



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

CONTRIBUCIONES AL MANEJO DEL MELANOMA MEDIANTE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

Tesis doctoral presentada por Aram Boada Garcia
para optar al grado de doctor

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

Directores: Carlos Ferrándiz Foraster y Antonio Tejera Vaquerizo

Tutor: Carlos Ferrándiz Foraster

Barcelona, Marzo 2020

Per la Berta, l'Odette i l'Otto:
els meus refugis en la tempesta

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Carlos Ferrándiz, co-director de esta tesis. En primer lugar, gracias por hacer que me enamorara de la Dermatología siendo un estudiante. Gracias también por formarme después como residente y por confiar en mi para encargarme de la consulta de melanoma cuando acabé la residencia. La amplitud de tu conocimiento sobre toda la especialidad me sigue causando una profunda admiración e incluso una sana envidia. En cambio de futbol no tienes mucha idea.

Mi más sincero agradecimiento al otro co-director de esta tesis Antonio Tejera. Nuestro común interés por el melanoma nos presentó y los sucesivos congresos y unas buenas salidas a correr han cultivado nuestra amistad. Sobretudo gracias por tu generosidad ese 15 de Abril del 2016, en la estación de Atocha, cuando me ofreciste desarrollar tus ideas sobre el melanoma grueso que han acabado constituyendo esta tesis doctoral.

A todo el servicio de Dermatología de Can Ruti. En especial a la Dra. Isabel Bielsa con quien hice mi primera investigación original que me convirtió en un referente en perniosis. Y al Dr. José Manuel Carrascosa de quien sigo imitando aspectos de sus excelentes presentaciones. Al resto de mis compañeros del servicio de Dermatología, es una suerte teneros cerca y continuar aprendiendo a diario de todos vosotros. Gracias también a los residentes, engranaje imprescindible de cualquier servicio y verdaderos estímulos para seguir mejorando como dermatólogos.

Esta tesis tampoco hubiera sido posible sin la colaboración de los equipos de Melanoma de la Clínica Dermatológica de la Universidad de Turin, del Hospital Clínic de Barcelona, del Instituto Valenciano de Oncología, del Hospital Virgén Macarena de Sevilla y así como del propio Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, muchos de ellos son coautores de los trabajos que conforman esta tesis. En especial, mi agradecimiento a Simone Ribero, Susana Puig, David Moreno y Eduardo Nagore por

sus aportaciones a la investigación que forma esta tesis. También mi agradecimiento a Miguel Ángel Descalzo de la Unidad de investigación de la AEDV por sus aportaciones en la metodología y la estadística de los trabajos presentados.

Aunque pueda parecer que esta tesis trata de curvas y números en realidad trata de personas. Mi agradecimiento a todos los pacientes. Contribuir a que puedan ganar la batalla al melanoma es nuestra razón de ser.

A mi madre Esther, mis dos padres Josep Maria y Miquel, y mi hermana Blanca.
Siempre he encontrado en vosotros un apoyo incondicional.

Mi agradecimiento final es para las personas que más quiero: Berta, Odette y Otto. Se que esta tesis me ha robado tiempo que debería haber pasado con vosotros...quizás hasta me ha vuelto un poco más gruñón de lo habitual... Gracias por vuestro apoyo en todo el proceso. Espero poder recompensaros en el futuro.

ABREVIATURAS

Abreviaturas:

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AEDV: Academia Española de Dermatología y Venereología

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela

CHAID: detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado

EORTC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer

GC: ganglio centinela

GNC: ganglios no-centinela

IC: intervalo de confianza

HR: hazard ratio

MES: melanoma de extensión superficial

MN: melanoma nodular

MLA: melanoma lentiginoso acral

MSLT: melanoma selective lymphadenectomy trial

LE: linfadenectomía electiva

LT: linfadenectomía terapéutica

LS: linfadenectomía selectiva

LMM: lentigo maligno melanoma

PS: propensity score o puntuación de propensión

RR: riesgo relativo

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SEM: supervivencia específica por melanoma

