgos, fundamentalmente debido al carácter retrospectivo de la mayoría de los artículos incluidos por el estudio y por la baja calidad de muchos de ellos. Otro de los que aporta heterogeneidad es el del ensayo Sunbelt (Scoggins *et al.* 2009), fundamentalmente debido a una tasa de positividad muy alta y que puede tener que ver con el diseño del ensayo, ya que se centra en el análisis molecular del GC, además de no contar con una rama de observación. Si tenemos en cuenta los artículos incluidos para el metaanálisis de supervivencia, que como ya



veíamos son homogéneos, efectivamente se confirma esa homogeneidad. Lo cual nos confirma que lo propio sería no incluir, al menos el artículo de Valescchi en el metaanálisis, por ser el de peor calidad metodológica. Tras el análisis de sensibilidad, con los artículos homogéneos, tendríamos un nivel de evidencia B (escala SIGN) para recomendar la técnica de la BSGC en este espesor de MC, siendo en la guía NCCN de 2A, la discusión de la misma con el paciente.

Sin embargo, tal heterogeneidad no está presente en los artículos incluidos en melanoma grueso, aunque sí de forma moderada en los de MC fino (Han *et al.* 2013; Wright *et al.* 2008). Este último artículo difiere de la larga serie de Han en que reporta una mayor tasa de positividad, probablemente por incluir MC de peor pronóstico y un mayor seguimiento, lo que aporta una mayor probabilidad de obtener un falso negativo entre los negativos. Podríamos extraer recomendaciones en estas indicaciones B-C en el espesor grueso (SIGN) y C en el espesor fino, comparables a los de la guía NCCN, donde se recomienda discutir con el paciente en el caso de los gruesos y no está generalmente recomendado en los MC finos (NCCN, 2015).

Esta variabilidad de resultados en la precisión de la técnica lleva a pensar en la falta de estandarización de la técnica a pesar de los años que han transcurrido tras su descripción. Las diferencias de los protocolos de realización de la BSGC entre los diferentes centros y su evolución en el tiempo, tanto en medicina nuclear, como en el quirófano y en el posterior análisis del ganglio, así como los criterios de inclusión de pacientes para la realización de la BSGC en cada institución, serían los principales responsables de la heterogeneidad de los trabajos (Covarelli *et al.* 2007; Frishberg *et al.* 2009; Messina *et al.* 1999), que, por otra parte, han sido seleccionados entre otros tantos cientos que intentan determinar esa precisión de la BSGC. Por todo ello, creemos que los resultados de nuestro metaanálisis podrían ser

aplicables, pero al menos en el caso del MC intermedio y grueso, pensamos que los resultados del ensayo clínico MSLT-1 tienen mayor validez que el resto por su mayor calidad metodológica.

### 5.1.3. Ecografía ganglionar prequirúrgica

Los estudios seleccionados presentaban diferentes grados de calidad metodológica y se incluyeron los prospectivos y de los retrospectivos los que no presentaban alto riesgo de sesgo, no siendo ninguno de la máxima calidad, ya que no existen ensayos que aborden esta técnica en esta indicación y realizándose el análisis de sensibilidad para valorar el sesgo aportado por los artículos de menor calidad. No obstante, sólo en tres de ellos se explicita la manera de selección de los pacientes y parece que en todos los casos la interpretación de los resultados no es ciega. Los criterios de positividad de la ecografía varían entre los diferentes centros, teniendo en cuenta únicamente criterios morfológicos la mayoría de los artículos, y completando estos criterios con los de tamaño 3 de los mismos, (Marone *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2003; van Rijk *et al.* 2006). Los ecógrafos utilizados también presentan importantes diferencias de resolución entre ellos. Todos los artículos excepto uno (Sanki *et al.* 2009), describen el análisis histológico de la prueba patrón, el ganglio centinela, incluyendo las que lo reportan el análisis mediante IHQ. Aunque no todos lo hacen de la otra prueba patrón, la linfadenectomía. En todos los casos podría existir sesgo de verificación, puesto que la BSGC (el *gold standard*) tiene falsos negativos.

Por otro lado, existe gran variabilidad en cuanto al número de pacientes incluidos y en las características de los tumores incluidos, como el espesor de los mismos. Así en una serie se incluyen MC de 0,2 mm hasta 16 mm (Sanki *et al.* 2009), lo cual influye en la probabilidad de positividad de los ganglios (Balch *et al.* 2009). Un factor pronóstico importante como es la edad de diagnóstico, que influye en la

positividad de los ganglios, no consta como dato en algunos de los estudios. Tanto estos factores de variabilidad como los errores metodológicos hacen que haya una elevada heterogeneidad en el metaanálisis realizado, que no se disipa con el análisis de sensibilidad, lo cual hace complicado que los valores del mismo sean aplicables. Podría existir sesgo de publicación pero no ha sido posible realizar tal análisis por las limitaciones del programa.

Nuestro metaanálisis muestra que la ecografía ganglionar prequirúrgica presenta una sensibilidad del 33% (IC95%=24-36%) y una especificidad del 93% (IC95%=91-94%), si se estudia por paciente, y del 16% (IC95%=13-20%) y del 97% (IC95%=96-97%), si se estudia por ganglio. La heterogeneidad entre ambos estudios es elevada aunque mayor en el segundo grupo. La sensibilidad de la prueba cuando se analiza por paciente, disminuye al 25% cuando se eliminan del análisis los artículos que mayor heterogeneidad aportan.

Algunos de los estudios incluyen la PAAF guiada por ecografía para intentar mejorar los resultados. En todos los casos, únicamente se tomarán muestras de aquellos ganglios sospechosos de malignidad según los criterios ecográficos. La especificidad aumentará y la sensibilidad se verá reducida en estos casos (Álvarez *et al.* 2006; van Rijk *et al.* 2006). No obstante, pocos pacientes se han podido beneficiar de la biopsia debido al bajo número de ellos en que se realiza (66 en el total de los incluidos). En uno de los artículos señalan como ventaja que no se detectaron falsos positivos, consiguiéndose un valor predictivo positivo del 100% (Hocevar *et al.* 2004). Sería de utilidad la PAAF en aquellos casos con resultado positivo pero en los casos de resultado negativo no es seguro por la alta tasa de falsos negativos. Es decir, que un resultado negativo en la PAAF guiada por ecografía no excluye de la afectación ganglionar.

En general, los artículos incluidos señalan esta baja sensibilidad de la ecografía prequirúrgica y la consideran de interés cuando el resultado es positivo y se realiza directamente la linfadenectomía, preferiblemente con la confirmación mediante la PAAF (Hocevar *et al.* 2004; Kunte *et al.* 2009; Marone *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2003; Voit *et al.* 2010). Lo que parece claro, es que en ningún caso podría reemplazar a la BSGC como método de estadificación ganglionar (Chai *et al.* 2012; Kunte *et al.* 2009; Marone *et al.* 2012; Sanki *et al.* 2009).

La guía NCCN presenta la ecografía prequirúrgica como una consideración a tener en cuenta que en ningún caso sustituye a la BSGC y que ante un resultado negativo no sustituye a la biopsia de los ganglios clínicamente sospechosos. Además si alguna anomalía se detecta mediante esta técnica debería procederse a la confirmación histológica (categoría 2A), de decir, que el nivel de evidencia es inferior al máximo pero existe consenso, en este caso en la consideración de la técnica (anexo 5), (NCCN, 2015). Según los niveles de evidencia SIGN, desprendiéndose de nuestro trabajo, el grado de recomendación de la aplicación de esta técnica sería C teniendo en cuenta los artículos de mayor calidad.

Como ya hemos mencionado, este metaanálisis presenta algunas limitaciones como para aplicarse sus resultados debido a la inconsistencia de la sensibilidad, especificidad y el resto de parámetros de precisión diagnóstica, así como la variabilidad entre los estudios y sus sesgos metodológicos, que hacen que disminuya su validez interna. De hecho, ninguno de los artículos tiene la máxima calidad metodológica. Los errores metodológicos y la presencia de sesgos es un rasgo común que afecta a las publicaciones acerca de las pruebas diagnósticas, como se observa en un estudio que revisa la calidad de las investigaciones en pruebas diagnósticas (Reid *et al.* 1995).

#### 5.1.4. SPECT, SPECT-TC localizador de GC

La práctica totalidad de los estudios seleccionados en este grupo se han rechazado por presentar sesgos importantes y errores metodológicos (Nielsen *et al.* 2011; van der Ploeg *et al.* 2009b) que no les permitía mantener un mínimo de calidad, aparte de aquellos que no cumplían los criterios de inclusión (Rasilla *et al.* 2009; van der Ploeg *et al.* 2009a; Van Der Ploeg *et al.* 2007). No obstante, varias muchas publicaciones de SPECT y SPECT-TC en melanoma que no han permitido obtener los datos necesarios para medir la precisión de la técnica, normalmente porque que se tratan de revisiones narrativas (Even-Sapir *et al.* 2003; Stoffels *et al.* 2014; Vermeeren *et al.* 2010; Wagner *et al.* 2003).

El artículo aceptado de SPECT y SPECT-TC fue publicado en 2012 y según nuestra revisión sistemática, se trataría de la mayor serie publicada (Stoffels *et al.* 2012a). Según datos del estudio, la técnica presenta una tasa de positividad del 25,5%, muy por encima del 17,9% de la BSGC para todos los espesores de Breslow y del 11,9% de la ecografía. La probabilidad post-test de negatividad (1-VPN) se situaría en el 2,7%, por debajo del 3,5 y 3,6% de la BSGC y la ecografía.

