

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**CAMBIO DE LOS PARÁMETROS PRONÓSTICOS Y DEL TRATAMIENTO
TRAS LA REVISIÓN DE BLOQUES CONSULTA EN PACIENTES CON
MELANOMA CUTÁNEO**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
"GRADO EN MEDICINA"**

Presentado por:

Da INMACULADA BERTOMEU GENÍS

Tutor/a:

Dr. EDUARDO NAGORE ENGUÍDANOS

Valencia, a 9 mayo 2022

Agradecimientos:

A mi tutor, Eduardo Nagore Enguídanos, por haber depositado su confianza en mí, enseñarme y ayudarme en todo momento durante este año. Al Instituto Valenciano de Oncología por facilitarme toda la ayuda necesaria en la elaboración del estudio.

A la Universidad Católica de Valencia, por darme la oportunidad de conseguir mi sueño y formarme para ello.

A mis padres, por vuestro sacrificio y esfuerzo para darme la oportunidad de estudiar la carrera que quería. Por estar siempre ahí para todo lo que he necesitado y por poder seguir consiguiendo que os sintáis orgullosos de todos mis logros.

A mi pareja, por haber sido mi pilar fundamental durante estos años, por ayudarme en los peores momentos y por hacer de Valencia mi hogar.

A todas y cada una de las personas que han pasado por mi vida durante estos últimos seis años, por ayudarme a convertirme en la persona que soy y enseñarme a amar mi futura profesión.

ÍNDICE:

1- ABREVIATURAS Y SIGLAS	1
2- RESUMEN	2
3- ABSTRACT	3
4- INTRODUCCIÓN	4
4.1 INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA	4
4.2 DIAGNOSTICO Y ESTADIAJE DEL MELANOMA	5
4.3 VARIABLES PRONOSTICAS:	11
5- HIPOTESIS	16
6- OBJETIVOS	16
7- MATERIAL Y METODOS	17
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:	17
7.2 CONTEXTO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	17
7.2.1 Fuente de datos:.....	17
7.2.2 Población de estudio:.....	18
7.3 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES DE RESULTAOS, EXPOSICIÓN Y OTRAS	19
7.4 ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS DE LOS PARTICIPANTES ..	21
7.5 LIMITACIONES Y FORTALEZAS	23
7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
7.7 ANÁLISIS DE DATOS	26
8- RESULTADOS	28
9- DISCUSIÓN	38
10- CONCLUSIONES	44



11- BIBLIOGRAFÍA.....	45
12- ANEXOS:.....	48
12.1 INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA.	48
12.3 CLASIFICACIÓN AJCC (8º EDICIÓN).....	52
12.4 ESTADIOS AJCC (8º EDICIÓN).....	54
12.5 HOJA DE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	55
12.6 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	62
12.7 PÓSTER:	74

1- ABREVIATURAS Y SIGLAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AP	Anatomía patológica
AJCC	American Joint Committee on Cancer
IVO	Instituto Valenciano de Oncología
JAAD	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>
TIL	Infiltración linfocitaria tumoral
MES	Melanoma de extensión superficial
LMM	Lentigo maligno melanoma
MN	Melanoma nodular
GC	Ganglio centinela
DS	Desviación estándar
RIC	Rango intercuartílico

2- RESUMEN

Introducción: Los parámetros histológicos pronósticos de un melanoma cutáneo se determinan a partir del estudio histológico de una biopsia, preferentemente escisional del tumor primario. Sin embargo, dado que el melanoma no crece de forma uniforme, la zona procesada para su evaluación podría no coincidir exactamente con el área donde se encuentren las características que indican la agresividad del tumor. El objetivo principal de este estudio es evaluar si el análisis histológico de un nuevo nivel en el bloque de parafina encuentra características asociadas a una mayor agresividad del melanoma que la observada en el análisis histológico inicial.

Material y método: Estudio observacional, transversal y retrospectivo en una muestra de 205 pacientes con melanoma remitidos de centros externos al IVO para completar su tratamiento para el que se solicitó a su centro de referencia. En estos pacientes se analizó histológicamente el bloque representativo del tumor primario en un nuevo corte histológico obtenido en un siguiente nivel al del origen. Se realizó una estadística descriptiva indicando el porcentaje de casos en los que el estadio fue superior al del centro de origen, así como el porcentaje de estos en los que la actitud diagnóstica o terapéutica se vio modificada.

Resultados: Un total de 14 casos (6,83%) evolucionaron hacia un estadio mayor. En cuanto a la actitud terapéutica, un 3,9% requirió una ampliación de márgenes (3 pacientes pasaron de 0,5 a 1cm y 5 pacientes de 1cm a 2cm) y 3 casos (1,5%) se indicó la realización de GC tras la revisión del segundo nivel histológico.

Conclusión: Se ha observado que con el estudio de un nivel adicional se observan variables que previamente se encontraban ausentes y que condicionan un cambio en el estadiaje de manera significativa, así como cambios en la actitud terapéutica.

Palabras clave: melanoma, discordancia, dermatopatología, pronóstico.

3- ABSTRACT

Introduction: The prognostic histological parameters of a cutaneous melanoma are determined from the histological study of a biopsy, preferably excisional of the primary tumor. However, because melanoma does not grow uniformly, the area processed for evaluation may not exactly match the area where features that indicate tumor aggressiveness are found. The main objective of this study is to evaluate whether the histological analysis of a new level in the paraffin block finds characteristics associated with a greater aggressiveness of the melanoma than that observed in the initial histological analysis.

Material and method: Observational, cross-sectional and retrospective study in a sample of 205 patients with melanoma referred from centers outside the IVO to complete their treatment for which their reference center was requested. In these patients, the representative block of the primary tumor was analyzed histologically in a new histological section obtained at a level following that of the origin. Descriptive statistics were performed indicating the percentage of cases in which the stage was higher than the center of origin, as well as the percentage of these in which the diagnostic or therapeutic attitude was modified.

Results: A total of 14 cases (6.83%) progressed to a higher stage. Regarding the therapeutic attitude, 3.9% required a widening of the margins (3 patients went from 0.5 to 1cm and 5 patients from 1cm to 2cm) and 3 cases (1.5%) made it difficult to perform SLN after revision of the second histological level.

Conclusion: It has been observed that with the study of an additional level, variables were observed that were previously absent and that condition a significant change in the stage, as well as changes in the therapeutic attitude.

Keywords: melanoma, discordance, dermatopathology, prognosis.

4- INTRODUCCIÓN

4.1 INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma maligno es una neoplasia originada en las células melanocíticas localizadas en la capa basal de la epidermis. El melanoma es el tercer cáncer de piel en frecuencia, después del carcinoma basocelular y del carcinoma de células escamosas, constituyendo menos del 5% de los casos. Sin embargo, pese a no ser el más frecuente sigue siendo el responsable de la mayoría de las muertes por un cáncer de piel, con una tasa de mortalidad del 10%. (1)

En Europa el melanoma supone el 1% de todos los cánceres siguiendo un gradiente de norte a sur con una mayor incidencia en países nórdicos y una menor incidencia en los países del área mediterránea con una tasa de entre 10-20 casos por 100.000 habitantes. (2, 3)

España presenta una tasa de incidencia por debajo de la media europea, no obstante, llama la atención el aumento de la incidencia estos últimos años que se ha multiplicado por 10 veces con un incremento de 181,3 % en varones y un 205,3 % en mujeres. Sin embargo, este aumento de la incidencia de melanoma, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad debido a la disminución del espesor de los melanomas diagnosticados gracias en parte al diagnóstico precoz. (2)

La etiología del melanoma es multifactorial. El factor ambiental predisponente más importante es la exposición excesiva a la luz ultravioleta, especialmente en pacientes de piel clara. Otros factores de riesgo asociados son la historia familiar de melanoma, la presencia de múltiples nevos, o el haber tenido previamente un melanoma (4).

4.2 DIAGNOSTICO Y ESTADIAJE DEL MELANOMA

El melanoma es el cáncer cutáneo que presenta una mayor tasa de mortalidad. En las fases iniciales se puede tratar con cirugía obteniendo unas tasas de curación y supervivencia elevadas. Sin embargo, en estadios metastásicos la supervivencia cae significativamente. Por ello, el diagnóstico precoz y adecuado desde un primer momento adquiere una gran importancia para asegurar una mayor supervivencia. (2, 5, 6)

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA:

El diagnóstico del melanoma es fundamentalmente clínico, a través de la identificación visual de las lesiones pigmentadas y la observación de características que nos orienten hacia su malignidad (7, 8)

La sensibilidad diagnóstica del melanoma aumenta hasta un 20-25% cuando se utiliza el dermatoscopio. (9, 10)

El diagnóstico mediante dermatoscopia se divide en dos etapas:

- En la primera etapa determinaremos si se trata o no de una lesión melanocítica mediante la ausencia de patrones de otras lesiones pigmentadas no melanocíticas y el reconocimiento de patrones de lesiones melanocíticas: agregado de glóbulos, pigmentación azul-homogénea, patrón retículo o pseudoretículo pigmentado.
- En la segunda etapa se determina si la lesión melanocítica es considerada maligna mediante distintos métodos como el análisis de patrones, la regla del ABCD, el método de Menzies o la regla de los 7 puntos.

El método ABCD es uno de los más utilizados y surgió como alternativa al análisis de patrones para facilitar el diagnóstico dermatoscópico de las lesiones melanocíticas no localizadas en mucosa, piel lampiña o la cara. Está basado en la valoración de cuatro parámetros: (11, 12)

1. Asimetría: se divide la lesión en dos ejes de 90° y se puntúa de 0 a 2 en función de la asimetría en cuanto a forma, color o estructuras ya sea en ambos ejes, en uno o en ninguno.
2. Bordes: división de la lesión en 8 segmentos para valorar la presencia de bordes irregulares o abruptos dando una puntuación entre 0 y 8.
3. Color: puntúa la lesión de 1 a 6 en función de la presencia de distintos colores: Áreas blancas de regresión, marrón claro, marrón oscuro, azul-gris, rojo y negro.
4. Estructuras dermatoscópicas: con una puntuación entre 1 y 5 en función de la presencia o no de las siguientes estructuras: Retículo pigmentado, puntos (al menos dos), ramificaciones lineales, glóbulos (al menos dos) y áreas desestructuradas >10%

Posteriormente se multiplica cada puntuación con su correspondiente factor de corrección para obtener el TDS (índice dermatoscópico total) considerando las lesiones con una puntuación menos de 4,75 benignas, entre 4,8 y 5,45 se consideran sospechosas y aquellas mayores de 5,45 malignas. (11)

Por otro lado, la dermatoscopia no solo puede ser útil en el diagnóstico del melanoma, sino que también es una herramienta útil para determinar el espesor de la lesión. (13) El espesor de Breslow es la variable que más se relaciona con el pronóstico, a medida que se incrementa la frecuencia de ulceración el índice mitótico aumenta, por lo que la evaluación de estas características dermatoscópicas podría ayudar al anatomopatólogo a determinar el área de mayor espesor para realizar los cortes y aumentar así la precisión diagnóstica. (9, 14, 15)

En el análisis del Breslow mediante criterios dermatoscópicos encontramos que las características más frecuentes en áreas de mayor grosor son el velo azul blanquecino, las estructuras blancas brillantes (estructuras lineales gruesas, blanquecinas, dispuestas de forma ortogonal o estrellada) y las áreas rojo-lechosas (glóbulos o áreas más grandes de color rojo difuso o desenfocado).

Por el contrario, la presencia de líneas anguladas en la red pigmentaria se encuentra con mayor frecuencia en melanomas de grosor mas fino. (Figura 1) (13, 14)

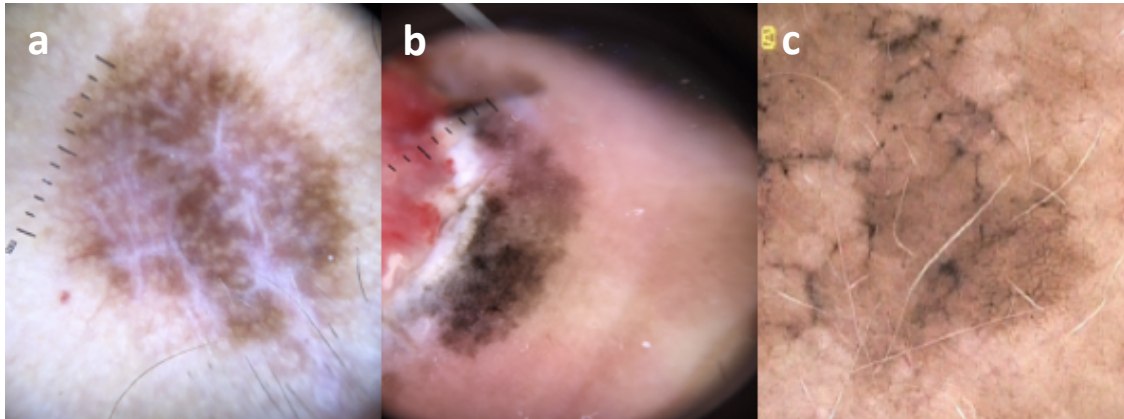


Figura 1. a) Estructuras blancas brillantes en un melanoma grueso b) Áreas rojo-lechosas en un melanoma grueso c) Se enfatizan las líneas anguladas en un melanoma *in situ*.