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

SUMARIO

Abstract	15
Resumen	19
Presentación de la tesis	23
Introducción	25
1. Epidemiología del melanoma	26
2. Factores pronósticos del melanoma	27
2.1 Grosor tumoral	27
2.2 Nivel de invasión de Clark	29
2.3 Ulceración	30
2.4 Índice mitótico	31
2.5 Edad	31
2.6 Género	32
2.7 Localización	32
2.8 Regresión	33
2.9 Infiltración linfocitaria tumoral	33
2.10 Satelitosis microscópica (microsatélites)	34
2.11 Linfangiogénesis tumoral	35
2.12 Invasión vascular	35
2.13 Neurotropismo	36
2.14 Fase de crecimiento	36
2.15 Atipia celular	37
2.16 Tipo celular	37
2.17 Asociación con un nevus melanocítico previo	37
2.18 Índice de crecimiento del melanoma	38
2.19 Tipo anatómico-clínico	38
2.20 Clasificación genómica del melanoma	41
3. Estadificación TNM AJCC	42
4. Evaluación y manejo de la enfermedad ganglionar	47

4.1 Linfadenectomía electiva	47
4.2 La biopsia selectiva del ganglio centinela	48
4.3 Mapeo linfático y detección intraoperatoria del ganglio centinela	49
4.4 Preparación histológica del ganglio centinela	49
4.5 El MSLT-I	50
4.6 Generalización del uso de la BSGC en melanoma	52
4.7 Factores pronósticos de afectación de los ganglios no centinela	52
4.7.1 Diámetro máximo de la metástasis del GC	53
4.7.2 Profundidad de penetración tumoral en el ganglio centinela	53
4.7.3 Localización de la metástasis en el GC	54
4.7.4 Combinación de factores	54
4.8 El MSLT-II y el DeCOG-SLT	54
5. Las particularidades del melanoma grueso	56
5.1 Epidemiología del melanoma grueso	57
5.2 Características clínicas e histológicas	57
5.3 Manejo clínico del melanoma grueso	58
Hipótesis	59
Objetivos	63
Compendio de publicaciones	65
Resumen de los resultados	113
Discusión	119
Conclusiones	131
Líneas de investigación futura	133
Bibliografía	137
Anexos	157

ABSTRACT

The clinical value of sentinel lymph node (SLN) biopsy in thick melanoma patients (Breslow >4 mm) has not been sufficiently studied. The main aim of the study is to evaluate whether SLN biopsy increases survival in patients with thick cutaneous melanoma, and, as a secondary objective, to investigate correlations between survival and lymph node status. Other secondary objectives include the identification of variables associated with SLN involvement and analyze the role of complete lymph node dissection in patients with a positive SLN biopsy.

Patients with thick melanomas (>4 mm) registered in the participating hospitals' melanoma databases between 1997 and 2015 were included. Patients were matched into pairs by propensity scores based on sex, age, tumor location, histologic features of melanoma, year of diagnosis, hospital, and adjuvant interferon therapy.

To identify factors associated with SLN involvement in thick melanoma we performed a multicentric retrospective cohort study involving all patients with thick melanoma who had undergone SLN biopsy. To analyze the role of complete lymph node dissection (CLND) in thick melanoma patients with a positive SLN biopsy, we built a multivariate Cox proportional hazards model for melanoma-specific survival (MSS) and disease-free survival (DFS) and compared patients who had undergone CLND with who had not.

The SLN biopsy vs. observation was associated with better DFS (adjusted hazard ratio [AHR], 0.74; 95% confidence interval [CI] 0.61-0.90); $p = 0.002$) and OS (AHR, 0.75; 95% CI, 0.60-0.94; $p = .013$) but not MSS (AHR, 0.84; 95% CI, 0.65-1.08; $p = 0.165$). SLN-negative patients had better 5- and 10-year MSS compared to SLN-positive patients (65.4% vs. 51.9% and 48.3% vs 38.8%; $p = 0.01$, respectively). The logistic regression analysis showed that age, histologic subtype, ulceration, microscopic satellitosis, and lymphovascular invasion were associated with nodal disease. The CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) decision tree showed ulceration

to be the most important predictor of lymphatic involvement. For nonulcerated melanomas, lentigo maligna melanoma and other rare histologic subtypes were associated with a low rate of SLN involvement (4.3%). No significant differences were observed for DFS and MSS between the CLND performed and not-performed groups. Nodal status on CLND was associated with differences in DFS and MSS rates.