Esta mayor tasa de identificación se produce fundamentalmente en pacientes con sobrepeso y en tumores del área de cabeza y cuello (Stoffels *et al.* 2012a). Según este estudio, el abordaje quirúrgico basado en los hallazgos del SPECT-TC se modificó en el 22,1% de los pacientes. Además, ayudó en aquellos casos de proximidad del ganglio a la zona de inyección, siendo la consecuencia un mayor el número de ganglios extirpados sin incrementarse la morbilidad. La disminución de la tasa de falsos negativos parece ser una de las principales ventajas para la utilización de esta técnica (Manca *et al.* 2014a; Manca *et al.* 2014b).

En este artículo seleccionado, la sensibilidad del SPECT está en 93% y la especificidad en el 100%, mejorando la de la BSGC en todos los espesores, situadas en 87% la sensibilidad y en 100% la especificidad y sin poderse comparar con la de la ecografía, que en el mejor de los supuestos estaría en el 33% la sensibilidad y el 93% la especificidad. Estas supuestas mejoras en todos los parámetros del SPECT-TC hay que tomarlas con precaución, puesto que se extraen de un único artículo, no carente de sesgos (*time-dependent bias*) debido a la comparación de dos grupos no aleatorizados separados en el tiempo (Dupuy *et al.* 2013; Stoffels *et al.* 2012a).

## 5.2. Estudio coste-efectividad

Tras el estudio coste-efectividad publicado por Morton (Morton *et al.* 2009), el nuestro se trataría del segundo que aborda el tema de la efectividad clínica de la BSGC en MC y los costes que lleva asociados. En este tiempo han salido publicados los resultados a 10 años del ensayo MSLT-1 de MC de grosor intermedio y grueso, lo cual permite tener, al menos en estos dos grupos, datos de evolución, supervivencia global y recidivas, de un alto nivel de evidencia científica. Para los MC de grosores intermedio y grueso, nos encontraríamos ante el primer estudio coste-efectividad como grupo *per sé* ya que el estudio de Morton incluye datos de MC de espesor mayor o igual a 1 mm conjuntamente.

Según nuestro conocimiento, para los MC de espesor fino sería el segundo artículo de evaluación económica (Agnese *et al.* 2003). Al no haber datos de ensayos aleatorizados, se utilizan las probabilidades del artículo con mayor puntuación en la calidad de los seleccionados en la revisión sistemática para el metaanálisis (Han *et al.* 2013). Los datos que no se encuentran, como la mortalidad, se obtienen de las probabilidades de la AJCC para los MC T1 (Balch *et al.* 2009).

Además de analizar la efectividad y el coste de los MC de todos los espesores como grupos independientes, dado el factor pronóstico del Breslow (Balch *et al.* 2009), nuestro estudio tiene en cuenta en el caso de los MC de espesor intermedio la estrategia de no realizar LA tras la positividad del GC, estrategia no estudiada mediante ensayo clínico y con artículos de menor evidencia científica por los sesgos que presentan (Van Der Ploeg *et al.* 2012; Wong *et al.* 2006), pero que en otros tumores en los que se utiliza la BSGC, como el caso de los tumores de mama, ha sido estudiada mediante ensayo clínico y está actualmente en fase de aceptación (Giuliano *et al.* 2011).

Los costes utilizados para el estudio provienen de una fuente oficial en la Comunidad Foral de Navarra, del año 2008, actualizados a 2015, y aquellos costes de los que no se precisaban datos en la publicación fueron obtenidos de publicaciones oficiales españolas (Hershko *et al.* 2006). La incertidumbre se estudia mediante un análisis de sensibilidad univariable, valorando variables que influyen en todas las ramas del árbol de decisión, completándose con un análisis multivariable de las variables que más influyen en el resultado.

Con todos estos datos de los diferentes parámetros, contemplando la mejor evidencia científica encontrada y con datos oficiales de nuestro entorno económico en salud obtenemos unos resultados nada favorables a la utilización de la BSGC en el MC. Además, nuestros resultados son contrarios a los descritos anteriormente (Morton *et al.* 2009). Así bien, sus conclusiones muestran una mejora tanto en la efectividad en términos de salud, AVGs y AVACs, con un leve incremento de los costes. Es decir, presenta a la técnica de la BSGC en el cuadrante I del plano-coste efectividad en su área de aceptación por ser efectiva, situándose en nuestro caso en todos los escenarios en el cuadrante IV de inaceptabilidad de la misma, con una única excepción que en última instancia tampoco resulta coste-efectiva.

Sin embargo, en el caso de los MC finos, nuestros resultados están más en consonancia con lo presentado por los otros autores (Agnese *et al.* 2003), que demuestra que el coste a pagar por cada año de vida ganado es muy alto y por tanto no ve aceptable la utilización de la técnica. Nosotros llegaríamos a las mismas conclusiones pero con resultados peores, debiendo desaconsejar la utilización de la técnica por ser menos efectiva y más costosa.

### 5.2.1. Parámetros del modelo

El parámetro que más influye en la variabilidad del modelo es la positividad del GC. En los casos de los MC de espesor intermedio y grueso se utiliza la tasa del ensayo MSLT-1 con el resultado de no ser coste-efectiva la BSGC. No obstante, si utilizamos el rango de positividad que describimos en la revisión sistemática, el resultado final no varía. Cuantos más GC positivos más se encarece la técnica, y cuanto menos, mejora el resultado pero sin cambiarlo. Sería lo mismo que ocurre en el artículo de Morton, donde se observa una mejora del coste-efectividad cuando hay un menor número de GCs positivos pero en nuestro caso sin llegar en ningún momento a ser coste-efectiva la BSGC. Es por esto, que si se incluye la tasa de positividad reportada con el SPECT/SPECT-TC (25,5%) (Stoffels *et al.* 2012a), que es una de las ventajas que aporta esta técnica, detectar más GC positivos, los resultados empeoran.

En el caso de los MC finos, el dato utilizado en este caso es el 5,2% de positividad (Han *et al.* 2013), no modificándose los resultados si utilizamos el rango de porcentaje de positividad que se desprende de la revisión sistemática (4,9-7%). Una de las críticas a los resultados obtenidos en el estudio coste-efectividad del grupo de Agnese que esgrime el grupo de Morton es que la tasa de positividad que maneja para obtener esos resultados es de 1,4% (Morton *et al.* 2009). Como se trata de uno de los parámetros que influye en el resultado final,



vemos que utilizando una tasa mayor no mejora, sino lo contrario. Utilizando la tasa de positividad más alta propuesta por Morton, el 8% del artículo de (Hershko *et al.* 2006), se hace la prueba en nuestro modelo y no varía el resultado final, la técnica sigue manteniéndose en el cuadrante IV del plano coste-efectividad.

La tasa de mortalidad, en el análisis de sensibilidad realizado es otra de las variables que pueden modificar el resultado. Las variables de mortalidad que hemos contemplado, para los MC de espesor intermedio, a los 5 años serían del 10,2% en los pacientes del grupo escisión y del 18,5 y 6,6% para los del de BSGC con GC positivo y negativo respectivamente y del 31% en el grupo sin LA post-BSGC. Según los datos publicados por la AJCC (Balch *et al.* 2009), las tasas de mortalidad global a los 5 años serían del 10,6% en los MC de 1 a 2 mm (obtenida de más de 8.000 pacientes) y del 20,6% en los de 2 a 4 mm (obtenida de más de 5.000 pacientes). Este último dato, que incluye a todos los pacientes independientemente de su pronóstico, es más bajo que el 31% de la estrategia 3, lo cual podría hacernos pensar en que existe un sesgo en este grupo de pacientes que no se han hecho la linfadenectomía, y que tener factores de mal pronóstico sea uno de ellos.

A los 10 años estos datos se elevan hasta el 20% de mortalidad en el espesor de 1 a 2 mm y al 37% en el de 2 a 4 mm, siendo el rango que nosotros hemos barajado de entre el 12,9% de los pacientes con GC negativo, al 33% de los positivos. En medio quedaría el 19,4% de mortalidad por melanoma a los 10 años de los pacientes del grupo de la escisión. La tasa de los MC de 2 a 4 mm es algo más elevada que las que hemos contemplado nosotros en todas nuestras estrategias. Podría ser debido a que no son supervivencias específicas por MC sino globales, y se entiende que será una mezcla de los pacientes que

hayan seguido cualquiera de las estrategias, independientemente de ningún factor pronóstico, incluido la afectación ganglionar o a distancia.

Por otro lado, los rangos más extremos de la tasa de mortalidad obtenidos en el metaanálisis, en el grosor intermedio a 10 años, dan un margen del 1,3 al 39,6% en el grupo de escisión, del 5,7 al 32,1% en el grupo de GC negativo y del 15,5 al 45,1% en el de GC positivo. Se utilizan para el análisis de sensibilidad mostrando cambios únicamente con el valor de la mortalidad en el grupo escisión del 39,6%, lo que significaría que si este porcentaje de pacientes de este grupo muere en 10 años, la técnica tampoco sería coste-efectiva, asumiendo que habría que gastar 36.400 euros por año de vida ganado. No obstante, esta tasa de mortalidad está por encima incluso de la tasa promedio del metaanálisis, que se sitúa en el 27,1%, y del rango más alto publicado en el ensayo MSLT-1, donde alcanza un máximo de 23,7% (Morton *et al.* 2014), y al hacer el análisis de sensibilidad, si bien el resultado se sitúa en el cuadrante I, no alcanza niveles de coste-efectividad.