Esta estimación del grosor mediante dermatoscopia podría ser de ayuda en el establecimiento de los márgenes quirúrgicos en la extirpación del melanoma además de orientar al anatomopatólogo del área de mayor espesor tumoral para una estadificación más precisa. (13, 14)

El diagnóstico de confirmación de un melanoma se basa en el estudio histológico por un patólogo de una biopsia, preferentemente escisional, clínicamente sospechosa, con un margen lateral mínimo. Posteriormente, esta muestra es procesada para su estudio histológico y de forma macroscópica el patólogo selecciona el área de corte para preparar las secciones. (6, 10)

Gracias a este estudio histopatológico sabemos que los melanomas nacen de la proliferación de los melanocitos localizados en la epidermis, dando lugar a dos fases diferenciadas de crecimiento. Una primera fase de crecimiento radial que crece en el eje horizontal y una segunda fase de crecimiento vertical, en la que el tumor presenta un crecimiento en el eje vertical que puede infiltrar en la dermis o elevar a la epidermis formando un nódulo. (7, 10, 16)

Los melanomas que se encuentran en fase de crecimiento radial tienen un pronóstico excelente. No obstante, la presencia de crecimiento vertical se relaciona con la posibilidad de metástasis, la cual aumenta con la presencia de otras variables como la ulceración, la presencia de microsatelites o el grosor (Breslow), fundamentales en el estadiaje del melanoma. (7, 10, 16)

En función de la presencia y tipo de crecimiento radial y sus variaciones podemos clasificar el melanoma en distintas categorías clínicas: (7, 17, 18) (Figura 2)

1. Lentigo maligno (LM): la presentación clínica es de una lesión pigmentada plana irregular, de crecimiento gradual en el eje horizontal sin componente vertical que puede tener una pigmentación variable de color marrón o negro en ocasiones con áreas hipopigmentadas. Esta lesión se caracteriza por permanecer confinada en la epidermis durante un periodo largo de tiempo (10-15 años), sin presentar capacidad metastásica considerándose una lesión benigna. Cuando hay una invasión de la dermis a partir de un LM, se forman pápulas, placas o nódulos, y se denomina lentigo maligno melanoma (LMM).
2. Melanoma de extensión superficial (SSM): es la forma clínica más frecuente de melanoma, suponiendo aproximadamente el 80% de todos los casos. Este tipo de melanoma se asocia a la exposición solar intermitente con historia de quemaduras solares y su localización más frecuente en el hombre es la espalda mientras que en la mujer son las piernas. Suele estar asociado a la presencia de negus atípicos, negus congénitos, fototipos I y II y exposición solar intermitente.
3. Melanoma nodular (MN): supone entre un 10-15 % de todos los melanomas. Este tipo de melanoma permanece menor tiempo confinado en la epidermis de forma que son detectados cuando se encuentran en fase nodular con fase de crecimiento vertical e invasión de la dermis, lo que conlleva a un peor pronóstico. Suelen presentar un aspecto más simétrico con bordes no tan

irregulares a diferencia del resto de melanomas que hace que la regla del ABCDE no sea tan útil para su diagnóstico.

4. Melanoma lentiginoso acral (ALM): Este tipo de melanoma es el menos frecuente en el grupo de pacientes de raza caucásica, suponiendo menos del 5% de los melanomas. Sin embargo, supone el tipo predominante en determinadas etnias como la afroamericana o la asiática. A diferencia del resto de melanomas, en el ALM el sol juega un papel mínimo en la patogénesis y las localizaciones más frecuentes son en las uñas, palmas y plantas. Clínicamente se caracteriza por iniciar como una macula pigmentada que aumenta de tamaño con bordes irregulares. En los AML de localización subungueal la pigmentación se extiende desde el lecho ungular, signo conocido como Signo de Hutchinson, que permite diferenciarlo de otras lesiones pigmentadas o hemorrágicas.
5. Existen otras variantes poco frecuentes, como el melanoma spitzoide, el melanoma desmoplásico o el melanoma dérmico, entre otros, cuya descripción excede el objetivo del presente trabajo.

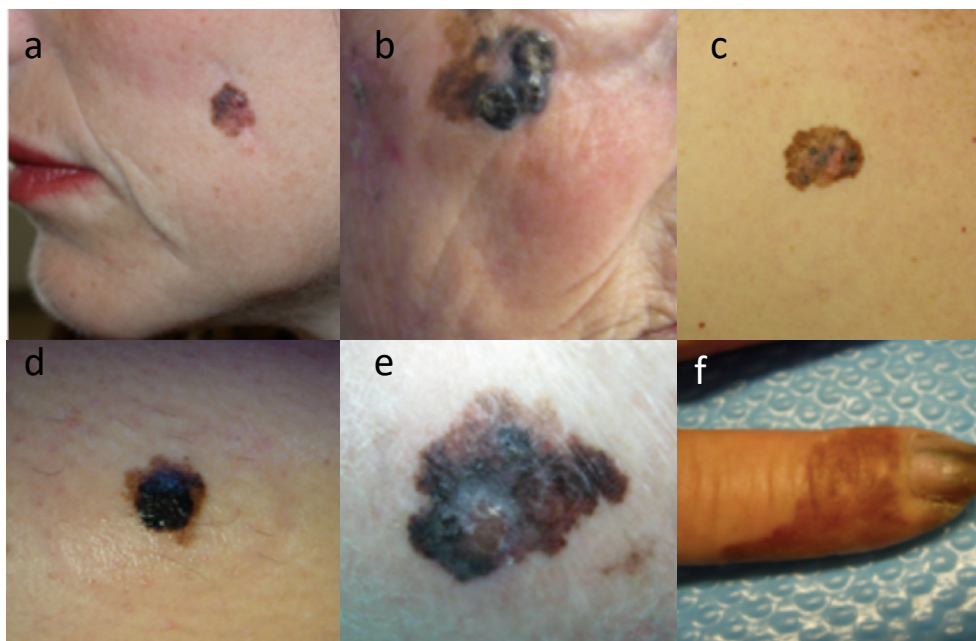


Figura 2: a) Lentigo maligno melanoma en estadio inicial *in situ*. b) Melanoma nodular invasor sobre lentigo maligno. c) Melanoma de extensión superficial. d) Melanoma nodular. e) Melanoma nodular. f) Melanoma lentiginoso acral con afectación subungueal y de falange distal.

Además del diagnóstico anatomopatológico de melanoma, el patólogo evalúa en la muestra una serie de parámetros histológicos que permiten estimar el pronóstico del paciente.(19) Algunos de estos parámetros, junto con la afectación de otros órganos o tejidos extracutáneos, permiten establecer el estadio del melanoma, en particular. Este estadiaje es fundamental para estimar el pronóstico y, consiguientemente, seleccionar el protocolo de seguimiento y el tratamiento, si procede, más adecuados para cada paciente. (6)

Los más importantes son los que se incluyen en la 8ª edición del sistema de estadiaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema se basa en tres características fundamentales: 1) la extensión del tumor (T), determinada por el espesor de Breslow y la presencia de ulceración; 2) la diseminación a ganglios linfáticos (N); y 3) la diseminación a distancia (M).(16) (Anexo 3). (16)

Estas tres características T, N y M se agrupan para clasificar a los pacientes en estadios nombrado mediante números romanos del 0 al IV. (Anexo 4). (16)

No obstante, el melanoma no crece de forma expansiva y uniforme, sino que, por el contrario, la heterogeneidad que presenta en su crecimiento hace que sea posible que la zona de mayor espesor tumoral no coincida exactamente con la seleccionada por el patólogo en la evaluación macroscópica para realizar el corte. Como consecuencia, el tumor puede presentar características importantes que modifiquen el pronóstico como, por ejemplo, el número de mitosis, la presencia de satelitosis, o la invasión vascular, que debido a esta heterogeneidad pueden no estar incluidas en la sección evaluada.(20)

Tras el profundo estudio histológico el patólogo, redacta una descripción detallada de los parámetros pronósticos observados en la muestra mediante un informe. Sin embargo, debido a que algunos centros externos no presentan un informe protocolizado es posible que la ausencia de medición de alguno de los

parámetros no indique necesariamente que no esté presente en la muestra, sino que puede ser que no haya sido evaluado. (21, 22)

TRATAMIENTO

En tumores localizados, como norma general, el tratamiento se basa en la escisión del tumor primario con márgenes de resección amplios en función del espesor tumoral: 0,5cm para melanomas in situ, 1 cm para aquellos tumores con un espesor de Breslow menor o igual a 2mm y 2 cm para aquellos que presenten un espesor mayor a 2mm. No obstante, en melanomas acrales o faciales se pueden realizar modificaciones con márgenes de seguridad menor mediante cirugía de Mohs. (23, 24)

La biopsia del ganglio centinela (GC) consiste en la detección de células malignas en el primer escalón de drenaje linfático del tumor. Esta técnica fue desarrollada para evitar la linfadenectomía completa en pacientes sin metástasis ganglionares. Para la identificación de este ganglio se inyecta un tinte azul combinado con tecnecio radioactivo que nos permite localizar el GC mediante linfogammagrafía (23, 24)

El estudio del GC se utiliza para el estadiaje de la enfermedad y esta indicado en melanomas a partir de T1b (es decir, >0,8mm de grosor o menor de 0,8mm con ulceración). (23, 24)

4.3 VARIABLES PRONOSTICAS:

Existen una serie de variables que resultan de gran importancia a la hora de determinar el pronóstico de un paciente con un melanoma cutáneo. Entre las variables más importantes que condicionan un peor pronóstico destacan el espesor del tumor, la ulceración, la afectación linfática y un mayor índice mitótico además de otros factores entre los que se incluyen el sexo, edad o localización. (25) (26)

Breslow:

El espesor de Breslow es el factor pronóstico más importante relacionado con el tumor primario que, además, permite determinar tanto los márgenes quirúrgicos, como seleccionar aquellos pacientes candidatos para la realización de una biopsia de ganglio centinela. (13)

Algunos estudios analizaron la relación entre las características obtenidas mediante dermatoscopia y el espesor de Breslow obtenido, de modo que, en aquellos melanomas de mayor grosor se observó una mayor frecuencia de velo azul blanquecino, estructuras blanco brillantes y áreas rojo lechosas, concluyendo que la dermatoscopia es una herramienta costo efectiva que aumenta la sensibilidad del diagnóstico. Es por ello que podría ser una herramienta útil que permita estimar el grosor de las lesiones para determinar cual sería la zona más idónea para realizar las secciones del bloque y obtener por lo tanto un estadiaje más preciso de los pacientes. (13)

Ulceración:

La ulceración se define como la pérdida no traumática del epitelio que recubre el melanoma. La presencia de ulceración se considera un factor de mal pronóstico condicionando una disminución de la supervivencia del 91,3% en aquellos tumores no ulcerados al 77,6% para los melanomas ulcerados. (27, 28)

Diversos estudios han demostrado un mayor espesor tumoral, así como mayor probabilidad de un patrón de crecimiento nodular en aquellas lesiones que presentan ulceración. El tamaño de la ulceración considerado como el ancho de la ulceración superficial en milímetros, también se ha relacionado con una menor supervivencia. De este modo la supervivencia de los melanomas con ulceración extensa (>70% o >5mm) fue del 66,4% y 59,3% respectivamente frente a los melanomas mínimamente ulcerados (\leq 70% o \leq 5mm) con una supervivencia de 80,4% y 82,7% respectivamente. (27, 29)

Regresión histológica:

Consiste en la disminución de la porción dérmica y su sustitución por fibrosis, neoformación de vasos y melanofagia. La presencia de regresión se ha asociado a un peor pronóstico, con una mayor incidencia de metástasis linfáticas, especialmente en aquellos que presentaban una regresión mayor o igual del 50%. (20, 30)