In conclusion, SLN biopsy was associated with better DFS but not MSS in thick melanoma patients after adjustment for classic prognostic factors. SLN biopsy is useful for stratifying these patients into different prognostic groups. We also identified subgroups of thick melanoma patients with a low likelihood of SLN involvement. CLND does not offer survival benefit, but provides prognostic information.

RESUMEN

El valor clínico de la biopsia selectiva del ganglio linfático centinela (BSGC) en pacientes con melanoma grueso (Breslow > 4 mm) no ha sido suficientemente estudiada. El objetivo principal del trabajo es evaluar si la biopsia BSGC aumenta la supervivencia en pacientes con melanoma grueso y como objetivo secundario, investigar la relación entre la supervivencia y el estado del ganglio centinela (GC). Otros objetivos secundarios son identificar qué variables están asociadas con la afectación del GC y analizar el papel de la disección completa de ganglios linfáticos en pacientes con una BSGC positiva.

Se incluyeron pacientes con melanomas gruesos (> 4 mm) registrados en las bases de datos de melanoma de los hospitales participantes entre 1997 y 2015. Los pacientes fueron emparejados por el método de la puntuación de propensión según el sexo, la edad, la localización del tumor primario, las características histológicas del melanoma, el año de diagnóstico, el hospital y la realización de terapia adyuvante con interferón. Para identificar los factores asociados con la afectación del GC, realizamos un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó a todos los pacientes con melanoma grueso que se habían sometido a la BSGC. Para analizar el papel de la linfadenectomía selectiva (LS) en pacientes con melanoma grueso y una BSGC positiva, creamos un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia específica del melanoma (SEM) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y comparamos a los pacientes que habían recibido LS y los que no.

La BSGC frente a la observación se asoció con una mejor SLE (razón de riesgo ajustada [AHR], 0,74; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,61-0,90); $p = 0.002$) y supervivencia global (AHR, 0.75; IC 95%, 0.60-0.94; $p = 0.013$) pero no SEM (AHR, 0.84; IC 95%, 0.65-1.08; $p = 0.165$). Los pacientes con BSGC negativa tuvieron una mejor SEM de 5 y 10 años en comparación con los pacientes con BSGC positiva (65.4% vs. 51.9% y 48.3% vs 38.8%; $p = 0.01$, respectivamente). El análisis de

regresión logística mostró que la edad, el subtipo histológico, la ulceración, la satelitosis microscópica y la invasión linfovascular se asociaron con la enfermedad ganglionar. El árbol de decisión CHAID (detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado) mostró que la ulceración es el predictor más importante de afectación del GC. Para los melanomas no ulcerados, los subtipos histológicos de melanoma lentigo maligno y otros subtipos poco frecuentes se asociaron con una baja tasa de afectación de GC (4,3%). No se observaron diferencias significativas para SLE y SEM entre los grupos a los que se había realizado LS y los que no. El estado de los ganglios no centinela en la LS se asoció con diferencias en las tasas de SLE y SEM.

En conclusión, la biopsia SLN se asoció con una mejor SLE pero no con una mejor SEM en pacientes con melanoma grueso después del ajuste por factores pronósticos clásicos. La BSGC es útil para estratificar a estos pacientes en diferentes grupos de pronóstico. Existen subgrupos de pacientes con melanoma grueso con una baja probabilidad de afectación del GC. La LS no ofrece beneficios de supervivencia, pero proporciona información pronóstica.

PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Esta tesis se presenta en forma de compendio de publicaciones según la normativa aprobada por el Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Su núcleo principal son dos artículos originales, publicados en revistas de oncología y cirugía oncológica donde el doctorando es el primer autor de ambos. Estos artículos versan sobre la evaluación y manejo de la enfermedad ganglionar en pacientes con melanoma grueso.