En los pacientes con MC de espesor grueso, las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años fueron del 18,3% y el 33,3% respectivamente en el grupo escisión y del 16,9% y el 31% en pacientes con GC negativo y del 28,7% y el 49,1% en aquellos con GC positivo. En los MC de espesor mayor a los 4 mm, las tasas de mortalidad en un grupo de más de 3.500 pacientes analizados por la AJCC, se situaron en 29,2% a los 5 años y en 50% a los 10. Se aprecian cifras similares a los pacientes con GC positivo en el ensayo MSLT-1, donde decíamos que al diagnóstico el 32,9% de estos pacientes tenían positividad ganglionar. En el primer año las recidivas suponen el 3,9% y el 18,7% a los 5 años, la mayor parte de ellas a distancia. Con estos factores pronósticos tan desfavorables parece que afecta menos la mortalidad por otras causas diferentes al MC. Por esto y el estatus ganglionar al

diagnóstico podría deberse esa diferencia de los valores de la serie general y la del grupo de escisión.

En el caso de estos MC de espesor grueso, el análisis de sensibilidad manejado con los rangos del metaanálisis no supone ningún cambio en el resultado final, considerándose la técnica de la BSGC ineficiente en todos los horizontes temporales. En el único caso que se positiviza el ICER es en el de la mortalidad de la escisión a 10 años pero aun así siempre lejos del umbral de efectividad.

Las tasas de mortalidad de los melanomas finos del grupo de la escisión fueron directamente extraídas de la AJCC, en este caso de 11.800 pacientes, aunque como ya hemos mencionado no se adecúan exactamente, dado que incluyen pacientes con peor pronóstico necesariamente. No obstante, se mantiene la tendencia del grupo de pacientes de la escisión y observación de presentar una mortalidad intermedia entre los pacientes con GC positivos y aquellos con GC negativos. Así bien, la mortalidad a los 5 años de los pacientes con GC positivo y negativo fue de 11,6% y 3,8% respectivamente y los del grupo escisión del 4,1%. Estos valores a los 10 años serían del 21,8%, 7,4% y 8% respectivamente, lo cual nos haría pensar que los MC finos al diagnóstico apenas presentan factores de mal pronóstico. Uno de los contemplados sería el 5,2% de positividad del GC. En ningún caso, modificando las tasas de mortalidad de los rangos obtenidos en el metaanálisis se modifican los resultados de ineffectividad de la BSGC en MC fino.

### 5.2.2. Utilidades

Hasta hace pocos años no existían tablas de utilidades por estadio para el MC. De hecho, en el artículo coste-efectividad de Morton, las utilidades utilizadas no son por estadio y aunque los estadios sean reemplazables por un estado de salud como puede ser el diagnóstico

de metástasis a distancia, el tratamiento de la afectación ganglionar, o las complicaciones de una LA, las utilidades en su mayor parte, son extraídas de las de otros tumores, a excepción de alguna (Kilbridge *et al.* 2001).

En los últimos años, varios artículos se han publicado en cuanto a utilidades de melanoma, incluso encontrándose al respecto algunas revisiones (Askew *et al.* 2011; Beusterien *et al.* 2009; Cormier *et al.* 2011; Cormier *et al.* 2008; Crott *et al.* 2004; Hatswell *et al.* 2014; Kilbridge *et al.* 2001; Tromme *et al.* 2014), con disparidad en la presentación de los resultados, algunos de ellos por haber elaborado las utilidades para estudios de terapia con IFN *alpha*, otros por presentar los cuestionarios de elaboración de utilidades, otros por las escalas utilizadas, por no presentar resultados por estadios o por la ausencia de intervalos de confianza. Esto hace difícil incluir a estos estudios en un análisis de CE.

Los datos de las utilidades que se incorporan a nuestro estudio son exclusivos de melanoma (King *et al.* 2011), presentan intervalos de confianza y se adaptan al formato de nuestro diseño. Además de que los datos se presentan con resultados combinados de nuevo diagnóstico y diagnóstico establecido. No obstante, aunque la adecuación de los datos a nuestro modelo es perfecta, el artículo presenta la limitación del número reducido de pacientes incluidos.

El método genérico más común para medir las utilidades es la del grupo EuroQoL que proporciona un cuestionario de 5 dimensiones, EQ-5D. El grupo de King consideró elaborar datos de utilidades en melanoma, a partir de este método, validarlos y compararlos según el estadio y el tiempo en el que se realiza el diagnóstico. Encontraron que la calidad de vida, es decir, las utilidades disminuían significativamente con el aumento del estadio, tanto en el nuevo diagnóstico (un año tras

el diagnóstico de la enfermedad) como en el diagnóstico establecido (tras ese primer año) (King *et al.* 2011).

Para valorar si se trata de una fuente de variabilidad y si los datos elegidos están influyendo en el resultado final, los intervalos de confianza de los valores para cada estadio se incluyen en el análisis de sensibilidad de los diferentes estudios de coste-efectividad, objetivándose que no modifican el resultado final en ninguno de los casos.

Un artículo reciente compara los diferentes métodos para evaluar la calidad de vida en melanoma, incluyendo el único método validado exclusivo para melanoma que es el FACT-M, no aplicable en nuestro modelo (Tromme *et al.* 2014). Pero los resultados obtenidos en este artículo con el del método EQ-5D se comparan con los incluidos en nuestro trabajo y se observa que presentan valores inferiores, es decir, una menor calidad de vida en todos los estadios independientemente del momento del diagnóstico. Si utilizamos estos valores en el análisis de sensibilidad, nos encontraremos con que empeoran todavía más los resultados finales, haciendo la técnica de la BSGC más ineficiente si cabe.

### **5.2.3. Efectividad: años de vida ganados y años de vida ganados ajustados a calidad**

En los MC de espesor intermedio, teniendo en cuenta el horizonte temporal de un año, tanto los AVGs como los AVACs, son negativos, es decir, son menos años de vida y de menor calidad que los de la estrategia de control, la escisión. Para ambas variables finales, la peor estrategia sería la BSGC sin LA, más años de vida perdidos y de menor calidad. Así la estrategia 2 domina sobre la 1, aunque en términos de AVGs y AVACs no hay mucha diferencia entre ellas.

A los 5 años, se repite el mismo escenario, siendo la estrategia 1 la menos coste-efectiva. Pero hay una única diferencia y es que los AVGs en la estrategia 2 frente a la 3 son 166,58 en la totalidad de los pacientes, lo que supone 0,017 AVG por paciente, y lo que equivale a 0,2 meses de vida, ó 6 días más de vida de mala calidad, puesto que los AVACs son negativos.

A los 10 años, donde se comparan las estrategias de la BSGC y la escisión, vemos que aunque cuesta más un AVG y un AVAC con la estrategia 2, la diferencia entre ambos valores es positiva hacia la BSGC. Serían 0,024 AVAC, es decir, 0,29 meses u 8,6 días de vida ganados con plena salud. Este aumento se da fundamentalmente por el número de recidivas ganglionares acumuladas en el grupo de escisión o por la disminución en el número de pacientes libres de enfermedad en este grupo. Estos pacientes en estadio III, que son un porcentaje elevado, más del 10%, bajan esa calidad de vida global. Los AVACs en el artículo coste-efectividad de Morton, se deben fundamentalmente a esto, al mayor número de pacientes libres de enfermedad en el grupo de la BSGC (Morton *et al.* 2009). Los otros parámetros a los que se hace alusión, como la diferencia entre la LA precoz y tardía y sus complicaciones, no se han tenido en cuenta en nuestro estudio por no ser fruto de la aleatorización, sino de un análisis de subgrupos posterior y por consiguiente, susceptible de presentar sesgos e imprecisiones. Llegando más allá, incluso hay autores que defienden que no hay diferencias entre ambas (Pasquali *et al.* 2010; Thomas 2014; van der Ploeg *et al.* 2014). Aunque a este respecto, también hay quien demuestra que las diferencias son significativas (Faries *et al.* 2010).

No obstante, lo realmente importante es que para ganar un poco más de una semana de vida de un paciente haya que invertir 311.500 euros. Si a todos los nuevos casos de MC en España, se les aplicara la

BSGC con LA, el gasto sería de más de 1.600 millones de euros, lo que supondría más del 1,5% del gasto sanitario anual en España. Siendo éste el escenario más favorable.

En los MC gruesos, se comparan las estrategias de la BSGC seguida de LA y la de la escisión, con diferencias de AVGs y AVACs en ambos casos a favor de la escisión, en todos los horizontes temporales. El patrón que siguen los resultados se parece al de los melanomas de grosor intermedio para la comparación de las mismas estrategias, los AVACs van mejorando según pasan los años, los pacientes que estaban mal desde el principio mueren, y en cuanto a los AVGs la estrategia de escisión acumula pacientes en el estado de recidiva ganglionar aunque no tenga tantos pacientes libres de enfermedad como la BSGC, lo cual contribuye a mejorar un poco el ratio a 10 años en los AVACs, aunque nunca hablando de ganar años de vida ni calidad de los mismos.

En los MC finos, la diferencia a lo largo de los años fue incrementándose en ambos parámetros. Según pasa el tiempo se pierden más años de vida y la calidad de vida de los pacientes en el grupo de la BSGC empeora, en este caso debido a que en el grupo escisión hay muchos pacientes libres de enfermedad.

Si en el grupo de la escisión, que en este caso es la población general, permanecen a los 10 años el 85% libres de enfermedad y el 92% vivos, cabe plantearse si merece la pena llevar a cabo ninguna técnica, que hemos visto que no permite vivir tantos años y con buena calidad. Este sería un buen momento para plantearse los falsos positivos de la técnica, ya que difieren el porcentaje de positividad del GC en los MC finos de la SLE publicada a los 5 años, lo que implica que quizás no todos los GC positivos progresen.