Infiltrado linfocitario asociado al tumor (TIL, del inglés 'tumor infiltrating lymphocytes'):

La respuesta inmune juega un papel fundamental en el control del crecimiento del melanoma, sin embargo, su implicación pronóstica es controvertida. Los TIL hacen referencia al infiltrado inflamatorio de linfocitos que rodean o infiltran el melanoma en su fase de crecimiento vertical. Podemos dividirlo en tres tipos de infiltrado a) ausente: no está presente o no infiltra el tumor; b) moderado: infiltrado focal c) intenso: afecta a una proporción importante del tumor. (20)

Diversos estudios han encontrado una asociación entre la intensidad del infiltrado inflamatorio con el resultado pronóstico, así como con el valor predictivo de respuesta frente a la inmunoterapia con anticuerpos de inhibición de puntos de control inmunitario. Por otro lado, la ausencia de TIL ha demostrado ser un factor pronóstico independiente predictivo de metástasis en el GC y de recidivas regionales. (20)

Existen resultados controvertidos respecto a los TIL. Asimismo, hay estudios que describen como pacientes con un infiltrado inflamatorio moderado o intenso presentan un mejor pronóstico que aquellos sin infiltrado, mientras que otros estudios no demostraron una asociación significativa entre los TIL y la supervivencia. Sin embargo, los hallazgos encontrados sugieren que la presencia de infiltración linfocitaria del tumor representa una respuesta inmune del huésped frente al cáncer y que, generalmente, se asocia con un resultado clínico favorable. (20, 31)

Satelitosis microscópica:

Clásicamente, se define como la presencia de nidos celulares de melanoma mayores de 0,05 mm separados al menos 0,3mm por una capa de grasa subcutánea o colágeno de la masa tumoral. La satelitosis es un parámetro fundamental que evaluar en la revisión histológica debido a que su presencia clasifica el tumor como categoría N2c en la clasificación TNM de la AJCC, lo que implica un estadio III. En esta última versión no restringe la definición a un tamaño determinado ni a una distancia mínima de la masa tumoral primaria. (20)

Invasión vascular:

Hace referencia a la presencia de células tumorales melanocíticas en la luz vascular, considerándose un factor independiente de mal pronóstico. La presencia de invasión vascular incierta hace referencia a existencia de células tumorales rodeando el vaso sin invadir la luz, siendo el pronóstico de estos pacientes similar a los que presentan invasión vascular. El hallazgo de esta variable aumenta su frecuencia cuanto mayor es el espesor tumoral, siendo infrecuente en melanomas con un Breslow inferior a 1,5mm. (20)

Invasión perineural:

Se considera invasión neural a la presencia de células neoplásicas infiltrando las fibras nerviosas y a la extensión del tumor a través de estas. La implicación pronóstica de esta variable sigue siendo controvertida, aunque diversos estudios han concluido que su presencia predice un mayor riesgo de afectación ganglionar, asociándose a una menor supervivencia. Sin embargo, no parece tener un valor independiente cuando son consideradas también otras variables pronósticas. (20, 32)

La medición de estas variables conlleva una valoración humana y, por lo tanto, está sujeta a errores en la medición y a una variabilidad interobservador (33) (25) que en ocasiones modifica el estadiaje o el abordaje terapéutico, por lo que algunos estudios sugieren la práctica de derivar aquellos casos de mayor dificultad a patólogos con una mayor experiencia para mejorar la precisión diagnóstica. (34)

Dado que estas variables patológicas son fundamentales a la hora de determinar el pronóstico de los pacientes (25), algunos centros especializados en el diagnóstico y tratamiento del melanoma solicitan y evalúan de nuevo el material original. (33) Idealmente, se debería evaluar el material completo del estudio, pero en la práctica se solicita bien una laminilla representativa, o más frecuentemente para poder analizar alteraciones moleculares, el bloque de parafina de la porción más representativa del tumor primario. (33)

Se ha observado que existe un impacto significativo en la realización de una segunda sección adicional debido a que esta puede modificar el estadio del paciente y la toma de las decisiones terapéuticas lo que, por otro lado, permite realizar, en caso de discordancia entre biopsias, un abordaje integral en cada caso. (33) (19)

5- HIPOTESIS

La realización de una sección adicional del bloque de parafina y su evaluación anatomopatológica protocolizada puede identificar características asociadas a un peor pronóstico y que como consecuencia modifiquen el protocolo de actuación del paciente.

De otro lado, el hallazgo de parámetros histológicos, no cumplimentados en el informe original y asumidos como ausentes, puede modificar el estadio y el pronóstico de los pacientes.

6- OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo fue evaluar si la realización de una sección adicional del bloque de parafina recibido del centro externo de procedencia del paciente y su posterior estudio anatomopatológico daba lugar a modificaciones en los parámetros histológicos que condicionaran un cambio en el estadiaje y en la actitud terapéutica.

Objetivos específicos:

- 1- Identificar las variables histológicas que son informadas en un menor porcentaje y si la ausencia de información sobre estas variables supone que son asumidos como ausentes.
- 2- Evaluar la concordancia y correlación de cada una de las variables: Valorar la modificación de las variables histológicas principales en el informe final y la concordancia y correlación de dichas variables en ambos informes anatomopatológicos.
- 3- Determinar si existen cambios significativos a la hora de informar las variables en función del hospital de origen (público o privado).
- 4- Evaluar si se produce un cambio en el estadiaje de los tumores tras la evaluación de un nivel adicional.
- 5- Observar si se produce un cambio en la actitud terapéutica (ampliación de márgenes y GC) según la modificación del estadio en el informe final.

7- MATERIAL Y METODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Para responder a los objetivos formulados se diseñó un estudio no experimental, observacional, transversal y retrospectivo que se basó en la información recogida a partir de la base de melanoma datos del Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

7.2 CONTEXTO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

7.2.1 Fuente de datos:

Cada una de las variables descritas fue obtenida a partir de una base de datos de pacientes diagnosticados de melanoma y remitidos al IVO a partir de un centro externo.

Se recogieron de forma retrospectiva las variables obtenidas para cada paciente tanto del informe original aportado por el centro externo, como aquellas obtenidas en el informe realizado por el servicio de anatomía patológica del IVO de una selección de pacientes de los que se disponía dicha información y con un melanoma cutáneo diagnosticado en el periodo comprendido entre el 1/07/2016 y el 15/07/2021.

A partir de estos datos, un tercera persona ajena al equipo investigador, generó una base de datos anonimizada de forma que no existiese ningún dato identificativo de los pacientes, permitiendo así que sus identidades quedaran ocultas para poder proteger su identidad según la Ley de Protección de Datos. La base de datos generada en soporte Excel fue almacenada en los equipos informáticos del IVO al cual solo se pudo acceder mediante una identificación de usuario y contraseña que disponían exclusivamente aquellas personas implicadas en el estudio.

7.2.2 Población de estudio:

La población elegible para el estudio estuvo formada por un total de 553 pacientes con melanoma diagnosticados entre las fechas 1/07/2016 al 15/07/2021. De estos pacientes, cumplieron los criterios de inclusión y exclusión 205 pacientes, que fue el número total de sujetos que constituyó la muestra final para el análisis.

Estos pacientes presentaban un informe del centro externo del que eran remitidos, y además se disponía del bloque original de parafina a partir del cual se realizó una sección adicional para su evaluación con un segundo informe emitido por el servicio de AP del IVO, de acuerdo con el protocolo de melanoma del centro.

1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de melanoma primario conocido entre las fechas 1/07/2016 al 15/07/2021.
- Pacientes que presenten los datos mínimos necesarios para determinar el estadio (Breslow y ulceración) en ambos informes.
- Pacientes remitidos desde un centro externo y que presenten el informe original del centro de donde son remitidos.
- Pacientes remitidos desde un centro externo de los que se disponga del bloque de parafina y su informe histológico de acuerdo con el protocolo consensuado del IVO.

2. Criterios de exclusión:

- Melanomas mucosos, oculares.
- Melanomas de primario desconocido.

7.3 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES DE RESULTAOS, EXPOSICIÓN Y OTRAS

I. VARIABLES RESPUESTA

- Variables no informadas que pasan a estar presentes en el informe final.
- Variables informadas como ausentes que pasan a estar presentes en el informe final.
- Modificación del estadio a uno peor.
- Cambio a una mayor complejidad de la actitud terapéutica (necesidad de requerir un mayor tamaño de piel sana circundante en la ampliación de márgenes y la necesidad de realizar la biopsia del GC).
- Concordancia y correlación de las variables.

II. VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Variables AJCC**
 - Espesor de Breslow: mide la distancia en milímetros que hay desde la capa basal de la epidermis hasta la célula tumoral más profunda.
 - Ulceración: definido como la pérdida de la superficie de la piel.
 0. Ausente.
 1. Presente.
 2. Sin especificar.
 - Satelitosis microscópica: definido como la presencia de nidos de células de melanoma de un tamaño mayor de 0,05 mm separados claramente de la masa tumoral por una capa de colágeno o grasa subcutánea de al menos 0,3mm.
 0. Ausente
 1. Presente.
 2. Sin especificar.
- **Variables pronósticas no AJCC**
 - TIL: infiltración linfocitaria del tumor.

- 0. Ausente.
- 1. Leve/discontinua.
- 2. Moderada.
- 3. Intensa.
- 4. Sin especificar.
- Mitosis por milímetro cuadrado.
- Regresión.
 - 0. Ausente.
 - 1. Presente.
 - 2. Sin especificar.
- Invasión vascular.
 - 0. Ausente.
 - 1. Presente.
 - 2. Sin especificar.
- Invasión perineural.
 - 0. Ausente.
 - 1. Presente.
 - 2. Sin especificar.
- **Resto de variables:**
 - Elastosis en la piel adyacente peritumoral: cambios en el tejido conectivo secundarios a daño actínico crónico.
 - 0. Ausente.
 - 1. Presente.
 - 2. Sin especificar.
 - Lesión previa histológica.
 - 0. Ausente.
 - 1. Nevus común.
 - 2. Nevus displásico.
 - 3. Nevus congénito.
 - 4. Nevus azul.
 - 5. Nevus Spilus.
 - 6. Sin especificar.

- Tipo histológico.
 0. Melanoma extensión superficial (MES).
 1. Lentigo maligno melanoma (LMM).
 2. Melanoma Nodular (MN).
 3. Melanoma lentiginoso acral.
 4. Otros.
 5. Sin especificar.

Por otro lado, en referencia al informe del estadio inicial del melanoma se recogió también la variable de tratamiento en la que se especificó tanto el tipo de tratamiento quirúrgico propuesto para el paciente (especificando los márgenes quirúrgicos 2, 1 o 0,5 cm), como la necesidad de biopsia del ganglio centinela.

Del mismo modo, se recogió la variable de tratamiento del informe final en cuanto a tratamiento quirúrgico propuesto y la necesidad o no de realizar una biopsia del ganglio centinela para poder así comparar la modificación del tratamiento en función del cambio de estadio.

7.4 ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS DE LOS PARTICIPANTES

Los datos no fueron recogidos específicamente para este estudio, sino que se utilizaron los datos referentes al informe anatomopatológico tanto del centro externo como del IVO ya registrados en la base de datos, por lo que los pacientes no fueron reevaluados, explorados ni sometidos a ningún tipo de técnica invasiva.

Los investigadores se comprometieron a que el estudio cumpliera todas las normativas referentes a la ética de investigación así como las referentes a la protección de datos y se comprometieron también a transferir los resultados de la

investigación a todo paciente que así lo solicite como a su divulgación en la comunidad científica.

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en su 64^o Asamblea recoge los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos requisitos científicos, los protocolos de investigación y el contenido del consentimiento informado, los cuales fueron considerados para la realización de este estudio. (35)

De acuerdo con Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, los responsables y encargados del tratamiento de todos los datos a los que se tuvo acceso durante la investigación, así como toda la información médica relacionada con la patología de los pacientes incluidos en el estudio estuvo sujeta al deber de confidencialidad al que se refiere el 5.1,f) del Reglamento (UE) 2016/679 así como al deber de protección de las personas físicas en relación con el tratamiento de datos personales según la normativa referente al Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Esta obligación general es complementaria al deber de secreto profesional que fue guardado en todo momento.

Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que fueron estudiados en esta investigación, dado que, como se ha indicado con anterioridad, se realizó una anonimización de los datos durante el proceso de selección de la muestra.