Sentinel Lymph Node Biopsy vs Observation in Thick Melanoma: A Multicenter Propensity Score Matching Study. *International Journal of Cancer*. 2018; 142:641–648.

Factor de impacto año 2018: 4.982. Revista del primer cuartil en la categoría de Oncología.

Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020; 46:263-271.

Factor de impacto año 2018: 3.379. Revista del primer cuartil en la categoría de Cirugía.

El primer de estos trabajos, *Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study* recibió durante el 47º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología (Barcelona, 5-8 Junio de 2019) el premio Miguel Armijo al mejor trabajo publicado por académicos españoles del año 2018.

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología del melanoma

El cáncer de piel es el cáncer más frecuente en el mundo. El melanoma cutáneo (en adelante, melanoma) es el tercer cáncer de piel en frecuencia tras el carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas. Sin embargo el melanoma ocasiona la mayoría de muertes debidas al cáncer cutáneo.

En los diversos registros a lo largo del mundo se puede observar un crecimiento mantenido de la incidencia del melanoma a partir de la II Guerra Mundial(1). Este incremento se ha atribuido a los cambios de conducta respecto a la fotoexposición que pasó de su evitación a la búsqueda activa del bronceado(2).

Con respecto a la mortalidad, también se observa un incremento muy marcado desde la mitad del siglo XX hasta la década de los 90s, donde se evidencia un estancamiento o incluso descenso de la mortalidad por melanoma en algunos países como Australia(3) o EE.UU(4). Probablemente esto se deba a las mejoras en el diagnóstico precoz, así como a un mayor conocimiento de la enfermedad y de sus factores de riesgo por parte de la población.

En España, el meta-análisis de Tejera-Vaquerizo y colaboradores ha estimado una incidencia global cruda de 8,82 casos por cada 100.000 personas-año con una mortalidad global cruda de 2,17 casos por cada 100.000 personas-año(5). En el registro nacional de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) entre el periodo de 1998 y 2011 se observó que en España el melanoma es más común en las mujeres (57,2%), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres, siendo el subtipo histológico más frecuente el melanoma de extensión superficial (60%)(6).

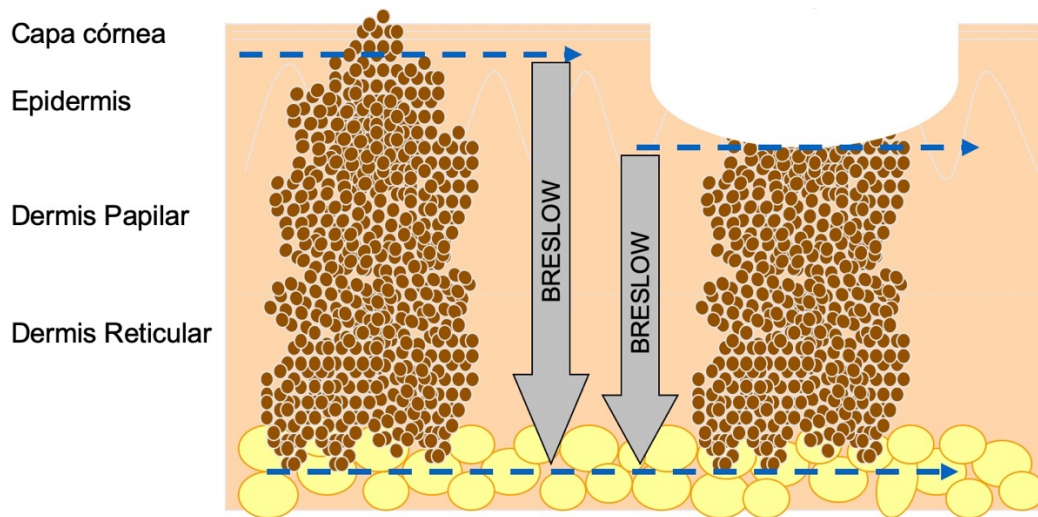
2. Factores pronósticos del melanoma

La agresividad de un melanoma viene determinado por varias variables clínicas e histológicas. Algunas de ellas se utilizan en el sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (7). Otras muchas variables, en cambio, no se utilizan para la estadificación pero conservan su utilidad como marcadores del pronóstico del melanoma(8).