Como ya se ha comentado, algunos autores consideran que una proporción de los GC positivos, se tratan de falsos positivos

pronósticos, es decir, que no todos los GC positivos progresan a GC palpables, lo que nosotros hemos denominado recidiva ganglionar, por lo que se podría evitar una LA, con sus complicaciones y una terapia adyuvante innecesaria. Aunque en el MSLT1 se asuma que es inevitable esa progresión, al menos esto no ocurriría en más de un tercio de los pacientes según está descrito (Thomas 2014), pero en nuestra serie de pacientes de GC positivo sin LA posterior, vemos que efectivamente, esa asunción de que los GC positivos inevitablemente progresan a recidiva ganglionar, no es cierta, puesto que ocurriría en menos de un tercio de los pacientes. Asimismo, otros autores sugieren que, pequeños depósitos de células de melanoma en el GC no proporciona un pronóstico peor y se debería considerar como negativo (van Akkooi *et al.* 2010).

#### 5.2.4. Costes

El análisis de costes realizado para este estudio incorpora datos recientes y actualizados en MC en el ámbito sanitario español y tiene en cuenta las nuevas tecnologías y terapias según guías internacionales, por lo que permite actualizar el panorama económico de esta enfermedad teniendo en cuenta su evolución natural.

Partiendo de la premisa de que el primer paso para aplicar las herramientas económicas a los procesos de salud es ser consciente de los costes de los mismos, nuestro estudio plantea un escenario donde caben todos los pacientes diagnosticados de MC y sus posibles evoluciones, lo cual nos permite calcular el gasto de los recursos sanitarios por parte de un único paciente, de todos aquellos en un mismo estadio y del total de pacientes diagnosticados de MC en un año en nuestro país. Aunque la incidencia no sea de las más altas, según las estimaciones, más de 5.000 pacientes al año serán diagnosticados de MC en España, con el subsiguiente consumo de recursos.



Uno de los datos más reseñables de nuestro estudio es el importante incremento de los costes según aumenta el estadio de diagnóstico de la enfermedad. Así, las diferencias de costes más extremas entre pacientes, comparando entre los pacientes de mejor pronóstico al diagnóstico y los de peor pueden llegar a ser hasta de 50 veces. Las mayores diferencias entre estadios se encuentran entre el I y II y entre el III y IV, donde los costes se multiplican por más de 4 y 3 respectivamente, siendo también importante el incremento de más del doble cuando existe afectación ganglionar, hecho que concuerda con lo anteriormente publicado (Almazán-Fernández *et al.* 2009). Un dato que también cabe destacar es la pequeña diferencia de costes entre presentar el GC positivo al diagnóstico o en la recidiva, de hecho, resulta más costoso tratar el diagnóstico.

Con respecto al otro artículo de costes basado en el sistema sanitario español (Almazán-Fernández *et al.* 2009) se observan diferencias entre los costes calculados, viéndose duplicados en nuestro estudio en los estadio I y III, debido principalmente a que los costes del procedimiento quirúrgico y, probablemente, a una diferencia de precios entre comunidades autónomas. No obstante, las diferencias más sustanciales están en los estadios II y IV, fundamentalmente en este último porque las terapias han variado.

Si comparamos con otro artículo de costes australiano (Morton *et al.* 2009) que evalúa las mismas técnicas en MC se observa que las mayores diferencias se encuentran en la recidiva ganglionar y a distancia, donde Morton calcula un coste de unos 30.000 AU\$ y 13.511 AU\$, sin incluir la cirugía de las lesiones metastásicas ni la radioterapia. Sin embargo, los costes de la escisión y el seguimiento son similares. Morton incluye los costes de los cuidados paliativos y nosotros no lo hemos hecho, lo cual haría menos coste-efectiva la BSGC con respecto a la escisión, dado que en el caso de todos los

espesores, existe una mayor tasa de recidivas a distancia en el grupo de BSGC que en el de la escisión (Han *et al.* 2013; Morton *et al.* 2014).

Lo que se observa en ambos casos es ese evidente mayor coste según se incrementa el estadio, resultando especialmente caro el estadio IV. En este sentido, otro artículo se centra en el impacto económico de la detección precoz del MC frente a la tardía, debido al coste directo elevado del diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad así como el coste del tiempo de los pacientes, dado que éste también incrementa con el estadio, al someterse a más pruebas de control, y a varios tratamientos, algunos de ellos hospitalarios (Alexandrescu 2009; Tsao *et al.* 1998).

Los mayores costes de los estadios avanzados, según hemos observado, vienen asociados a las diferentes terapias sistémicas. A día de hoy no existe una terapia estándar y efectiva para el melanoma metastásico, hecho a tener en cuenta para evitar toxicidad y ahorrar gran cantidad de dinero (Cashin *et al.* 2008). Esta ausencia de terapias coste-efectivas en el melanoma avanzado, lleva a pensar en la necesidad de prevenir y/o diagnosticar en estadios precoces. Además, habría que tener en cuenta que en comparación con otros tumores, el melanoma es una de las neoplasias más costosas de diagnosticar, tratar y seguir (Alexandrescu 2009). En Australia, donde la incidencia de melanoma es una de las más elevadas del mundo, hay en marcha campañas de prevención y concienciación existiendo una mayor detección de melanomas no invasivos, lo cual supone un ahorro importante en gastos sanitarios (Whiteman *et al.* 2008).

#### 5.2.5. Relación coste-efectividad incremental

Como ya se ha comentado, muchos costes no contemplados en el modelo afectarían al ICER, como son la cirugía de las metástasis, la radioterapia, el INF *alpha* en ciclos sucesivos, los cuidados paliativos y

los tratamientos y consultas derivadas de los efectos secundarios de los diferentes tratamientos. Todos ellos harían a la BSGC menos coste-efectiva, más costosa y menos efectiva. Estos costes no se tienen en cuenta tanto por la variabilidad interpaciente como por no tener relación directa con la técnica de estudio. En principio todos están en relación con la recidiva a distancia que, aunque por motivos que no se especifican, presenta tasas mayores en el grupo de la BSGC que en el de observación (Morton *et al.* 2014), lo cual quizás implique alguna relación y/o sesgo.

Por otro lado, no se incluye la tasa de descuento, como ya indicábamos, que influye a todos los costes, y que al aplicarla, implicaría un claro empeoramiento del coste efectividad, haciendo a la BSGC menos coste-efectiva.

Por último, en un intento de encontrar un punto de corte en los costes que hicieran a la BSGC coste-efectiva, se reducen los mismos a la mitad, escenario muy improbable en cualquier caso, sin llegar a modificarse los resultados, es decir, sin ser coste-efectiva.

Dado que es muy llamativo el hecho de que el ICER en prácticamente todos los resultados sea negativo, nos parece preciso hacer unos comentarios. Hay autores que afirman que un ICER negativo no da información útil (Stinnett *et al.* 1997) y por tanto lo que proponen es utilizar el beneficio neto en lugar del ICER (van Hout *et al.* 1994), lo cual tiene su lógica, puesto que un valor negativo puede ser tanto del cuadrante IV como del II. En uno de los casos tendría negativo el numerador, lo cual es bien diferente a que esté en el denominador, donde están los parámetros de efectividad, que es lo que ocurre en el caso del cuadrante IV, y es donde se sitúan nuestros resultados. Si estamos en ese IV, aunque se haga más negativo el ICER no implica necesariamente que sea peor, sino que puede ser más

coste efectivo. Por eso evaluamos los valores absolutos de cada variable, sus diferencias netas y las diferencias entre los ratios AVAC y AVG/euros.

De este mismo modo, los autores que recomiendan no utilizar el valor del ICER si éste es negativo, no ven útil la realización del análisis de sensibilidad para calcular su intervalo de confianza, siendo la recomendación general de informar de la dominancia más que de la magnitud del ICER (Stinnett *et al.* 1997; van Hout *et al.* 1994). Aunque otros dicen que habría que hacerlo para definir el grado de dispersión de la distribución del ICER, que podría incluso cambiar el resultado, cosa que en nuestro caso no ha ocurrido (Obenchain *et al.* 1997).

#### 5.2.6. Estudios coste-efectividad

Nuestros resultados coinciden con los publicados en el artículo de coste-efectividad que en el melanoma fino presenta unos costes de 103.500 US\$ anuales, asumiendo que los que tienen GC positivo mueren de melanoma el coste total por vida salvada estaría entre 629.000 US\$ y 931.000 US\$ (Agnese *et al.* 2003). Aunque esa premisa no es cierta, el coste por año de vida ganado o vida salvada demuestra que la técnica no es coste-efectiva. En este caso, la baja positividad criticada por Morton, cuando es valorada al máximo de lo descrito (Hershko *et al.* 2006), no varía el resultado.

Aparte de este artículo, no se han encontrado otros estudios coste-efectividad que pongan en tela de juicio la BSGC. A la vista de nuestros resultados, no podemos saber si es porque no se han hecho más estudios de este tipo o porque existe un sesgo de publicación.

De lo que sí se encuentran artículos de coste-efectividad es de terapias en MC en estadio avanzado, que llegan a concluir que ninguna

de ellas son coste-efectivas en este tipo de pacientes (Cashin *et al.* 2008).

Por otro lado, otros artículos, tras incidir en los altos costes de los estadios avanzados del MC, apuestan por la detección precoz del melanoma (Alexandrescu 2009). Aunque en cuanto al despistaje tumoral también existe controversia, puesto que algunos autores concluyen que no es coste-efectivo (Cashin *et al.* 2008) en EEUU y en Alemania, y una revisión sistemática resuelve que se ahorraría mucho dinero aplicando esta metodología (Gordon *et al.* 2015).