7.5 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Existe una variabilidad demostrada en diversos trabajos en los cuales se describe una variación en cuanto al diagnóstico y la interpretación de las lesiones melanocíticas entre distintos patólogos. (19, 25, 34, 36)

Esta variabilidad interobservador supone una limitación en el estudio. Sin embargo, el Instituto Valenciano de Oncología, cuenta con un único patólogo que evalúa todas las muestras remitidas por los pacientes derivados de centros externos, lo que supone una homogeneidad en los datos evaluados en el informe anatomopatológico del IVO, que evita este sesgo interobservador que podremos encontrar en los informes externos aportados por el paciente.

Hay que tener en cuenta que la orientación del micrótomo difiere en cada laboratorio y que, por lo tanto, para realizar un nuevo nivel de análisis del bloque remitido en el IVO se realiza una puesta a plano del bloque, de forma que se realizan diversos cortes del bloque para hacer que se devaste y así conseguir aplanarlo. A pesar de que no se ha realizado una medición exacta de esta puesta a plano, es habitual que se profundice entre 100-200 micras, por lo tanto, no podemos afirmar que se trate de un nivel por debajo del estudiado en el centro externo, sino que se estudia un nivel a una profundidad mayor.

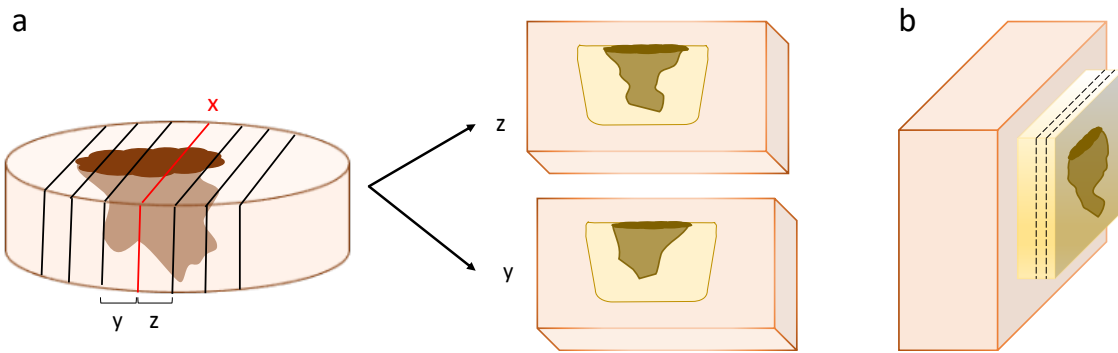


Figura 3: a) Procesamiento de la muestra a partir de una biopsia escisional y selección del área de corte. b) Bloque de parafina.

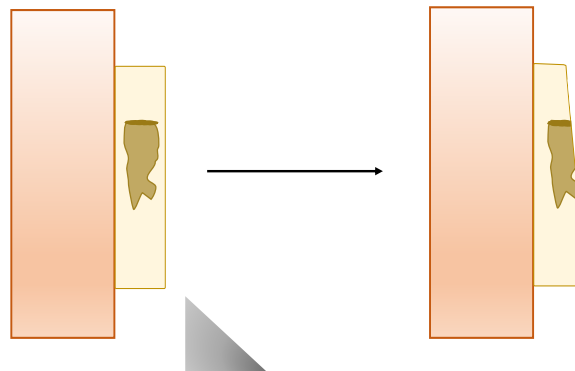


Figura 4: Obtención del primer nivel histológico por microtomía en el centro de origen.

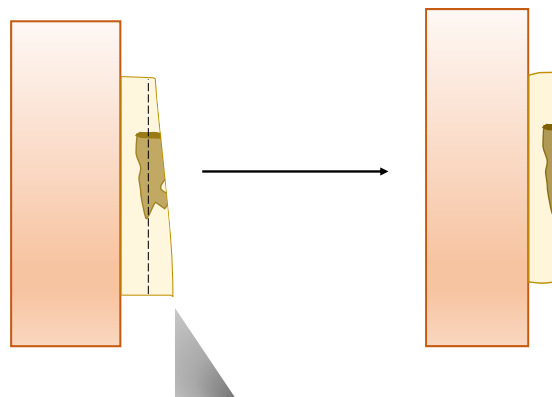


Figura 5: Puesta a plano y obtención del segundo nivel histológico por microtomía en el IVO.

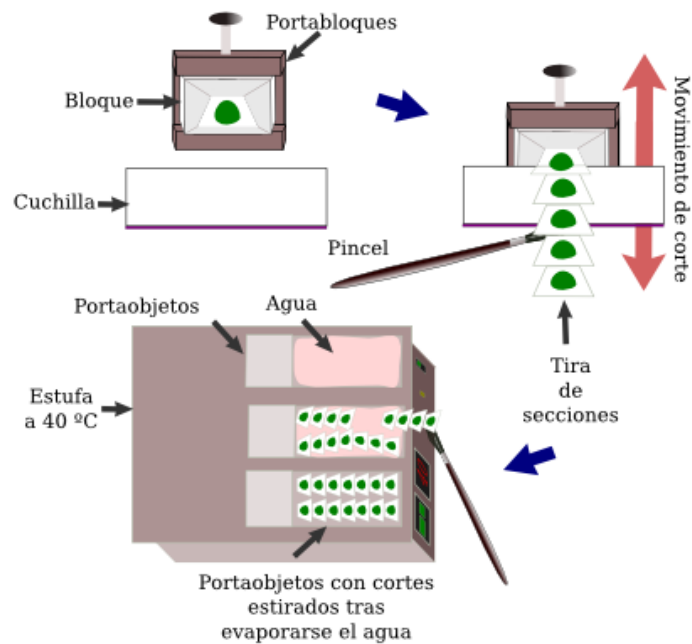


Figura 6: Corte del bloque de parafina con micrótom.

Siguiendo en esta línea, debido a que el estudio no trata de evaluar la variabilidad interobservador, la principal limitación del estudio reside en que los dos niveles histológicos evaluados son distintos y, por ello, es posible que la falta de concordancia y correlación de las variables obtenidas no sea debida a variabilidad interobservador, sino que pueda deberse a la presencia de dichos hallazgos al examinar un nivel más profundo. Este hecho afecta principalmente al estudio de la presencia de parámetros pronósticos que bien no están indicados en el informe original, bien están indicados como ausentes.

7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con los criterios de selección, se identificaron 205 pacientes, muestra que fue considerada suficiente ya que, de acuerdo con la literatura, se estimó encontrar un 5% de pacientes en los que el estadio se viese modificado, por lo que con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3%, se estimó necesaria una muestra de 203 casos. (8)

7.7 ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico se obtuvo en primer lugar la información necesaria de la base de datos del IVO de aquellos pacientes que cumplían los criterios de selección. A partir de estos datos, una tercera persona ajena al equipo investigador generó una base de datos anonimizada de forma que no existiese ningún dato identificativo de cada paciente, permitiendo así que sus identidades quedasen ocultas para poder proteger su identidad según la Ley de Protección de Datos. Una vez depurados los datos fueron exportados para su análisis al paquete estadístico incluido en el programa IBM SPSS versión 20.0.

En primer lugar, se evaluó para las variables continuas si seguían una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La población fue descrita con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución (media y desviación típica o mediana e intervalo intercuartílico) para las variables continuas, y con el número absoluto y porcentaje para las cualitativas.

Por otro lado, en referencia al informe del estadio inicial del melanoma se recogió también la variable de tratamiento en la que se especificó tanto el tipo de tratamiento quirúrgico propuesto para el paciente (especificando los márgenes quirúrgicos 2, 1 o 0,5 cm) como la necesidad de biopsia del ganglio centinela. Del mismo modo, se recogió la variable de tratamiento del informe final (ampliación de márgenes y la necesidad o no de realizar una biopsia del ganglio centinela) para valorar el cambio de actitud terapéutica en función de la modificación del estadio.

Se analizaron los datos mediante tablas descriptivas para comparar el número de casos no informados en función del centro de procedencia del informe externo (público o privado), posteriormente se describieron las diferencias entre las variables más frecuentemente no informadas en función de su relevancia y se describieron aquellos casos en los que las variables tras la revisión anatomopatológica pasaron de ausentes a presentes.

Para el cálculo de la media, mediana, desviación típica y rango intercuartílico se le dio valor de 0 a los melanomas in situ y posteriormente se realizó la comparación de medias mediante el test de ANOVA de un factor.

Para evaluar la concordancia entre las variables discretas principales se asumieron como ausentes los casos no informados y se calculó el índice kappa. Para las variables continuas que presentaban una distribución normal se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que para aquellas que no presentaban una distribución normal se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman

Se estableció la significación estadística para un valor de $p < 0,05$.

Para determinar la fuerza de la concordancia se usaron los siguientes valores para el índice kappa: pobre ($< 0,20$), débil ($0,21 - 0,40$), moderada ($0,41 - 0,60$), buena ($0,61 - 0,80$), muy buena ($0,81 - 1,00$). Para determinar el grado de correlación positiva se utilizaron los valores: Escasa o nula ($0 - 0,25$), débil ($0,26 - 0,50$), entre moderada y fuerte ($0,51 - 0,75$) entre fuerte y perfecta ($0,76 - 1,00$).

Para valorar el cambio de estadiaje del tumor se realizó una estadística descriptiva indicando el porcentaje de casos en los que el estadio fue superior al establecido en la valoración del centro de origen, así como el porcentaje de estos en los que la actitud diagnóstica o terapéutica se vio modificada (aquellos en los que se indicó la realización de la biopsia del ganglio centinela o los aquellos en los que los márgenes requeridos en la ampliación fueron mayores).

8- RESULTADOS

De acuerdo con los criterios de selección, la población de estudio quedó constituida por 205 casos.

En la Tabla 1 se describe el porcentaje de casos no informados de cada variable en función del centro de origen. Se encontró un mayor número de casos no informados en las variables de los centros privados.

Las variables de mayor importancia como el Breslow, fueron informadas en el 100% de los casos, así como otras variables importantes para el estadiaje del melanoma como la ulceración, fueron informadas en la mayoría de los casos sin encontrar diferencias significativas (privado 5,6%; público 3,7%).

Otras variables que no presentaron diferencias significativas fueron la regresión (privado 32,4%; público 22,4%), la invasión vascular (privado 29,6%; público 22,4%), la presencia de lesión previa (privado 45,1%; público 36,6%) y la invasión perineural (privado 36,6%; público 28,4%).

Se apreciaron diferencias significativas en la satelitosis, que no fue valorada un mayor número de casos en centro privados (23,9%) frente a los públicos (12,7%), al igual que con las mitosis (privado 23,9%; público 8,2%) y los TIL (privado 59,2%; público 36,6%).

TABLA 1: Comparación de las variables no informadas en función del centro de origen

	Centro				P
	Privado (n=71)		Público (n=134)		
	N	%	N	%	
<i>Breslow</i>	71	100	134	100	-
<i>Ulceración</i>	4	5,6	5	3,7	0,501
<i>TIL</i>	42	59,2	49	36,6	0,002
<i>Satelitosis</i>	17	23,9	17	12,7	0,039
<i>Mitosis</i>	17	23,9	11	8,2	0,002
<i>Regresión</i>	23	32,4	30	22,4	0,119
<i>Invasión Vascular</i>	21	29,6	30	22,4	0,257
<i>Lesión previa</i>	32	45,1	49	36,6	0,236
<i>Invasión perineural</i>	26	36,6	38	28,4	0,225
<i>Elastosis</i>	62	87,3	75	56,0	< 0,001
<i>Clasificación elastosis</i>	63	88,7	90	67,3	0,001

Cuando se comparó el porcentaje de casos en los que la histología no fue referida se observó que las variables incluidas en la clasificación AJCC, como el Breslow, fueron informadas en todas las ocasiones, mientras que la ulceración no fue informada en un total de 9 casos (4,4%) de los cuales uno de ellos (11,1%) se clasificó como presente en el informe IVO. (Tabla 2)

Las variables más frecuentemente no informadas son: la elastosis, los TIL, la lesión previa, la invasión perineural, la regresión, invasión vascular y la satelitosis. Entre las variables no informadas con mayor frecuencia, son de especial

importancia aquellas que se asocian a un cambio en el pronóstico de la enfermedad, como en el caso de satelitosis (34 casos no informados, de cuales en ninguno se demostró su presencia), invasión perineural (64 casos no informados, en ninguno se demostró su presencia), TIL (91 casos no informados, presente en 43), regresión (53 casos no informados, presente en 11), lesión previa (81 casos no informados, de los cuales estaba presente en 12) y elastosis (137 casos no informados, presente en 47) (Tabla 2)

De entre estas variables no informadas cabe destacar que tras la evaluación de un segundo nivel la presencia de ulceración se encontró en un 11,1%, la lesión previa en un 14,2%, la regresión en un 20,8%, la elastosis en un 34,3% y los TIL hasta en un 47,2% de los casos.