2.1 Grosor tumoral (índice de Breslow)

En 1970 Alexander Breslow introduce el grosor micrométrico del melanoma como un factor pronóstico de éste(9). Aunque inicialmente él propuso dividir el melanoma en función de su rango de profundidad, hoy en día se utiliza el epónimo índice de Breslow para definir el grosor en milímetros del tumor. El índice de Breslow se determina , utilizando un micrómetro ocular y se corresponde con la distancia entre la capa granular de la epidermis y la célula maligna más profunda. En los tumores con ulceración el índice de Breslow se determina entre la base de la ulcera y la célula maligna más profunda (Figura 1). Numerosos estudios y la propia base de datos colaborativa de la (AJCC) han corroborado el índice de Breslow como el factor pronóstico más importante del melanoma localizado (estadios AJCC I-II)(7,10).

FIGURA 1: El índice de Breslow se corresponde con la distancia entre la capa granular de la epidermis y la célula maligna más profunda. En los tumores con ulceración el índice de Breslow se determina entre la base de la ulcera y la célula maligna más profunda.



El grosor tumoral es una variable continua en la que no se han identificado unos puntos de corte naturales(11). Sin embargo, de forma clásica el melanoma se suele dividir en función de su grosor en:

- Melanoma *in situ*: melanoma limitado a la epidermis y por tanto de 0 mm de grosor.
- Melanoma fino: melanoma de Breslow ≤ 1 mm.
- Melanoma de grosor intermedio: melanoma de Breslow comprendido entre 1-4 mm.
- Melanoma grueso: Melanoma de Breslow >4 mm.

El incremento del grosor tumoral se traduce en un aumento del riesgo para las metástasis ganglionares y en una disminución de la supervivencia. En la última modificación del sistema de estadificación de la AJCC se recomienda redondear el índice de Breslow a un solo decimal(7). Así, por ejemplo, en los melanomas que miden

entre 0.75-0.84 mm de grosor se recomienda redondear a 0.8 mm.

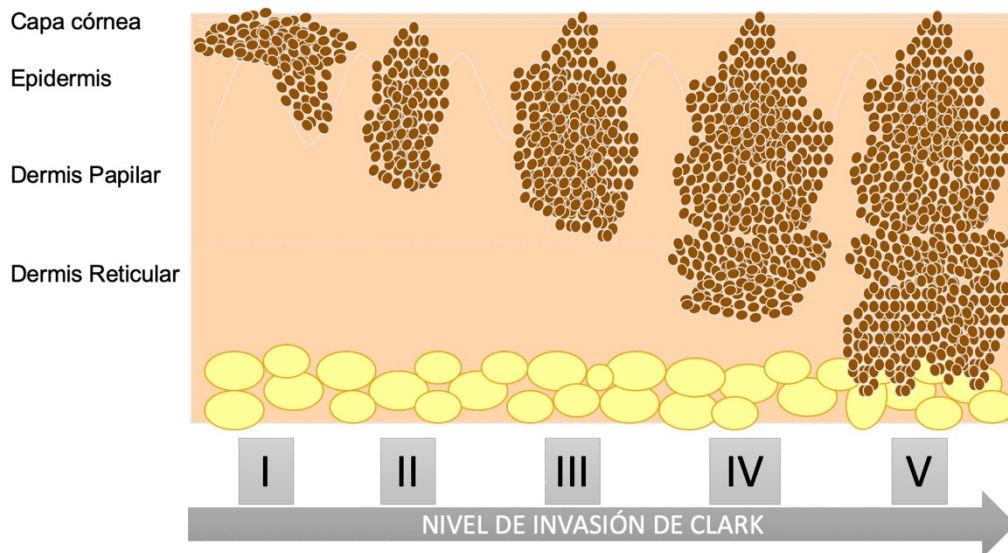
2.2 Nivel de invasión de Clark

El nivel de invasión de Clark es otra escala de medición de la invasión vertical del melanoma. Fue introducido por Wallace H. Clark Junior en 1969(12). El nivel de invasión tiene una correlación inversa con la supervivencia en el melanoma. Sin embargo ésta es menos constante que el índice de Breslow(13). Éste hecho, junto con la mala reproductibilidad entre patólogos provocó en 2009 su retirada del sistema de estadificación la AJCC(14).