### 5.2.7. Limitaciones

Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo ha sido que no existen datos acerca del tiempo de progresión de la enfermedad, por lo que se ha asumido que la progresión es constante cada año, tal y como hace Morton en su artículo, a pesar de que se conoce que las tasas de recidiva son mayores los primeros 2 ó 3 años, ocurriendo el 85% antes de los 5 años (Morton *et al.* 2009; Soong *et al.* 1998). Para intentar paliar, al menos en parte, esta limitación se prueba el modelo asumiendo las mismas tasas de recidiva a los 10 años que a los 5 en todos los espesores de Breslow, sin modificarse el resultado final, permaneciendo éste en el cuadrante IV.

Otra de las limitaciones es que el coste de la mortalidad se asume como 0, aunque realmente no es así, puesto que algunos pacientes mueren en el hospital, no completan su último año de vida habiendo gastado muchos recursos, entre otros.

En el modelo se asume que las opciones son mutuamente excluyentes, de tal manera que los pacientes sólo pueden recibir una intervención a la vez y sólo pueden estar en un estado de salud a la vez, cuando al menos en los pacientes con recidivas, en el 12% de los

casos se solapa la afectación ganglionar con la afectación sistémica (Soong *et al.* 1998), probablemente este dato se incremente en los pacientes con GC positivo sin LA. Además, si los pacientes libres de enfermedad se obtienen de la resta de las probabilidades de los anteriores, ésta puede verse infravalorada. Esta misma limitación, aunque no está reseñada, se observa en el artículo de Morton. Para intentar subsanarla, al menos en parte, se comprueba el modelo restando a las recidivas ganglionares ese 12% del solapamiento. En el mejor de los casos, la técnica mejora levemente sus resultados (ICER de 296.643 euros/AVAC), continuando sin ser coste-efectiva.

Asimismo se asume que todos los pacientes que se encuentran en un estado de salud en un momento concreto, tienen un mismo pronóstico, cuando de una recidiva ganglionar podrían revertir al estado de salud libre de enfermedad con la subsiguiente mejora pronóstica.

Por último, cabe recordar que no se han contemplado todos los costes de procedimientos no estandarizados en cada estadio, así como la tasa de interés, los cuales afectan negativamente al resultado de coste-efectividad de la BSGC respecto a la escisión. No obstante, habría que tener en cuenta que en los estudios de costes y coste-efectividad los umbrales de aceptación no se actualizan como sí se hace con los costes. Si aplicamos la misma tasa de interés del 3%, este umbral de referencia sería de 59.208 euros, no viéndose modificados los resultados.

Aun teniendo en cuenta estas limitaciones, en este primer estudio en el que se evalúa la BSGC en los melanomas de todos los espesores de manera independiente, se muestra de forma clara que la técnica no es globalmente coste-efectiva en un horizonte temporal de hasta 10 años.

### 5.2.8. Nuevos retos de futuro

Cuando en un futuro próximo se publiquen los resultados de la BSGC en melanoma cutáneo de espesor fino del ensayo MSLT-I y los de los ensayos MSLT-II y Minitub, en los cuales no se incluye la linfadenectomía tras el ganglio centinela positivo, consideramos oportuno acometer otros estudios coste-efectividad para valorar si aportan modificaciones a nuestros resultados.

Por otro lado, como la ecografía prequirúrgica y el SPECT en melanoma cutáneo no han sido abordadas a día de hoy mediante estudios prospectivos bien diseñados, cuando vean la luz resultados de mayor evidencia científica, los estudios de precisión diagnóstica de ambas técnicas que venimos de describir, podrían verse completados.

## **6. Conclusiones**



## 6. Conclusiones

Del conjunto de los resultados presentados en esta tesis, en la que se ha considerado la mayor evidencia encontrada para cada parámetro, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. La realización de la revisión sistemática de la BSGC en MC y el posterior metaanálisis ha permitido objetivar que se han publicado innumerables trabajos al respecto, llamando la atención el reducido número de ellos que podían considerarse de alta calidad y subsiguiente nivel de evidencia científica. Por ello, se considera necesario acometer estudios prospectivos que permitan establecer grados altos de recomendación.
2. La BSGC no presenta diferencias significativas en la supervivencia global en melanoma cutáneo de espesor intermedio y grueso con respecto a la escisión de la lesión primaria seguida de observación. Sin embargo, la BSGC prolonga la supervivencia libre de enfermedad.
3. La ausencia de estudios prospectivos en melanomas de espesor fino y en los de espesor intermedio en los que se aplica la estrategia de BSGC sin completar con la linfadenectomía no permite sacar conclusiones de diferencia de supervivencia entre o con respecto a otras estrategias.
4. Los resultados obtenidos en los metaanálisis según los espesores de Breslow de MC (fino, intermedio y grueso), según la estrategia (BSGC sin linfadenectomía), permiten establecer diferentes grados de recomendación (B-D) para la aplicación de la técnica de la BSGC, por lo que en algunos casos la indicación será dudosa, dado su bajo grado de recomendación.

5. La precisión diagnóstica de la BSGC en melanoma cutáneo varía dependiendo del espesor de Breslow de la lesión primaria, viéndose ésta incrementada según disminuye este espesor.
6. La ecografía prequirúrgica no podría reemplazar a la BSGC como método de estadificación ganglionar (grado de recomendación C). No obstante, esta técnica puede resultar de interés cuando el resultado de la ecografía es positivo y se realiza directamente la linfadenectomía.
7. El SPECT podría mejorar la sensibilidad de la BSGC, si bien es necesario acometer estudios prospectivos que avalen su uso sistemático.
8. El diagnóstico de una lesión pigmentada como melanoma cutáneo en estadio precoz conlleva unos costes 30 veces inferiores al diagnóstico en estadios avanzados, diferencia que se incrementa si se tienen en cuenta los años de seguimiento. Las campañas de prevención primaria y los programas de cribado poblacional apuntan como los puntos del proceso diagnóstico-terapéutico que más modificarían los costes finales.
9. La efectividad en términos de años de vida ganados y años de vida ganados ajustados a calidad no es mayor con la BSGC que con la escisión de la lesión primaria en los pacientes con melanoma cutáneo de espesor fino y grueso. En el caso de los melanomas de espesor intermedio llega a ser levemente superior.
10. La BSGC en melanoma cutáneo no es coste-efectiva con respecto a la escisión seguida de observación independientemente del espesor de Breslow y del horizonte temporal. La estrategia de escisión de la lesión primaria es

dominante sobre la BSGC en todos los pacientes con MC, por lo que se considera necesaria su reevaluación desde las sociedades científicas y la gestión sanitaria.

11. Es necesario diseñar y llevar a cabo estudios de coste-efectividad de técnicas cuyo uso está extendido, en aras de una eficiencia que nos permita mantener un nivel sanitario de calidad. En este sentido, si conseguimos gestionar las decisiones clínicas basadas en la evidencia científica se logran beneficios para los pacientes, para el sistema sanitario en general y la población en su conjunto.

## ***7. Bibliografía***

## 7. Bibliografía

- Agnese DM, Abdessalam SF, Burak Jr WE, *et al.* Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery*. 2003; 134: 542-548.
- Alexandrescu DT. Melanoma costs: A dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. *Dermatol Online J*. 2009; 15(11): 1.
- Almazán-Fernández FM, Serrano-Ortega S, Moreno-Villalonga JJ [Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(9):785-91.
- Álvarez S, Añorbe E, Alcorta P, *et al.* Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186(5): 1342-8.
- Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Adv Surg*. 2007; 41: 241-56.
- Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, *et al.* Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLoS Med*. 2004; 1(3): e65.
- Askew RL, Swartz RJ, Xing Y, *et al.* Mapping FACT-melanoma quality-of-life scores to EQ-5D health utility weights. *Value Health*. 2011; 14(6): 900-6.
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, *et al.* Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(35): 5748-54.
- Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington (2008).
- Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, *et al.* Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2004; 5(11): 673-80.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19(16): 3635-48.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, *et al.* New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol*. 2003; 21(1): 43-52.
- Balch CM, Gershenwald JE (2014). Clinical value of the sentinel-node biopsy in primary cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2014. 13; 370(7): 663-4.

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6199-206.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010; 28(14): 2452-9
- Balch CM, Murad TM, Soong SJ, *et al.* A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978; 188(6): 732-42.
- Balch CM, Murad TM, Soong SJ, *et al.* Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer.* 1979; 43(3): 883-8.
- Balch CM, Soong S, Ross MI, *et al.* Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7(2): 87-97.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, *et al.* Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.* 1993; 218(3): 262-9.
- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, *et al.* The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer.* 1980; 45(12): 3012-7.
- Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, *et al.* Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer.* 2009; 101(3): 387-9.
- Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, *et al.* Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am.* 1998; 4(6): 351-8.
- Bollag G, Hirth P, Tsai J, *et al.* Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature.* 2010; 467(7315): 596-9.
- BOCM, 2013. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Precios públicos por prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid. Acceso: 15 Marzo 2015.
- BON, 2010. Boletín Oficial de Navarra. Resolución 882/2010. 2010 (71):8343-482. <http://www.lexnavarra.navarra.es>. Acceso: 15 Marzo 2015.
- Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13(4): 397-409.
- Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics.* 2000; 17(5): 479-500.

- Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, *et al.* Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): 589-97.
- Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, *et al.* La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
- Cadili A, McKinnon G, Wright F, *et al.* Validation of a Scoring System to Predict Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Melanoma. *J Surg Oncol*; 101: 191-194.
- Cady B. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2148-9.
- Callender GG, Egger ME, Burton AL, *et al.* Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011; 202(6):659-65.
- Callender GG, Gershenwald JE, Egger ME, *et al.* A novel and accurate computer model of melanoma prognosis for patients staged by sentinel lymph node biopsy: Comparison with the American joint committee on cancer model. *J Am Coll Surg.* 2012; 214: 608-17.
- Carlson GW, Murray DR, Hestley A, *et al.* Sentinel lymph node mapping for thick ( $\geq 4$ -mm) melanoma: should we be doing it? *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(4): 408-15.
- Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, *et al.* Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol.* 2006; 24(27): 4464-71.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, *et al.* Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomised trial. *Lancet.* 1998; 351, 793-6.
- Cashin RP, Lui P, Machado M, *et al.* Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies. *Value Health.* 2008; 11(2): 259-71.
- Cobos-Carbo A. [Randomized clinical trials (CONSORT)]. *Med Clin (Barc).* 2005. 1; 125 Suppl 1: 21-7.
- Cobos-Carbo A, Augustovski F. [CONSORT 2010 Declaration: updated guideline for reporting parallel group randomised trials]. *Med Clin (Barc).* 2011; 137(5): 213-5.
- Cochran AJ. Histology and prognosis in malignant melanoma. *J Pathol.* 1969; 97(3): 459-68.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, *et al.* Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer.* 2000; 89(7): 1495-501.
- Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, *et al.* Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7(3): 250-75.
- Cormier JN, Askew RL. Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011; 20(1): 201-13.

- Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, *et al.* Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer*. 2008; 112(10): 2249-57.
- Covarelli P, Badolato M, Tomassini GM, *et al.* Sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia versus general anaesthesia: reliability and cost-effectiveness analysis in 153 patients with malignant melanoma. *In Vivo*. 2012; 26(2): 315-8.
- Covarelli P, Tomassini GM, Simonetti S, *et al.* The single-photon emission computed tomography/computed tomography: a new procedure to perform the sentinel node biopsy in patients with head and neck melanoma. *Melanoma Res*. 2007; 17(5): 323-8.
- Crott R, Ali F, Burdette-Radoux S. Cost-utility of adjuvant high-dose interferon alpha therapy in stage III cutaneous melanoma in Quebec. *Value Health*. 2004; 7(4): 423-32.
- Chai CY, Zager JS, Szabunio MM, *et al.* Preoperative ultrasound is not useful for identifying nodal metastasis in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy: Preoperative ultrasound in clinically node-negative melanoma. *Ann Surg Oncol*; 19, 1100-6.
- Chakera AH, Hesse B, Burak Z, *et al.* EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 36, 1713-42.
- Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, *et al.* Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(9): 2745-51.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364(26): 2507-16.
- Chen T, Fallah M, Forsti A, *et al.* Risk of Next Melanoma in Patients With Familial and Sporadic Melanoma by Number of Previous Melanomas. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(6): 607-15.
- Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, *et al.* Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44(5): 762-6.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 15, 23-34.
- Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg*. 2013; 50(8): 351-82.
- Dupuy A, Heusse JL (2013). SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with melanoma. *JAMA*. 2013; 309(3): 232.
- Egger M, Smith GD. Misleading meta-analysis. *BMJ*. 1995; 16, 753-4.
- Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014; 383(9919): 816-27.



- Eggermont AM, Suciú S, Testori A, *et al.* Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3810-8.
- Essner R, Chung MH, Bleicher R, *et al.* Prognostic implications of thick ( $\geq 4$ -mm) melanoma in the era of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(8): 754-61.
- Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, *et al.* Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med.* 2003; 44, 1413-20.
- Faries MB, Morton DL. Surgery and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Semin Oncol.* 2007; 34, 498-508.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran A, *et al.* The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(12): 3324-9.
- Federico AC, Chagpar AB, Ross MI, *et al.* Effect of multiple-nodal basin drainage on cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 2008; 143: 632-7.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1374-403.
- Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, *et al.* Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(7): 637-45.
- Fishman EK, Kuhlman JE, Schuchter LM, *et al.* CT of malignant melanoma in the chest, abdomen, and musculoskeletal system. *Radiographics.* 1990; 10(4): 603-20.
- Florell SR, Boucher KM, Garibotti G, *et al.* Population-based analysis of prognostic factors and survival in familial melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(28): 7168-77.
- Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26(32): 5275-83.
- Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol.* 2014; 170(1): 20-30.
- Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(10): 1560-7.
- Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A. Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91(1): 94-8.
- Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, *et al.* Is There a Benefit to Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With T4 Melanoma? *Cancer.* 2009; 115, 5752-60.

- Gershenwald JE, Coit DG, Sondak VK, *et al.* The challenge of defining guidelines for sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(11): 3301-3.
- Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, *et al.* Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7(2): 160-5.
- Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(6): 1475-7.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, *et al.* Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999; 17(3): 976-83.
- Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, *et al.* Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9): 1129-34.
- Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, *et al.* Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol.* 2004; 22(18): 3668-76.
- Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, *et al.* Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg.* 1995; 222(3): 394-401.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305(6): 569-75.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220(3):391-401;
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010; 252(3):426-33.
- Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer.* 2003; 97(3): 639-43.
- González J, Cobo E, Vilaró M. Bioestadística para no estadísticos. Revisión sistemática y meta-análisis. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona, 2004.
- González U. Cloud over sentinel node biopsy: unlikely survival benefit in melanoma. *Arch Dermatol.* 2007; 143(6): 775-6.
- Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev.* 2015; 24(2): 141-9.

- Green AC, Baade P, Coory M, *et al.* Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol.* 2012; 30(13): 1462-7.
- Grichnik JM (2007). Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 418-21.
- Gruber F, Kastelan M, Brajac I, *et al.* Molecular and genetic mechanisms in melanoma. *Coll Antropol.* 2008; 32 Suppl 2: 147-52.
- Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, *et al.* Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick ( $\geq 4$  mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 198-203.
- Guyatt G, Cairns J, Churchill D, *et al.* Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992; 268, 2420-5.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2003; 46(6): 419-26.
- Haluska FG, Tsao H, Wu H, *et al.* Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(7 Pt 2): 2301s-2307s.
- Han D, Yu DH, Zhao XH, *et al.* Sentinel Node Biopsy is Indicated for Thin Melanomas  $\geq 0.76$  mm. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19, 3335-42.
- Han D, Zager JS, Shyr Y, *et al.* Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(35): 4387-93.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323(7308): 334-6.
- Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, *et al.* Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes.* 2014; 12(1): 140.
- Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol.* 2003; 120(2): 217-23.
- Herdman M. [The measurement of health related quality of life]. *Med Clin (Barc).* 2000; 114 Suppl 3: 22-5.
- Hershko DD, Robb BW, Lowy AM, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in thin melanoma patients. *J Surg Oncol.* 2006; 93(4): 279-85.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327: 557-60.
- Hocevar M, Bracko M, Pogacnik A, *et al.* The role of preoperative ultrasonography in reducing the number of sentinel lymph node procedures in melanoma. *Melanoma Res.* 2004; 14(6): 533-6.

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.
- Holland EA, Schmid H, Kefford RF, *et al.* CDKN2A (P16(INK4a)) and CDK4 mutation analysis in 131 Australian melanoma probands: effect of family history and multiple primary melanomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999; 25(4): 339-48.
- Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, *et al.* Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(8): 2547-55.
- Hussein MR. Genetic pathways to melanoma tumorigenesis. *J Clin Pathol.* 2004; 57(8): 797-801.
- Jacobs IA, Chang CK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Am Surgeon.* 2004; 70: 59-62.
- Jakub JW, Reintgen DS, Shivers S, *et al.* Regional node dissection for melanoma: techniques and indication. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007; 16(1): 247-61.
- Kahle B, Hoffend J, Wacker J, *et al.* Preoperative ultrasonographic identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Cancer.* 2003; 97(8): 1947-54.
- Kalady MF, White RR, Johnson JL, *et al.* Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg.* 2003; 238(4): 528-37.
- Kammula US, Ghossein R, Bhattacharya S, *et al.* Serial follow-up and the prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction--staged sentinel lymph nodes from melanoma patients. *J Clin Oncol.* 2004; 22(19): 3989-96.
- Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; 30(4): 222-8.
- Kanzler MH. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma: a re-evaluation of the evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(5): 880-4.
- Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, *et al.* Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(6): 449-58.
- Khayat D, Rixe O, Martin G, *et al.* Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer.* 2003; 97(8): 1941-6.
- Kilbridge KL, Weeks JC, Sober AJ, *et al.* Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3): 812-23.
- King SM, Bonaccorsi P, Bendeck S, *et al.* Melanoma quality of life: pilot study using utility measurements. *Arch Dermatol.* 2011; 147(3):353-4.

- Kunte C, Schuh T, Eberle JY, *et al.* The Use of High-Resolution Ultrasonography for Preoperative Detection of Metastases in Sentinel Lymph Nodes of Patients with Cutaneous Melanoma. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 1757-65.
- Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, *et al.* MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(13):998-1007.
- Larson AA, Leachman SA, Eliason MJ, *et al.* Population-based assessment of non-melanoma cancer risk in relatives of cutaneous melanoma probands. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(1): 183-8.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, *et al.* How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ.* 1992; 146(4): 473-81.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, *et al.* Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations revisited. *CMAJ.* 1993; 148(6): 927-9.
- Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, *et al.* Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(18): 3677-84.
- Leijte JA, van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, *et al.* Visualization of tumor blockage and rerouting of lymphatic drainage in penile cancer patients by use of SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2009; 50(3): 364-7.
- Leiter U, Meier F, Schitteck B, *et al.* The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004; 86: 172-8.
- Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, *et al.* Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg.* 2002; 89(10): 1223-7.
- Leong SP. Compartmentalizing sentinel lymph nodes and nonsentinel lymph nodes in regional lymph nodes draining the primary melanoma. *JAMA Surg.* 2013; 148(9): 884-5.
- Lerman H, Lievshitz G, Zak O, *et al.* Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med.* 2007; 48(2): 201-6.
- Livingstone E, Windemuth-Kieselbach C, Eigentler TK, *et al.* A first prospective population-based analysis investigating the actual practice of melanoma diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Cancer.* 2011; 47(13): 1977-89.
- Losina E, Walensky RP, Geller A, *et al.* Visual screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol.* 2007; 143, 21-8.
- Lotze MT, Dallal RM, Kirkwood JM, *et al.* Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkens; 2001:2012-2069. Chap 42.