TABLA 2. Datos no incluidos en el informe histológico del centro de origen.

	Numero total	% del total	Presente IVO	% presentes
<i>Breslow</i>	0	0	0	0
<i>Mitosis mm2</i>	0	0	0	0
<i>Ulceración</i>	9	4,4	1	11,1
<i>Satelitosis</i>	34	16,6	0	0
<i>Invasión vascular</i>	51	24,9	0	0
<i>Regresión</i>	53	25,9	11	20,8
<i>Invasión perineural</i>	64	31,2%	0	0
<i>Lesión previa</i>	81	39,5	12	14,8
<i>TIL</i>	91	44,4	43	47,2
<i>Elastosis</i>	137	66,8	47	34,3

En relación con las variables que fueron informadas como ausentes en el centro externo y posteriormente como presentes en el IVO es de especial relevancia la ulceración, en la que se demostró su presencia en 5 casos (2,5%) informados como ausente, encontramos 2 casos de satelitosis (1,2%), 1 caso de invasión vascular (0,6%) y 2 caso de invasión perineural (1,4%).

En cuanto a la elastosis se encontró presente en 3 casos (4,4%) informados como ausente. (Tabla 3.1)

Las variables que con mayor frecuencia fueron evaluadas como ausentes en el informe externo y presentes en el IVO fueron la regresión (7,2%) y la lesión previa (9,6%). (Tabla 3.1)

TABLA 3.1. Comparación de las variables informadas en informe externo e IVO.

Variable centro externo		Variable IVO			
		No		Sí	
		N	%	N	%
<i>Ulceración (v.n.e.=9)</i>	No	137	69,9	5	2,5
	Si	7	3,6	47	24
<i>Satelitosis* (v.n.e.=34)</i>	No	162	94,7	2	1,2
	Si	6	3,	1	0,6
<i>Regresión (v.n.e.=53)</i>	No	114	75	11	7,2
	Si	13	8,5	13	8,5
<i>Invasión vascular (v.n.e.=51)</i>	No	149	96,7	1	0,6
	Si	2	1,3	2	1,3
<i>Invasión perineural (v.n.e.=64)</i>	No	134	95	2	1,4
	Si	4	2,8	1	0,7
<i>Elastosis* (v.n.e.=132)</i>	No	39	57,3	3	4,4
	Si	3	4,4	22	32,3
<i>Lesión previa (v.n.e.=81)</i>	No	80	64,5	12	9,7
	si	12	9,7	20	16,1

v.n.e.: valores no especificados en el informe del centro de origen.

**Uno de los casos no fue incluido al no ser valorable en la muestra remitida.*

Se destaca en amarillo el porcentaje de casos en los que se encontraron características histológicas relevantes para el pronóstico del paciente.

En la Tabla 3.2 encontramos la comparación de las medias y medianas del Breslow, para la cual no se encontraron diferencias significativas ($p= 0,774$), mientras que las mitosis, a pesar de que fueron superiores al medirlas en el informe IVO el valor de P quedó al borde de la significación estadística. ($p= 0,056$).

TABLA 3.2: comparación de media y mediana para el Breslow y las mitosis.

		Media (DS)	Mediana (RIC)	P**
<i>Breslow*</i>	Centro externo	2,18 (3,03)	1,10 (0,41-2,85)	0,774
	IVO	2,10 (2,85)	1,07 (0,40-2,70)	
<i>Mitosis*</i>	Centro externo	2,4 (3,8)	1 (0-3,5)	0,056
	IVO	3,2 (4,1)	2 (0-5)	

Se estableció la significación estadística para un valor de $p < 0,05$.

*Para el cálculo de la media, mediana, desviación típica y rango intercuartílico se le dio valor de 0 a los melanomas *in situ*.

**Valor para la comparación de medias mediante la ANOVA de un factor.

Para valorar la concordancia entre las variables de los casos donde ambas están informadas se asumieron como ausentes los casos que no fueron informados.

En cuanto a la fuerza de la concordancia entre variables que fueron informadas encontramos una concordancia **muy buena** en las variables de ulceración (0,836), y las variables referentes al cambio de actitud: Ampliación de márgenes (0,827) y GC (0,836); una concordancia **moderada** entre las variables de tipo histológico (0,638), invasión vascular (0,564) y lesión previa (0,426); concordancia **débil** de las variables TIL (0,215), Regresión (0,328), invasión

perineural (0,236) y elastosis (0,303); concordancia **pobre** en cuanto a la satelitosis y la clasificación de la elastosis. (Tabla 4.1)

Entre las variables descritas es especialmente relevante la pobre concordancia en la satelitosis, la débil concordancia en las variables de invasión perineural y la moderada concordancia en la variable de invasión vascular, variables especialmente importantes en el pronóstico del tumor pero que, sin embargo, no generan gran impacto sobre la ampliación de márgenes (0,827) o la realización de GC (0,836). (Tabla 4.1)

TABLA 4.1: concordancia de los casos en los que la variable ha sido evaluada.

Variable	Kappa
<i>Clasificación elastosis</i>	0,171
<i>Satelitosis</i>	0,183
<i>TIL</i>	0,215
<i>Invasión perineural</i>	0,236
<i>Elastosis</i>	0,303
<i>Regresión</i>	0,328
<i>Lesión previa</i>	0,426
<i>Invasión vascular</i>	0,564
<i>Tipo histológico</i>	0,638
<i>Ampliación márgenes</i>	0,827
<i>Ulceración</i>	0,836
<i>GC</i>	0,836

**Se asumió que las variables no informadas se encontraban ausentes.*

En cuanto a las variables no paramétricas reflejadas en la Tabla 4.2, se encontró una correlación positiva muy alta para el Breslow (0,940) y una correlación positiva moderada para la mitosis (0,654) y el tipo histológico (0,638).

TABLA 4.2: Correlación de los casos en los que la variable había sido evaluada.

Variable	Rho de Spearman
<i>Breslow</i>	0,940
<i>Mitosis</i>	0,654

**Se asumió que las variables no informadas se encontraban ausentes.*

En la evaluación del cambio de estadiaje encontramos un total de 14 casos (6,8%) que evolucionaron hacia un estadio mayor. Entre estos, 3 casos pasaron de estadio 0 a IA, 2 casos pasaron de IA a IB, 2 casos pasaron de IB a IIB, 2 casos pasaron de IIA a IIB, 1 caso paso de IIA a IIC, 1 caso de IIA a III, 2 casos pasaron de IIB a IIC y 1 caso paso de IIC a III. (Tabla 5)

Son de especial relevancia clínica, de acuerdo con los protocolos actuales, los 3 casos que pasaron de un estadio 0 a un cáncer invasor estadio IA, los dos casos que pasaron de un estadio IA a un estadio IB, así como los dos casos que pasaron a un estadio III tras demostrar la presencia de satelitosis. (Tabla 5)

TABLA 5: Cambio del estadio.

		Estadio IVO							Total
		0	IA	IB	IIA	IIB	IIC	III	
Estadio Externo	0	25 78,1%	3 6,2%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	28 13,7%
	IA	7 21,9%	32 66,7%	2 3,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	41 20,0%
	IB	0 0,0%	13 27,1%	42 79,2%	0 0,0%	2 11,1%	0 0,0%	0 0,0%	57 27,8%
	IIA	0 0,0%	0 0,0%	6 11,3%	16 66,7%	2 11,1%	1 3,7%	1 33,3%	26 12,7%
	IIB	0 0,0%	0 0,0%	1 1,9%	6 25,0%	13 72,2%	2 7,4%	0 0,0%	22 10,7%
	IIC	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 4,2%	1 5,6%	21 77,8%	1 33,3%	24 11,7%
	III	0 0,0%	0 0,0%	2 3,8%	1 4,2%	0 0,0%	3 11,1%	1 33,3%	7 3,4%
Total		32 100,0%	48 100,0%	53 100,0%	24 100,0%	18 100,0%	27 100,0%	3 100,0%	205 100,0%

En las Tabla 6.1 encontramos los casos en los que se cambió la actitud recomendada según el informe del centro externo al evaluar la muestra en el IVO. Los márgenes quirúrgicos se modificaron en 8 pacientes (3,9%): 3 pacientes pasaron de una ampliación de 0,5 a 1cm y 5 pacientes pasaron de una ampliación de 1cm a 2cm.

En cuanto a la actitud frente al GC, se encuentra reflejado en la Tabla 6.2 en la que en 3 casos (1,5%) en los que no estaba indicada la biopsia del GC de acuerdo con el informe inicial, se consideró necesaria la realización de GC tras el informe IVO. (Tabla 6.2)

TABLA 6.1: Cambio actitud márgenes.

		Ampliación IVO			Total
		0,5 cm	1 cm	2 cm	
Ampliación centro externo	0,5 cm	25 78,1%	3 2,8%	0 0,0%	28 13,7%
	1 cm	7 21,9%	98 91,6%	5 7,6%	110 53,7%
	2 cm	0 0,0%	6 5,6%	61 92,4%	67 32,7%
Total		32	107	66	205

*No se ha tenido en cuenta para el cálculo, la indicación de cirugía de Mohs para alguno de los tipos histológicos.

TABLA 6.2: Cambio actitud GC.

		GC IVO		Total
		No	Sí	
GC centro externo	No	61 83,6%	3 2,3%	64 31,2%
	Sí	12 16,4%	129 97,7%	141 68,8%
Total		73 100,0%	132 100,0%	205 100,0%

9- DISCUSIÓN

En este trabajo se ha evaluado por primera vez la influencia de la realización de un nivel adicional al bloque de parafina en el estadiaje del melanoma y en la actitud terapéutica. Se trata de un estudio novedoso no experimental, basado en la evaluación de 205 pacientes con melanoma cutáneo remitidos de centros externos al IVO para su tratamiento, en los que se realizó una nueva valoración histológica de los parámetros histológicos a partir de un bloque consulta.

Hasta la fecha en la literatura se había observado la importancia de la revisión anatomopatológica del tumor por un segundo patólogo, así como la concordancia interobservador a la hora de clasificar en 5 clases el melanoma según el sistema MPATH-Dx, obteniendo bajos niveles de reproducibilidad entre patólogos con una discordancia diagnóstica del 14,3% en el estudio de B. Aika Shoo y cols. así como una concordancia diagnóstica entre patólogos del 82,8% en el estudio de G Elmore y cols. y del 81,9% en el estudio de Linda Monshizadeh y cols.

En el estudio de Meghan Beatson y cols. se encontraron cambios en el estadiaje en un 14% de los casos (87/623), de los cuales el 46% (40/87) cambio a un estadio mayor. En nuestro estudio a pesar de evaluar dos niveles histológicos diferentes se observo un cambio de estadio similar al descrito en la literatura con una modificación del estadio en un 23,9% de los casos (49/205), de los cuales pasaron a un estadio mayor en el 6,8% (14/205).

Se ha visto que el nivel de concordancia se ve incrementado en aquellos patólogos con mayor experiencia laboral (concordancia del 40% si tienen más de 20 años de experiencia), así como el numero de casos diagnosticados al mes (concordancia del 58% si tienen más de 180 casos mensuales). (34)

En estos trabajos también se ha observado que se obtiene una mayor concordancia al realizar el estadiaje del tumor tomando como referencia la 8ª

clasificación de la AJCC (discordancia del 40%) frente a la 7ª clasificación (discordancia del 53%) (37-39)

En nuestro estudio, no se evaluó la variabilidad interobservador, sino que se ha analizado cómo se pueden ver modificadas las variables al examinar un nuevo nivel histológico.