En función de la profundidad alcanzada por el melanoma el nivel de invasión de Clark se dividirá en (Figura 2):

- Nivel de Clark I: el melanoma está limitado en la epidermis. Equivale a un melanoma *in situ* (Breslow de 0 mm)
- Nivel de Clark II: el melanoma alcanza la dermis papilar.
- Nivel de Clark III: el melanoma alcanza la unión entre la dermis papilar y reticular, pero no invade la dermis reticular.
- Nivel de Clark IV: el melanoma alcanza la dermis reticular.
- Nivel de Clark V: el melanoma infiltra el tejido celular subcutáneo.

FIGURA 2: El nivel de invasión de Clark viene determinado por el estrato histológico que alcanza el melanoma



2.3 Ulceración

La presencia de ulceración en un melanoma se relaciona con un comportamiento clínico más agresivo y una peor supervivencia. La ulceración se define como la ausencia del espesor total de una epidermis intacta sobre cualquier porción del tumor primario con una reacción del huésped asociada (caracterizada por un exudado inflamatorio fibrinoso y agudo) en el examen microscópico(15). Si no hay reacción del huésped, probablemente esta ulceración será artificial o traumática y no debe considerarse el melanoma como ulcerado(7). En la actualidad la presencia de ulceración es detrás del grosor tumoral el factor pronóstico más importante en el melanoma localizado. La incidencia de ulceración en un melanoma se relaciona con el grosor tumoral de forma que ésta es mucho más frecuente en melanomas gruesos que en melanomas finos. En el sistema de estadificación de la AJCC la presencia de ulceración se asocia a un pronóstico similar al de un melanoma no-ulcerado con un rango de grosor inmediatamente superior(7). Parece ser que no sólo la presencia de

ulceración sino también la extensión de ésta podría tener implicación pronóstica en el melanoma(16).

2.4 Índice mitótico

El índice mitótico se define como el número de mitosis por milímetro cuadrado en la porción invasiva del tumor utilizando el método de "hot spot". Este consiste en empezar a contar las mitosis en el punto de la dermis donde éstas son más frecuentes y continuar en los campos adyacentes no superpuestos hasta abarcar un mm^2 (17).

El índice mitótico fue introducido en el año 2009 en la séptima edición del sistema de estadificación de la AJCC para subclasificar los melanomas T1(18). Sin embargo, este criterio ha sido abandonado en la octava edición(7). A pesar de no utilizarse para la estadificación el índice mitótico se correlaciona de forma inversa con la supervivencia específica por melanoma (SEM) en melanomas de cualquier grosor y debe recogerse en los informes histológicos.

2.5 Edad

Los pacientes de más edad suelen presentar melanomas de peor pronóstico, como se pudo corroborar en el estudio de Weiss y colaboradores que evaluaron el pronóstico de los melanomas de los pacientes de más de 75 años en tres cohortes distintas, entre ellas la del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) con más de 300.000 pacientes(19). Esto en parte se debe a la mayor frecuencia, en los melanomas de los pacientes ancianos, de otros factores de mal pronóstico del melanoma como un mayor grosor, la ulceración, el género masculino o un alto índice de crecimiento. No obstante la edad actúa también como un factor pronóstico independiente de forma que los melanomas en personas mayores suelen tener comportamientos más agresivos(20). El deterioro del sistema inmunitario que se produce con el envejecimiento podría explicar este fenómeno(21). Por el contrario, el

riesgo de diseminación linfática y por tanto de afectación del ganglio centinela (GC) es menor en los pacientes de más edad(22).