- Manca G, Romanini A, Rubello D, *et al.* A critical reappraisal of false negative sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014a; 58(2): 105-13.
- Manca G, Rubello D, Romanini A, *et al.* False-negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Nucl Med Commun.* 2014b; 35(10): 989-94.
- Marone U, Catalano O, Caraco C, *et al.* Can high-resolution ultrasound avoid the sentinel lymph-node biopsy procedure in the staging process of patients with stage I-II cutaneous melanoma? *Ultraschall in der Medizin.* 2012; 33: E179-85.
- Mazucca N, Bagnoni G, Solimeo C, *et al.* Sentinel node biopsy in clinical stage 1 melanoma: rationale for restaging and follow-up. *Tumori.* 2000; 86(4): 351-3.
- McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, *et al.* Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer.* 2003; 98(6): 1223-31.
- McMasters KM, Ross M, Reintgen D, *et al.* Final results of the sunbelt melanoma trial. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol.* 2008. 26; 15S: 9003
- McQuay H, Moore A. Combining data and interpreting the results. 1998. In: An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press.
- Medalie N, Ackerman AB Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol.* 2004; 151(2): 298-307.
- Meier F, Will S, Ellwanger U, *et al.* Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 62-70.
- Messina JL, Glass LF, Cruse CW, *et al.* Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(6): 686-90.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012. Disponible en [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010. 8: 336-41.
- Molinero L. Metaanálisis, una guía rápida para lectores y usuarios. *Hipertensión.* 2008; 25: 108-20.
- Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2012; 29(7): 699-706.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. Authors' response to a letter to the editor re: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. *Ann Surg.* 2007; 245(5): 828-9.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, *et al.* Sentinel node biopsy for early-stage melanoma - Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005; 242: 302-13.

- Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg.* 2003; 238(4): 538-50.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1307-17.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(7): 599-609.
- Morton DL, Thompson JF, Essner R, *et al.* Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999; 230(4): 453-65.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127(4): 392-9.
- Morton RL. Essential inputs for studies of cost-effectiveness analysis in melanoma. *Br J Dermatol.* 2014; 171(6): 1294-5.
- Morton RL, Howard K, Thompson JF. The Cost-Effectiveness of Sentinel Node Biopsy in Patients with Intermediate Thickness Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 929-40.
- Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Thin Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg.* 2012; 255: 128-33.
- Murali R, Scolyer RA, Thompson JF. Completion lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(10): 1164-5.
- Murugkar P, Azawi K, Humzah D. The sleeper cells: delayed sentinel lymph node biopsy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007; 60(12): 1357-60.
- Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(7): 669-80.
- NCCN, 2015. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma (version 2.2015). <http://www.nccn.org>. Acceso: 28 Febrero 2015.
- Nielsen KR, Chakera AH, Hesse B, *et al.* The diagnostic value of adding dynamic scintigraphy to standard delayed planar imaging for sentinel node identification in melanoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(11): 1999-2004.
- Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(8): 2089-91.
- Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the

- subgroup with a primary lesion breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2223-34.
- Obenchain RL, Sacristán JA. The negative side of cost-effectiveness analysis-reply. *JAMA*. 1997; 277: 1932-33.
- Osakidetza 23, 2012. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Informe de Evaluación Nº 23. 2012 Nov. <http://www.osakidetza.euskadi.eus>. Acceso: 16 Marzo 2015.
- Osakidetza 25,2012. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Informe de Evaluación Nº 25. 2012 Nov. <http://www.osakidetza.euskadi.eus>. Acceso: 16 Marzo 2015.
- Page AJ, Li A, Hestley A, *et al*. Increasing Age Is Associated with Worse Prognostic Factors and Increased Distant Recurrences despite Fewer Sentinel Lymph Node Positives in Melanoma. *Int J Surg Oncol*. 2012; 2012: 456987.
- Palmieri G, Ascierto PA, Cossu A, *et al*. Detection of occult melanoma cells in paraffin-embedded histologically negative sentinel lymph nodes using a reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. *J Clin Oncol*. 2001; 19(5): 1437-43.
- Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, *et al*. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer*. 2010; 116(5): 1201-9.
- Pértega S, Pita S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. *Fisterra. CAD Aten Primaria*. 2005a; 12: 166-71.
- Pértega S, Pita S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. *Fisterra. CAD Aten Primaria*. 2005b; 12, 109-12.
- Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, *et al*. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11 Suppl 6: 1-116, 1-126.
- Pizarro A. [Why does sentinel lymph node biopsy not increase survival in patients with melanoma?]. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99(5): 323-30.
- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, *et al*. [Cost-effectiveness analysis in the economic assessment]. *Med Clin (Barc)*. 2004a; 122(13): 505-10.
- Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, *et al*. [Analysis of costs and results of the economic assessment of health interventions]. *Med Clin (Barc)*. 2004b; 122(11): 423-9.
- Rasilla JM, Arbonies JC, Bolton RD, *et al*. SPECT-CT in sentinel node detection in patients with melanoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2009; 28: 229-34.
- Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA*. 1995; 274(8): 645-51.



- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, *et al.* The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994; 220(6): 759-67.
- Reintgen D, Pendas S, Jakub J, *et al.* National trials involving lymphatic mapping for melanoma: The multicenter selective lymphadenectomy trial, the SunBelt melanoma trial, and the Florida melanoma trial. *Semin Oncol.* 2004; 31, 363-73.
- Retsas S. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(4):419-21.
- Reynolds HM, Dunbar PR, Uren RF, *et al.* Three-dimensional visualisation of lymphatic drainage patterns in patients with cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2007; 8(9): 806-12.
- Roach BA, Burton AL, Mays MP, *et al.* Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg.* 2010; 200(6): 759-64.
- Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, *et al.* Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum.* 1977; 28: 147-8.
- Rodríguez Barrios JM. [The role of models in economic evaluation of healthcare]. *Farm Hosp.* 2004; 28(4): 231-42.
- Rogers HW, Coldiron BM. Sentinel node biopsy not standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(2): 441.
- Rondelli F, Vedovati MC, Becattini C, *et al.* Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: A meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 26: 560-5.
- Rosenberg SA. Why perform sentinel-lymph-node biopsy in patients with melanoma? *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(1): 1.
- Ross MI. Sentinel node biopsy for melanoma: an update after two decades of experience. *Semin Cutan Med Surg.* 2010; 29(4): 238-48.
- Ross MI, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: a critical update for dermatologists after two decades of experience. *Clin Dermatol.* 2013; 31(3): 298-310.
- Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, *et al.* The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol.* 2003; 83, 80-4.
- Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin.* 2012; 30(3): 363-8.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996; 312(7023): 71-2.
- Sacristán JA, Obenchain RL. Reporting cost-effectiveness analyses with confidence. *JAMA.* 1997; 277: 375.

- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, *et al.* [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit.* 2002; 16: 334-43.
- Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. [Melanoma epidemiology in Spain]. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96(7): 411-8.
- Sanki A, Uren RF, Moncrieff M, *et al.* Targeted High-Resolution Ultrasound Is Not an Effective Substitute for Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5614-9.
- Sarnaik AA, Puleo CA, Zager JS, *et al.* Limiting the morbidity of inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Cancer Control.* 2009; 16: 240-7.
- Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC, *et al.* Prognostic Information From Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Thick Melanoma. *Arch Surg.* 2010; 145: 622-27.
- Scoggins CR, Martin RCG, Ross MI, *et al.* Factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 17: 709-17.
- Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, *et al.* Prospective multi-institutional study of reverse transcriptase polymerase chain reaction for molecular staging of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18): 2849-57.
- Scolyer RA, Murali R, Satzger I, *et al.* The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol.* 2008; 17(3): 165-74.
- Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, *et al.* Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol.* 2004; 86(4): 200-11.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2011. 9: 672-7.
- Sekula-Gibbs SA, Shearer MA. Sentinel node biopsy should be offered in thin melanoma with mitotic rate greater than one. *Dermatol Surg.* 2011; 37(8):1080-8.
- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, *et al.* Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000; 19(1): 21-34.
- Shamsian N, Hamilton S, Parikh A, *et al.* Electronic responses to: Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy: sentinel node biopsy has cost implications for the NHS. *BMJ.* 2005; 330(7490): 539.
- Shivers SC, Wang X, Li W, *et al.* Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA.* 1998; 280(16): 1410-5.
- Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, *et al.* Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61(9): 697-705.
- Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, *et al.* Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD004835.

- Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet*. 1892; 2: 872–4.
- Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, *et al*. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol*. 1998; 67(4): 228-33.
- Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, *et al*. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(1): 18-23.
- Stinnett AA, Mullahy J. The negative side of cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 1997; 277: 1931-2.
- Stoffels I, Boy C, Poppel T, *et al*. Association Between Sentinel Lymph Node Excision With or Without Preoperative SPECT/CT and Metastatic Node Detection and Disease-Free Survival in Melanoma. *JAMA*. 2012; 308: 1007-14.
- Stoffels I, Dissemond J, Schulz A, *et al*. Reliability and cost-effectiveness of complete lymph node dissection under tumescent local anaesthesia vs. general anaesthesia: a retrospective analysis in patients with malignant melanoma AJCC stage III. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(2): 200-6.
- Stoffels I, Muller M, Geisel MH, *et al*. Cost-effectiveness of preoperative SPECT/CT combined with lymphoscintigraphy vs. lymphoscintigraphy for sentinel lymph node excision in patients with cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(9): 1723-31.
- Stoffels I, Scherag A, Klode J. SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with melanoma--reply. *JAMA*. 2013; 309(3): 232-3.
- SEER, 2015. Surveillance Epidemiology and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the skin. [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov). Acceso: 23 Febrero 2015.
- Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, *et al*. Clinical Considerations on Sentinel Node Biopsy in Melanoma from an Italian Multicentric Study on 1,313 Patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 2018-27.
- Thomas JM. Caution with sentinel node biopsy in cutaneous melanoma. *Br J Surg*. 2006; 93(2): 129-30.
- Thomas JM. The place of sentinel node biopsy in melanoma after the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial. *ANZ J Surg*. 2006; 76(3): 98-9.
- Thomas JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 418-21.
- Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008; 5(1): 18-23.
- Thomas JM. Prognostic False-Positivity and Cost-Effectiveness in Sentinel Node Biopsy in Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16, 2961.