En el estudio de R. Murali y cols. encontramos descrita la concordancia interobservador entre las variables. Este estudio sugiere como las variables anatomopatológicas más importantes, son aquellas en las que los patólogos se ponen de acuerdo con mayor frecuencia y que poseen una mayor concordancia, como son el Breslow (92,2%), la ulceración (92,4%) y el nivel de Clark (74,7%).(40) Lo mismo ocurre en los estudios reflejados en la Tabla 7, que sugieren una mayor concordancia para el Breslow ($K = 0,76-0,98$) y la ulceración ($K = 0,80-0,87$) y una concordancia menor para el nivel de Clark ($K = 0,60-0,63$). (15, 25, 39-41) (Tabla 7)

Tabla 7: Comparación índices Kappa(K)

Estudio	Breslow	Ulceración	Clark	Otros
<i>R. Murali</i>	0,88	0,83	0,63	-
<i>R.A. Scolyer</i>	0,96	0,83	0,60	Índice mitótico:0,76
<i>R Corona</i>	0,76	0,87	-	Invasión dérmica: 0,38 Regresión: 0,22 TIL: 0,27
<i>L. Monshizadeh</i>	0,86	0,81-1	0,68	Estadíaaje: 0,79 Índice mitótico: 0,69 TIL: 0,12
<i>M.S Berger</i>	0,98	0,80	-	Tipo histológico: 0,65 Índice mitótico: 0,47

Con respecto al resto de variables histológicas, no todas fueron evaluadas en los distintos estudios, sin embargo, cabe destacar la baja concordancia respecto a los TIL ($K = 0,12-0,27$), resultados que concuerdan con los hallados en nuestro estudio con un $K = 0,21$ tras el estudio de un nivel adicional. (15, 41) (Tabla 7)

En relación con el tipo histológico la concordancia obtenida en nuestro estudio fue moderada ($K = 0,64$) comparable a los resultados descritos en otros estudios como el de M.S Berger y cols. ($K = 0,65$). Sin embargo, debemos tener en cuenta que en nuestro caso no podemos asegurar a ciencia cierta que el melanoma modificase su aspecto histológico al evaluar una sección adicional y por lo tanto no podemos garantizar que la falta de concordancia sea debida a que los tipos histológicos fuesen interpretados de forma diferentes y no a que la morfología histológica se modificase en un nivel superior. (Tabla 7)

En relación con la actitud terapéutica, el estudio de M.S. Berger sugirió una discordancia a la hora de indicar la realización del estudio del ganglio centinela que se redujo con la aplicación de los criterios de la AJCC de la 8ª edición (discordancia del 3% frente a una discordancia del 5% en la 7ª clasificación). Tomando como referencia esta discordancia, en nuestro estudio también se analizó el cambio de actitud terapéutica de manera que examinamos como el análisis de un segundo nivel histológico y de sus variables pronosticas podía condicionar cambios significativos en la actitud terapéutica (3,9% precisó ampliación de márgenes; 1,5% se indicó GC).

Del mismo modo, en comparación con el estudio de Berger DMS y cols. en el cual la revisión por un segundo patólogo del mismo nivel histológico condicionó un cambio en la ampliación de márgenes en un 10%, nuestro estudio, sugirió la necesidad de ampliar los márgenes en un 3,9% de los casos tras la evaluación de un nivel adicional. (39)

Debido a que el nuevo estudio anatomopatológico implica la realización de un nuevo nivel a una profundidad mayor, es posible que hallazgos encontrados en el informe del IVO que no fueron reflejados en el informe original o que fueron informados como ausente pudieran realmente no estar presentes en el nivel evaluado, lo que supone una limitación para el estudio. Aunque en la carta de solicitud del bloque que se remite al centro de origen se indica que se solicita el bloque representativo del melanoma a estudio, no se tuvo constancia de si el bloque aportado se correspondía con el bloque del que se obtuvo la laminilla en la que se determinaron los parámetros histológicos del informe inicial.

Las variables no reflejadas con una mayor frecuencia en la literatura son la ulceración, la regresión, las mitosis, la invasión vascular, satelitosis y el tipo celular. De manera similar, en nuestro estudio las variables más frecuentemente no informadas fueron: la elastosis (66,8%), los TIL (44,4%) la lesión previa (39,5%), la invasión perineural (31,2%), la regresión (25,9%), invasión vascular (24,9%) y la satelitosis (16,6%). (20) La elastosis no es un parámetro relevante desde el punto de vista pronóstico, pero se incluyó por su relevancia en la nueva clasificación de los melanomas propuesta por la OMS.

La ausencia de información sobre algunas de estas variables es especialmente relevante debido a su implicación pronóstica. Así, como está reflejado en distintos estudios, la presencia de regresión mayor o igual al 50% se asocia a un mejor pronóstico y a una menor incidencia de metástasis hematógenas (20, 30, 42)

Asimismo, la presencia de TIL moderado o intenso esta relacionada con una respuesta inmune del huésped frente al tumor, que conlleva una mayor respuesta a la inmunoterapia y una mayor supervivencia (20, 31). Nuestro estudio reveló un porcentaje considerable de casos en los que la regresión (25,9%) y los TIL (44,4%) no fueron informados, encontrándose presente tras la evaluación de un segundo nivel en un 20,8% de casos para la regresión y en un 47,2% para los TIL.

Se ha observado satelitosis es un parámetro primordial en la evaluación histológica, su presencia clasifica el melanoma dentro de un estadio III (20). Nuestro estudio sugiere la necesidad de evaluar un nivel distinto al evaluado con anterioridad puesto que hasta en 2 casos (1,2%) en los que la variable fue informada como ausente evolucionaron a un estadio III tras detectar la presencia de satelitosis. Lo mismo ocurre con la invasión vascular, considerado un factor de mal pronóstico independiente de otras variables, que no fue informado hasta en un 24,9% e informado como ausente en el 97%, mientras que el estudio de un segundo nivel demostró su presencia en un caso (0,7%).

En relación con el resto de las variables que fueron detectadas tras el estudio de un nivel adicional cabe destacar que se evidenció la presencia de invasión perineural en un 1,4%, de ulceración en un 2,5%, de elastosis en un 4,4%, de regresión en un 7,2%, así como la presencia de lesión previa en un 9,7%.

Por lo tanto, los informes histológicos deben contar con todos los datos fundamentales para el diagnóstico, así como las variables más relevantes con implicación pronóstica. Existe una falta de estandarización de los informes de melanoma que ya había sido descrita en estudios previos (15). La utilización de informes estandarizados y esquematizados ha sido validada por numerosos estudios que demostraron la superioridad de estos, siendo más completos y con un número menor de variables no informadas frente aquellos informes redactados. (21, 22, 43)

Desde el punto de vista histológico, nuestro estudio sugiere que la realización de un nuevo nivel histológico tiene implicaciones en cuanto al manejo del tumor, puesto que modificó el estadiaje en un 6,8% y cambio la actitud terapéutica en un 3,9% (ampliación de márgenes) y un 1,5% (GC). Estos cambios fueron especialmente relevantes en 3 casos en los que el tumor paso a ser invasivo, así como en 2 casos en los que paso a un estadio III tras demostrarse la presencia de satelitosis.

Es posible que estas discrepancias encontradas al observar un nuevo nivel histológico pudieran subsanarse si antes de la preparación de la muestra se utilizasen técnicas de imagen como la dermatoscopia, microscopia confocal o ecografía cutánea para ayudar al patólogo a seleccionar con antelación las zonas del tumor con características más agresivas.

Asimismo, hay estudios que han demostrado que la dermatoscopia permite identificar la zona con mayor espesor del tumor. (14, 44). El estudio de M.M Martínez-Piva y cols. evaluó el papel de la dermatoscopia para estimar el grosor preoperatorio del melanoma, encontrando un mayor grosor en aquellas lesiones que presentaban el velo azul blanquecino, estructuras blanco brillantes y áreas rojo lechosas. Otros hallazgos que sugieren la presencia de melanoma invasivo son la presencia de pseudópodos, un patrón multicomponente y vasos sanguíneos atípicos. (45)

Cabe destacar que el objetivo del estudio no es evaluar la variabilidad interobservador, la cual ya está descrita en la literatura, si no que el objetivo fundamental es evaluar las modificaciones histológicas que se producen al realizar una sección adicional y como condicionan un cambio en el estadiaje y el manejo del paciente. Por lo tanto, la principal limitación del estudio reside en que los niveles histológicos evaluados son distintos, y por ello es posible que la falta de concordancia y correlación de las variables obtenidas no sea debida a variabilidad interobservador, sino que pueda deberse a la presencia de dichos hallazgos al examinar un nivel más profundo.

Los resultados obtenidos abren el debate sobre como debería ser procesada la muestra, sobre la necesidad de incluir un numero mayor de niveles histológicos, así como la importancia de incluir todos los parámetros reflejados en le informe y del uso de las técnicas de imagen para identificar las zonas del tumor con características mas agresivas.

10- CONCLUSIONES

Se ha observado que con el estudio de un nivel adicional se observan variables que previamente se encontraban ausentes y que condicionan un cambio en el estadiaje de manera significativa, así como cambios en la actitud terapéutica.

- 1- Las variables más frecuentemente no informadas fueron: la elastosis (66,8%), los TIL (44,4%) la lesión previa (39,5%), la invasión perineural (31,2%), la regresión (25,9%), invasión vascular (24,9%) y la satelitosis (16,6%).
- 2- Se ha encontrado una elevada concordancia entre las variables de mayor importancia como el Breslow y la ulceración, mientras que se encontró una concordancia menor en la satelitosis, la invasión perineural y la invasión vascular.
- 3- En cuanto a las diferencias encontradas en función del centro de origen, las variables de mayor importancia como el Breslow y la ulceración fueron informadas en la mayoría de los casos sin encontrar diferencias significativas entre centros. Por el contrario, si se apreciaron diferencias significativas en la satelitosis, las mitosis y los TIL, que no fueron informadas en un mayor porcentaje en centros privados.
- 4- En la evaluación del cambio de estadiaje encontramos un total de 14 casos (6,8%) que cambiaron a un estadio mayor.
- 5- La actitud terapéutica se modificó en un 3,9% de los casos que precisaron una ampliación de márgenes y en un 1,5% de los casos en los que fue indicado el análisis del ganglio centinela.

11- BIBLIOGRAFÍA

1. Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus*. 2021;13(5):e15087.
2. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. [Melanoma epidemiology in Spain]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(7):411-8.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021;48(4):543-50.
5. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(4).
6. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(11):1366-79.
7. Carlson JA, Slominski A, Linette GP, Mysliborski J, Hill J, Mihm MC, Jr., et al. Malignant melanoma 2003: predisposition, diagnosis, prognosis, and staging. *Am J Clin Pathol*. 2003;120 Suppl:S101-27.
8. Jouary T. [What's new in skin cancers?]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141 Suppl 4:S630-42.
9. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(6):380-90.
10. Maire C, Vercambre-Darras S, Desmedt E. [Diagnosis of melanoma]. *Rev Prat*. 2014;64(1):61-8.
11. Thanh DNH, Prasath VBS, Hieu LM, Hien NN. Melanoma Skin Cancer Detection Method Based on Adaptive Principal Curvature, Colour Normalisation and Feature Extraction with the ABCD Rule. *J Digit Imaging*. 2020;33(3):574-85.
12. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, et al. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur J Dermatol*. 2021;31(6):771-8.
13. Martinez-Piva MM, Vacas AS, Rodriguez Kowalczyk MV, Gallo F, Rodrigues Vasconcelos M, Mazzuocolo LD. Dermoscopy as a Tool for Estimating Breslow Thickness in Melanoma. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(5):434-40.
14. Polesie S, Jergeus E, Gillstedt M, Ceder H, Dahlen Gyllencreutz J, Fougelberg J, et al. Can Dermoscopy Be Used to Predict if a Melanoma Is In Situ or Invasive? *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(3):e2021079.
15. Monshizadeh L, Hanikeri M, Beer TW, Heenan PJ. A critical review of melanoma pathology reports for patients referred to the Western Australian Melanoma Advisory Service. *Pathology*. 2012;44(5):441-7.
16. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
17. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(3):300-21.
18. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed

- Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-22.
19. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ.* 2017;357:j2813.
 20. Tejera-Vaquerizo A, Solis-Garcia E, Rios-Martin JJ, Moreno-Ramirez D. [Primary cutaneous melanoma: prognostic factors not included in the classification of the American Joint Committee on Cancer]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(4):255-63.
 21. Haydu LE, Holt PE, Karim RZ, Madronio CM, Thompson JF, Armstrong BK, et al. Quality of histopathological reporting on melanoma and influence of use of a synoptic template. *Histopathology.* 2010;56(6):768-74.
 22. Karim RZ, van den Berg KS, Colman MH, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. *Histopathology.* 2008;52(2):130-8.
 23. Falk Delgado A, Zommodi S, Falk Delgado A. Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54.
 24. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v126-32.
 25. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(12):1571-6.
 26. Strudel M, Festino L, Vanella V, Beretta M, Marincola FM, Ascierto PA. Melanoma: Prognostic Factors and Factors Predictive of Response to Therapy. *Curr Med Chem.* 2020;27(17):2792-813.
 27. Grande Sarpa H, Reinke K, Shaikh L, Leong SP, Miller JR, 3rd, Sagebiel RW, et al. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(11):1396-400.
 28. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer.* 1980;45(12):3012-7.
 29. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012;255(6):1165-70.
 30. Cartron AM, Aldana PC, Khachemoune A. Reporting regression in primary cutaneous melanoma. Part 1: history, histological criteria and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):28-33.
 31. Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol.* 2020;11:2105.
 32. Tas F, Erturk K. Neurotropism as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Neoplasma.* 2018;65(2):304-8.
 33. Beatson M, Eleryan MG, Reserva J, Kaufman B, Connelly B, Dugan EM, et al. Importance of pathology review to complement clinical management of melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1784-6.

34. Elder DE, Piepkorn MW, Barnhill RL, Longton GM, Nelson HD, Knezevich SR, et al. Pathologist characteristics associated with accuracy and reproducibility of melanocytic skin lesion interpretation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):52-9 e5.
35. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
36. Shoo BA, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):751-6.
37. Verver D, Louwman WJ, Koljenovic S, Verhoef C, Grunhagen DJ, van Akkooi ACJ. Improved stratification of pT1 melanoma according to the 8th American Joint Committee on Cancer staging edition criteria: A Dutch population-based study. *Eur J Cancer*. 2018;92:100-7.
38. Keohane SG, Proby CM, Newlands C, Motley RJ, Nasr I, Mohd Mustapa MF, et al. The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, U.K. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):824-8.
39. Berger DMS, Wassenberg RM, Jozwiak K, van de Wiel BA, Balm AJM, van den Berg JG, et al. Inter-observer variation in the histopathology reports of head and neck melanoma; a comparison between the seventh and eighth edition of the AJCC staging system. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):235-41.
40. Murali R, Hughes MT, Fitzgerald P, Thompson JF, Scolyer RA. Interobserver variation in the histopathologic reporting of key prognostic parameters, particularly clark level, affects pathologic staging of primary cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2009;249(4):641-7.
41. Corona R, Mele A, Amini M, De Rosa G, Coppola G, Piccardi P, et al. Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1218-23.
42. Calomarde-Rees L, Garcia-Calatayud R, Requena Caballero C, Manrique-Silva E, Traves V, Garcia-Casado Z, et al. Risk Factors for Lymphatic and Hematogenous Dissemination in Patients With Stages I to II Cutaneous Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2019;155(6):679-87.
43. Tejera-Vaquerizo A, Fernandez-Figueras MT, Santos-Briz A, Rios-Martin JJ, Monteagudo C, Fernandez-Flores A, et al. Protocol for the Histologic Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Consensus Statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) for the National Cutaneous Melanoma Registry. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(1):32-43.
44. Bozsanyi S, Varga NN, Farkas K, Banvolgyi A, Lorincz K, Lihacova I, et al. Multispectral Imaging Algorithm Predicts Breslow Thickness of Melanoma. *J Clin Med*. 2021;11(1).
45. Podolec K, Bronikowska A, Pirowska M, Wojas-Pelc A. Dermoscopic features in different dermatopathological stages of cutaneous melanomas. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(5):677-84.

12- ANEXOS:

12.1 INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA.



Comité Ético de Investigación de la Fundación
Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

D. **Carlos J. Andrés Blasco**, Secretario del Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO),

CERTIFICA

Ha tenido entrada en la secretaría del **Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO)**, las respuestas al dictamen favorable condicionado del Proyecto de Investigación relacionado a continuación:

- Título: **“Influencia de la revisión anatomopatológica en el estadiaje de los pacientes con melanoma cutáneo”.**
- Nº Expediente CEIm: **2022-02**
- Código: **UCV/2021-2022/059**
- Promotor: **Dr. Eduardo Nagore Enguidanos**
- Investigador Principal FIVO: **Inmaculada Bertomeu Genis**
- Investigadores Colaboradores FIVO: **No participan colaboradores.**
- Centros participantes incluidos en la solicitud: **Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).**

Tras ser valorada y examinada la documentación, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki (octubre 2013 Fortaleza, Brasil)
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.

CONSIDERA QUE

El Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO), en su reunión del **23/02/2022 (acta nº02/22)** decidió emitir dictamen favorable condicionado, y tras subsanación por parte del promotor de la condición establecida procede a emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** con relación:

- Investigador Principal FIVO: **Inmaculada Bertomeu Genis**
- Investigadores Colaboradores FIVO: **No participan colaboradores.**
- Centros participantes incluidos en la solicitud: **Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).**
- Documentos aprobados:

DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA (DD/MM/AAAA)
PROTOCOLO	3.0	10/01/2022
CRD	1.0	12/01/2022
HIP/CI	1.0	15/02/2022

El proyecto de investigación no podrá iniciarse en el centro hasta que no se obtenga la correspondiente conformidad de gerencia (el promotor es personal de FIVO) o firmarse el correspondiente contrato (el promotor es externo al centro). Para ello será condición mínima necesaria aportar justificación de haber recibido las autorizaciones de la financiación solicitada. Tanto la conformidad de dirección como el contrato debe solicitarse en la siguiente cuenta de correo electrónico: contratosestudios@fivo.org

Y HACE CONSTAR QUE:

- El CEI FIVO cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
- El CEI FIVO tanto en su composición como en sus Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- Durante la evaluación de este estudio, existe el quórum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs).
- A la fecha de aprobación del estudio, la composición del CEI FIVO es la que consta en el Anexo I

Lo que firmo en Valencia, a 24 de marzo de 2022.



Secretaría CEIm Fundación IVO

Fdo. Carlos J. Andrés Blasco
SECRETARIO CEIm FIVO

DICTAMEN PROYECTO DE INVESTIGACION, Página 2

Anexo I: COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: D. Esteban Morcillo Sánchez (Farmacólogo Clínico).

Vicepresidente: D. Vicente Guillem Porta (Médico Especialista en Oncología).

Secretario técnico: D. Carlos Andrés Blasco (Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria).

Vocales: D. Ismael Pastor Climente (Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria).

- D. Joaquín Gavilá Gregori (Médico Especialista en Oncología).
- D. Ángel Luis Guerrero Zotano (Médico Especialista en Oncología).
- D^a Lourdes Bello Luna (Licenciada en Derecho).
- D^a M^a José Ortega García (Licenciada en Derecho).
- D. Julio Tudela Cuenca (Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos).
- D. Jose Luis Trillo (Farmacéutico de Atención Primaria).
- D. Ignacio Martín Doménech (Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria).
- D. David Hervás Marín (Licenciado Bioestadística).
- D^a Josefina Balaguer Cusi (Miembro Lego).
- D. Javier González Cervantes (Doctor en Enfermería).
- D^a Elena Oliete Ramírez (Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria).
- D. Antonio José Revert Ventura (Médico Especialista en Radiología).
- D. Antonio Salvador Sanz (Médico Especialista en Cardiología).
- D. Miguel Ángel Sanz Alonso (Médico Especialista en Hematología).

ANEXO 2: AUTORIZACIÓN PARA EL ACCESO A LA BASE DE DATOS DEL IVO



Servicio de Dermatología
c/ Profesor Beltrán Báuena, 8
46009 València

Valencia, 9 mayo de 2022

A quien corresponda:

Por la presente, como responsable de la Base de Datos de Melanoma de carácter asistencial del Instituto Valenciano de Oncología, informo que se aportarán los datos necesarios para llevar a cabo el trabajo de fin de grado titulado: CAMBIO DE LOS PARÁMETROS PRONÓSTICOS Y DEL TRATAMIENTO TRAS LA REVISIÓN DE BLOQUES CONSULTA EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO, mediante un fichero Excel anonimizado que se entregará a la alumna Inmaculada Bertomeu Genís para la explotación estadística necesaria para el proyecto y, por lo tanto, la investigadora no tendrá acceso en ningún momento a las historias clínicas de los pacientes.

Atentamente,

Fdo.: Eduardo Nagore Enguïdanos
Jefe Cínico
Servicio de dermatología

12.3 CLASIFICACIÓN AJCC (8º EDICIÓN).

Categoría T		
Tx	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje...)	
T0	Sin evidencia de tumor primario	
Tis	melanoma <i>in situ</i>	
T1	≤1mm	a (<0,8 sin ulceración)
		b (<0,8mm con ulceración o 0,8-1mm con o sin ulceración)
T2	>1mm-2mm	a (sin ulceración)
		b (con ulceración)
T3	>2mm-4mm	a (sin ulceración)
		b (con ulceración)
T4	>4mm	a (sin ulceración)
		b (con ulceración)
Categoría N		
Nx	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)	
N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica	
N1	N1a: micrometástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto)	
	N1b: ganglio linfático clínicamente detectado	
	N1c: metástasis en tránsito, satélites o microsátelites sin afectación ganglionar	
N2	N2a: micrometástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos)	
	N2b: metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos	
	N2c: metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsátelites	

N3	N3a: 4 o más micrometástasis en ganglios linfáticos
	N3b: 4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado adenopático
	N3c: 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y metástasis en tránsito, satélites o microsatélites
Categoría M	
M0	Sin evidencia de metástasis ganglionares
M1	M1a: metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales - M1a(0): LDH normal - M1a(1): LDH elevada
	M1b: metástasis pulmonares con/sin M1a - M1b(0): LDH normal - M1b(1): LDH elevada
	M1c: metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b - M1c(0): LDH normal - M1c(1): LDH elevada
	M1d: metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c - M1d(0): LDH normal - M1d(1): LDH elevada

12.4 ESTADIOS AJCC (8º EDICIÓN)

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Cualquier T, TIS	≥N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

12.5 HOJA DE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

CRD V1.0 de fecha 12/01/2022
CUADERNO DE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre del IP: Inmaculada Bertomeu Genís

Título del proyecto: Influencia de la revisión anatomopatológica en el estadio de los pacientes con melanoma cutáneo.

Código identificación:

Edad del encuestado:

Centro externo:

- Hospital público
- Consulta privada

Material evaluado:

- Bloque
- Laminilla
- Bloque y laminilla

INFORME AP EXTERNO:

- Tipo histológico:
 - Melanoma extensión superficial
 - Lentigo maligno melanoma
 - Melanoma Nodular
 - Melanoma lentiginoso acral
 - Otros (especificar):
 - Sin especificar
- Breslow:
 - Tumor In situ (no procede medir el Breslow)
 - Milímetros
 - Sin especificar
- Índice de Clark
 - I
 - II
 - III
 - IV
 - V
 - Sin especificar
- Tamaño de la ulceración en milímetros (mm)
- Reacción linfocitaria peritumoral:
 - Ausente
 - Discontinuo
 - En banda
 - Sin especificar



- Infiltrado linfocitario intratumoral
 - Ausente
 - Leve/moderado
 - Intenso
 - Sin especificar
- TIL: infiltración linfocitaria del tumor
 - Ausente
 - Leve/discontinua
 - Moderada
 - Intensa
- Satelitosis
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Número de mitosis por mm²:
- Regresión
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Regresión
 - Ausente
 - <50%
 - >50%
 - Sin especificar
- Invasión vascular
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Lesión previa histológica
 - Ausente
 - Nevus común



- Nevus displásico
- Nevus congénito
- Nevus azul
- Nevus Spilus
- Sin especificar
- Invasión perineural
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Tipo de células predominantes
 - Epitelioide
 - Fusocelular
 - Nevoide
 - Balonizante
 - Spitzoide
 - Otros:
 - Sin especificar
- Elastosis en la piel adyacente peritumoral
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Grado de elastosis
 - Ausente
 - Leve
 - Moderada
 - Intensa
 - Sin especificar
- Márgenes de resección
 - Libres
 - Afectos
 - Sin especificar

INFORME AP IVO:

- Tipo histológico:
 - Melanoma extensión superficial
 - Lentigo maligno melanoma
 - Melanoma Nodular
 - Melanoma lentiginoso acral
 - Otros (especificar):
 - Sin especificar
- Breslow:
 - Tumor In situ (no procede medir el Breslow)
 - Milímetros
 - Sin especificar
- Índice de Clark
 - I
 - II
 - III
 - IV
 - V
 - Sin especificar
- Tamaño de la ulceración en milímetros (mm)
- Reacción linfocitaria peritumoral:
 - Ausente
 - Discontinuo
 - En banda
 - Sin especificar

- Infiltrado linfocitario intratumoral
 - Ausente
 - Leve/moderado
 - Intenso
 - Sin especificar
- Satelitosis
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Número de mitosis por mm²:
- Regresión
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Regresión
 - Ausente
 - <50%
 - >50%
 - Sin especificar
- Invasión vascular
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar
- Lesión previa histológica
 - Ausente
 - Nevus común
 - Nevus displásico
 - Nevus congénito
 - Nevus azul
 - Nevus Spilus



- Sin especificar

- Invasión perineural
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar

- Tipo de células predominantes
 - Epiteliode
 - Fusocelular
 - Nevoide
 - Balonizante
 - Spitzoide
 - Otros:
 - Sin especificar

- Elastosis en la piel adyacente peritumoral
 - Presente
 - Ausente
 - Sin especificar

- Grado de elastosis
 - Ausente
 - Leve
 - Moderada
 - Intensa
 - Sin especificar

- Márgenes de resección
 - Libres
 - Afectos
 - Sin especificar

12.6 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Cambio de los parámetros pronósticos y del tratamiento tras la revisión de bloques consulta en pacientes con melanoma cutáneo.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/059
PROMOTOR:	Dr. Eduardo Nagore Enguídanos.
INVESTIGADOR/A COORDINADOR:	No aplicable.
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Inmaculada Beromeu Genís
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología (IVO)
SERVICIO:	Dermatología
TELÉFONO DE CONTACTO:	626150024

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo a la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto en su centro.

1. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque ha sido diagnosticado de melanoma cutáneo en un centro externo y remitido al IVO para completar el seguimiento y evolución.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

El estudio pretende valorar si la realización de una sección adicional del bloque de parafina recibido de un centro externo y su estudio anatomopatológico influye en el cambio de estadio del melanoma y por lo tanto en el manejo del mismo.

3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- El estudio está dirigido a pacientes con melanoma cutáneo diagnosticado en otro centro distinto al IVO y remitidos para su manejo y seguimiento.
- Número total de sujetos que se prevé incluir: 553
- El estudio consiste en valorar si la realización de un nuevo informe anatomopatológico a partir de una nueva sección del bloque de parafina recibido modifica el estadio de los pacientes y por lo tanto su manejo terapéutico.

4. ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

- La duración del estudio es de 3 meses
- La participación en el presente estudio tiene carácter voluntario y no supone ninguna alteración del tratamiento médico ni seguimiento que esté llevando en el hospital. Su participación en el estudio permitirá obtener los datos necesarios para conseguir el objetivo del estudio.
- Se le solicita permiso para poder acceder a sus datos clínicos y a utilizarlos con la finalidad investigadora que así se le propone. En caso de acceder a su historia clínica, se consultarán en ella los datos relativos, las características clínicas e informes anatomopatológicos de su melanoma cutáneo.

- No serán necesarias más analíticas ni pruebas diagnósticas, tan solo el análisis de los datos recogidos previamente en los informes de anatomía patológica.

5. RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No se prevé ningún riesgo adicional dado que no se le va a realizar ningún procedimiento fuera de la práctica clínica habitual.

6. POSIBLES BENEFICIOS

Usted no se beneficiará directamente de este estudio, pero su participación es muy importante ya que contribuirá a aumentar el conocimiento acerca de la importancia de la realización de un segundo informe anatomopatológico sobre el bloque de parafina para evaluar la variabilidad de las variables y el cambio de estadio para mejorar así el manejo del melanoma cutáneo

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia

clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpo@fivo.org Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El promotor/investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

Si el promotor/investigador no puede confirmar esta demanda, el paciente deberá ser informado del riesgo de re-identificación derivado de la reutilización de sus datos en futuros estudios no definidos en este momento.

8. INFORMACION RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

8.1 BENEFICIOS ESPERADOS

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de los datos de sus informes y de muchas otras personas pueden ayudar al avance científico.

No percibirá ningún beneficio económico por la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

8.2. IMPLICACIONES DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA AL ANALIZAR LAS MUESTRAS

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios generales del presente estudio.

En el caso de que en este estudio se obtengan datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted, e interesar a su salud o a la de su familia, podrá solicitar que le sean comunicados por los promotores del estudio.

No obstante, si usted manifiesta su negativa ser informado, pero según criterio del médico responsable, la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar

próximo o a un representante, previa consulta al Comité de Ética Asistencial del centro. La comunicación de esta información se llevará a cabo por profesionales que le podrán explicar adecuadamente su relevancia y las opciones que se pudieran plantear. En caso de información genética clínicamente relevante podrá recibir el preceptivo consejo genético.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Cambio de los parámetros pronósticos y del tratamiento tras la revisión de bloques consulta en pacientes con melanoma cutáneo.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/059
PROMOTOR:	Dr. Eduardo Nagore Enguídanos
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Inmaculada Bertomeu Genís
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología

Yo, _____

(Nombre y apellidos de puño y letra por el paciente)

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Hoja de información al paciente) (por favor, guárdese una copia)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el profesional sanitario informador (nombre del investigador):

He hablado con _____

(Nombre del investigador de puño y letra por el paciente)

- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Comprendo que puedo desistirme de mi consentimiento y retirarme del estudio:
 - en cualquier momento
 - sin dar explicaciones
 - sin afectar a su futura atención médica
- Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Así pues, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.



Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el paciente)

CONSENTIMIENTO INFORMADO REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Cambio de los parámetros pronósticos y del tratamiento tras la revisión de bloques consulta en pacientes con melanoma cutáneo.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/059
PROMOTOR:	Dr. Eduardo Nagore Enguïdanos
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Inmaculada Bertomeu Genís
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología

Yo _____

_____ (Nombre y apellidos del representante, de su puño y letra) en calidad de _____ de (Indicar parentesco)

_____,
(Nombre y apellidos del participante, de puño y letra del representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

_____ (Nombre del investigador, de puño y letra del representante)

- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Así pues, presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.



Firma del representante legal, familiar o
persona vinculada de hecho

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el
representante)

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Cambio de los parámetros pronósticos y del tratamiento tras la revisión de bloques consulta en pacientes con melanoma cutáneo.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	UCV/2021-2022/059
PROMOTOR:	Dr. Eduardo Nagore Enguïdanos
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Inmaculada Bertomeu Genís
CENTRO:	Instituto Valenciano de Oncología

Yo, _____, como testigo, afirmo que en mi presencia se

(Nombre y apellidos del testigo de su puño y letra)

ha informado a D/D^a _____

(Nombre y apellidos del participante de puño y letra por el testigo)

y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con _____

(Nombre del investigador, de puño y letra del testigo)

- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Así pues, presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.



Firma del testigo	Firma del investigador
Fecha: ____ / ____ / ____	Fecha: ____ / ____ / ____

(Firma y fecha de puño y letra por el testigo)

12.7 PÓSTER:

CAMBIO DE LOS PARÁMETROS PRONÓSTICOS Y EN EL TRATAMIENTO TRAS LA REVISIÓN DE BLOQUES CONSULTA EN PACIENTES CON

MELANOMA CUTÁNEO

Autor: Inmaculada Bertomeu Genis
Director: Eduardo Nagore Enguidanos

INTRODUCCIÓN:

Los parámetros histológicos pronósticos de un melanoma cutáneo se determinan a partir del estudio histológico de una biopsia, preferentemente escisional del tumor primario. Sin embargo, dado que el melanoma no crece de forma uniforme, la zona procesada para su evaluación podría no coincidir exactamente con el área donde se encuentren las características que indican la agresividad del tumor. El objetivo principal de este estudio es evaluar si el análisis histológico de un nuevo nivel en el bloque de parafina encuentra características asociadas a una mayor agresividad del melanoma que la observada en el análisis histológico inicial

HIPÓTESIS

La realización de una sección adicional del bloque de parafina y su evaluación anatomopatológica protocolizada puede identificar características asociadas a un peor pronóstico y que como consecuencia modifiquen el protocolo de actuación del paciente.

OBJETIVOS:

Evaluar si la realización de una sección adicional del bloque de parafina recibido del centro externo de procedencia del paciente y su posterior estudio anatomopatológico daba lugar a modificaciones en los parámetros histológicos que condicionaran un cambio en el estadiaje y en la actitud terapéutica.

- 1 Identificar las variables histológicas que son informadas en un menor porcentaje y si la ausencia de información sobre estas variables supone que son asumidos como ausentes.
- 2 Evaluar la concordancia y correlación de cada una de las variables
- 3 Determinar si existen cambios significativos a la hora de informar las variables en función del hospital de origen (público o privado).
- 4 Evaluar si se produce un cambio en el estadiaje de los tumores tras la evaluación de un nivel adicional.
- 5 Observar si se produce un cambio en la actitud terapéutica (ampliación de márgenes y GC) según la modificación del estadiaje en el informe final.

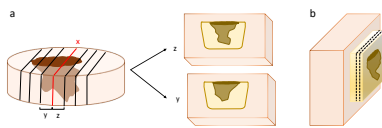


Figura 1: a) Procesamiento de la muestra a partir de una biopsia escisional y selección del área de corte. b) Bloque de parafina.

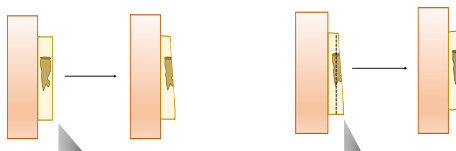


Figura 2: Obtención del primer nivel histológico por microtomía en el centro de origen.

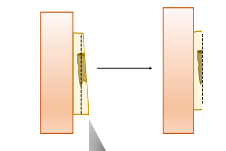


Figura 3: Puesta a plano y obtención del segundo nivel histológico por microtomía en el IVO.

METODOLOGÍA

Se ha diseñado un estudio observacional, transversal y retrospectivo en una muestra de 205 pacientes con melanoma remitidos de centros externos al IVO para completar su tratamiento para el que se solicitó a su centro de referencia. En estos pacientes se analizó histológicamente el bloque representativo del tumor primario en un nuevo corte histológico obtenido en un siguiente nivel al del origen. Se realizó una estadística descriptiva indicando el porcentaje de casos en los que el estadiaje fue superior al del centro de origen, así como el porcentaje de estos en los que la actitud diagnóstica o terapéutica se vio modificada.

RESULTADOS

Un total de 14 casos (6,83%) evolucionaron hacia un estadiaje mayor. En cuanto a la actitud terapéutica, un 3,9% requirió una ampliación de márgenes (3 pacientes pasaron de 0,5 a 1cm y 5 pacientes de 1cm a 2cm) y 3 casos (1,5%) se indicó la realización de GC tras la revisión del segundo nivel histológico.

TABLA 1: Cambio del estadiaje.

	Estadio IVO							Total
	0	IA	IB	IIA	IIB	IIC	III	
0	25	3	0	0	0	0	0	28
IA	7	32	2	0	0	0	0	41
IB	0	13	42	0	2	0	0	57
IIA	0	0	6	16	2	1	1	26
IIB	0	0	1	6	13	2	0	22
IIC	0	0	0	1	1	21	1	24
III	0	0	2	1	0	3	1	7
Total	32	48	53	24	18	7	3	205

TABLA 2.2: Cambio actitud GC.

GC centro externo	GC IVO		Total
	No	Si	
No	61	3	64
Si	12	129	141
Total	73	132	205

TABLA 2.1: Cambio actitud márgenes.

Ampliación centro externo	Ampliación IVO			Total
	0,5 cm	1 cm	2 cm	
0,5 cm	25	3	0	28
1 cm	7	98	5	110
2 cm	0	6	61	67
Total	32	107	66	205

*No se ha tenido en cuenta para el cálculo, la indicación de cirugía de Mohs para alguno de los tipos histológicos.

CONCLUSIÓN:

Se ha observado que con el estudio de un nivel adicional se observan variables que previamente se encontraban ausentes y que condicionan un cambio en el estadiaje de manera significativa, así como cambios en la actitud terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Beatson M, Eleryan MG, Reserva J, Kaufman B, Connolly B, Dugan EM, et al. Importance of pathology review to complement clinical management of melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1784-6.
2. Monshizadeh L, Hanikeri M, Beer TW, Heenan PJ. A critical review of melanoma pathology reports for patients referred to the Western Australian Melanoma Advisory Service. *Pathology.* 2012;44(5):441-7.
3. Tejera-Vaquero A, Fernandez-Figueras MT, Santos-Briz A, Rios-Martin JJ, Monteagudo C, Fernandez-Flores A, et al. Protocol for the Histologic Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Consensus Statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) for the National Cutaneous Melanoma Registry. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(1):32-43.