- Thomas JM. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: the gulf between presentation and reality. *Skinmed*. 2010; 8(4): 222-4.
- Thomas JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 370(22): 2148.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004; 350(8): 757-66.
- Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res*. 1995; 5(4): 255-60.
- Thompson JF, Shaw HM. The prognosis of patients with thick primary melanomas: is regional lymph node status relevant, and does removing positive regional nodes influence outcome? *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(8): 719-22.
- Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*. 2011; 29(16): 2199-205.
- Ting W, Schultz K, Cac NN, et al. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2007; 46(12): 1253-7.
- Tompkins VN. Cutaneous melanoma: ulceration as a prognostic sign. *Cancer*. 1953; 6(6):1215-8.
- Torjesen I. Sentinel node biopsy for melanoma: unnecessary treatment? *BMJ*. 2013; 346: e8645.
- Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, et al. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br J Dermatol*. 2014; 171(6): 1443-50.
- Tsao H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(5 Pt 1): 669-80.
- Tucker MA, Boice JD, Jr., Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985; 68: 161-89.
- Twomey P. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-1, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2007; 245(1): 156-7.
- Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. High-resolution ultrasound to diagnose melanoma metastases in patients with clinically palpable lymph nodes. *Australas Radiol*. 1999; 43(2): 148-52.
- Urrutia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11): 507-11.

- Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, *et al.* Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1479-87.
- van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, *et al.* Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg.* 2008; 248(6): 949-55.
- van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, *et al.* New developments in sentinel node staging in melanoma: controversies and alternatives. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(3): 169-77.
- van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ, *et al.* Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. *Ann Surg.* 2014; 260(1): 149-57.
- Van Der Ploeg APT, Van Akkooi ACJ, Rutkowski P, *et al.* Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg.* 2012; 99: 1396-405.
- van der Ploeg IM, Kroon BB, Valdes Olmos RA, *et al.* Evaluation of lymphatic drainage patterns to the groin and implications for the extent of groin dissection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009a; 16(11): 2994-9.
- van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Kroon BB, *et al.* The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2009b; 16(6):1537-42.
- Van Der Ploeg IMC, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, *et al.* The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med.* 2007; 48: 1756-60.
- van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, *et al.* Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ.* 1994; 3(5): 309-19.
- van Rijk MC, Teertstra HJ, Peterse JL, *et al.* Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(11): 1511-6.
- Velasco P L-AB. Dermatological aspects of angiogenesis. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 841-52.
- Venna SS, Thummala S, Nosrati M, *et al.* Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 68: 560-7.
- Vermeeren L, van der Ploeg IM, Olmos RA, *et al.* SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol.* 2010; 101(2): 184-90.
- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, *et al.* Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer.* 1982; 49(11): 2420-30.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991; 126(4): 438-41.

- Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, *et al.* Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med.* 1988; 318(18): 1159-62.
- Verry H, Lord SJ, Martin A, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy compared with axillary node dissection in patients with early-stage breast cancer: a decision model analysis. *Br J Cancer.* 2012; 106(6): 1045-52.
- Voit C, Mayer T, Proebstle TM, *et al.* Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. *Cancer.* 2000; 90(3): 186-93.
- Voit CA, Gooskens SLM, Siegel P, *et al.* Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2010; 50: 2280-8.
- Voit CA, van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, *et al.* Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol.* 2009; 27(30): 4994-5000.
- Wagner JD, Ranieri J, Evdokimow DZ, *et al.* Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2003; 112: 486-97.
- Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, *et al.* SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun.* 2013; 34(3): 191-202.
- Wargo JA, Tanabe K. Surgical Management of Melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2009; 23: 565-81.
- Warycha MA, Zakrzewski J, Ni QH, *et al.* Meta-analysis of Sentinel Lymph Node Positivity in Thin Melanoma ( $\leq 1$  mm). *Cancer.* 2009; 115: 869-79.
- Weinstock MA. Epidemiology, etiology, and control of melanoma. *Med Health R I.* 2001; 84(7): 234-6.
- Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, *et al.* Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer.* 2000; 82(9): 1593-9.
- White RL, Jr., Ayers GD, Stell VH, *et al.* Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(13): 3593-600.
- Whiteman DC, Bray CA, Siskind V, *et al.* Changes in the incidence of cutaneous melanoma in the west of Scotland and Queensland, Australia: hope for health promotion? *Eur J Cancer Prev.* 2008; 17(3): 243-50.
- Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, *et al.* QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 529-36.

- WHO, 2015. <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>. Acceso: 29 Septiembre 2015.
- Wilson LS, Reyes CM, Lu C, *et al.* Modelling the cost-effectiveness of sentinel lymph node mapping and adjuvant interferon treatment for stage II melanoma. *Melanoma Res.* 2002; 12: 607-17.
- Wong SL, Balch CM, Hurley P, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012; 30(23): 2912-8.
- Wong SL, Morton DL, Thompson JF, *et al.* Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: A multi-institutional study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 809-816.
- Wood TF, Saha S, Morton DL, *et al.* Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(2): 150-7.
- Wright BE, Scheri RP, Ye X, *et al.* Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg.* 2008; 143: 892-9.
- Zamora J, Abaira V, Muriel A, *et al.* Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC medical research methodology.* 2006; 6: 31.

***Anexo***



## Anexos

### Anexo 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

*Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.*

## Anexo 2. Evaluación de la calidad (rigor metodológico) de los estudios de pruebas diagnósticas.

Área	Selección de los pacientes	Prueba diagnóstica en estudio	Prueba de referencia	Flujo y cronograma
<b>Descripción</b>	Describe los métodos utilizados para seleccionar a los pacientes: pruebas previas, ámbito, uso previsto de la prueba en estudio	Describe la prueba, cómo se realizó y su interpretación	Describe la prueba de referencia, cómo se realizó y su interpretación	Describe a los pacientes que no van a recibir la prueba de estudio, la prueba de referencia o que se excluyen de la tabla 2 x 2; describe el intervalo y cualquier intervención entre la prueba en estudio y la de referencia
<b>Preguntas clave (sí/no/dudoso)</b>	¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin el conocimiento de los de la prueba de referencia? Lo correcto es realizar primero la prueba de estudio.	¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	¿Describe el intervalo de tiempo entre las dos pruebas? ¿El intervalo de tiempo es el adecuado?
	¿Se evitó un diseño de casos y controles? ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si se usó un punto de corte (umbral), ¿se especificó previamente?	¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio? ¿Hay algún elemento de la prueba en estudio que forme parte de la prueba de referencia?	¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia? ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia independientemente del resultado de la prueba en estudio? ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
<b>Riesgo de sesgo (alto/bajo/dudoso)</b>	¿Hay sesgo en la selección de los pacientes?	¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
<b>Aplicabilidad (alta/baja/dudosa)</b>	¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y su ámbito de estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión? Es decir, que sean diferentes de la población diana	¿Hay dudas de que la prueba (realización e interpretación) difiera de la pregunta de revisión? Cualquier modificación de la tecnología, interpretación o realización merma su aplicabilidad	¿Hay dudas de que a condición de estudio (enfermedad) definida por la prueba de referencia (realización e interpretación) difiera o no se ajustara a la pregunta de revisión?	

Fuente: Table that summarises QUADAS-2 and lists all signalling, risk of bias and applicability rating questions. (fecha de consulta 26 febrero 2012). Disponible en: <http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2>

### Anexo 3. CONSORT 2010. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado.

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página n°
<b>Título y resumen</b>			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i> )	
<b>Introducción</b>			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
<b>Métodos</b>			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
<i>Intervenciones</i>	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluarán	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<i>Aleatorización</i>			
<i>Generación de la secuencia</i>	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
<i>Implementación</i>	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
<i>Enmascaramiento</i>	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
<i>Métodos estadísticos</i>	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
<b>Resultados</b>			
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
<i>Reclutamiento</i>	14a	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
<i>Resultados y estimación</i>	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i> )	
<b>Discusión</b>			
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
<i>Generalización</i>	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
<b>Otra información</b>			
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

Anexo 4. Declaración PRISMA. Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis).

Sección/tema	Número	Ítem
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Justificación	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Objetivos	4	
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas

(sigue)

Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque ( <i>forest plot</i> )
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<i>Discusión</i>		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
<i>Financiación</i>		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

\* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

## Anexo 5. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN.

**Categoría 1:** Basada en alto nivel de evidencia. Existe consenso uniforme de la NCCN para indicar que la intervención es apropiada.

**Categoría 2A:** Basada en un nivel de evidencia más bajo. Existe consenso uniforme de la NCCN para indicar que la intervención es apropiada.

**Categoría 2B:** Basada en un nivel de evidencia más bajo. Existe consenso de la NCCN para indicar que la intervención es apropiada.

**Categoría 3:** Basada en cualquier nivel de evidencia. Existen desacuerdos importantes en la NCCN para indicar que la intervención es apropiada.