2.6 Género

El género femenino tiene un mejor pronóstico en el melanoma. Se ha atribuido, en parte, a la coexistencia con otros factores pronósticos como una mayor proporción de melanomas localizados en extremidades inferiores, menor frecuencia de melanomas ulcerados y melanomas de menor grosor. Sin embargo, los análisis multivariantes de factores pronósticos demuestran también que de forma independiente existe una ligera ventaja en la supervivencia en las mujeres(23). En un primer momento se especuló en una posible relación estrógeno-dependiente del melanoma como explicación de este fenómeno, pero en la actualidad esta hipótesis ha sido descartada(24). De hecho la ventaja en la supervivencia del género femenino se puede verse también en otras neoplasias como el cáncer de pulmón y de colon(25).

2.7 Localización

La localización del tumor primario es un factor pronóstico independiente para la supervivencia(14,26). Los pacientes con melanomas ubicados en las extremidades, salvo la localización en manos y pies, han demostrado tener una mayor supervivencia que la de los de localización axial. Existe el concepto clásico de las denominadas áreas BANS (espalda [back], cara posterior del brazo [arm], cara posterior del cuello [neck], cuero cabelludo [scalp]) como áreas que conllevan un peor pronóstico (27).

Una explicación del peor pronóstico que tienen los pacientes con melanomas ubicados en el tronco con respecto a las extremidades puede deberse a las diferencias en los patrones de diseminación tumoral. En algunos trabajos la localización axial se relaciona con una mayor tendencia a la diseminación hematológica, es decir al

desarrollo de metástasis a distancia, frente a la diseminación ganglionar más propia de melanomas de localizaciones en extremidades(28,29).

2.8 Regresión

La regresión es la desaparición o retirada de una parte del tumor para ser reemplazado progresivamente por fibrosis con presencia de melanófagos y grados variables de inflamación y neovascularización (30). Aunque su presencia es frecuente [hasta el 20% de los melanomas primarios la presentan(31)], tanto su propia definición como su valor pronóstico es controvertido y ha ido variando a lo largo del tiempo. La regresión en el melanoma se había considerado, clásicamente, un factor de mal pronóstico que podía infraestimar el grosor tumoral inicial(32). Sin embargo, estudios más recientes, incluyendo un meta-análisis, abogan por considerarla como un marcador de buen pronóstico en el melanoma(33,34). Se presupone que la regresión en el melanoma se debe a una respuesta inmunológica del huésped frente al tumor primario, y ésta probablemente refleja una respuesta inmunológica activa considerada como favorable(35).

2.9 Infiltración linfocitaria tumoral

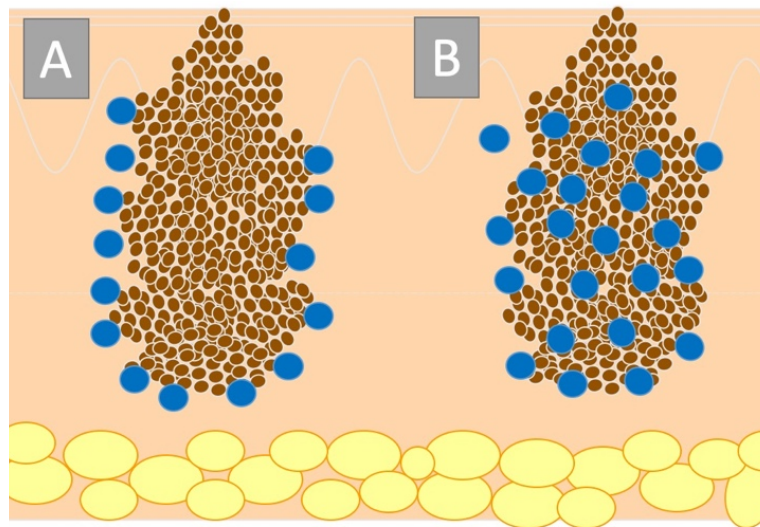
La infiltración linfocitaria del tumor también representa una respuesta del huésped frente al tumor y se considera un factor de buen pronóstico en el melanoma. Se puede observar sobretodo en melanomas delgados mientras que en tumores gruesos es menos frecuente. A pesar de esto, su valor pronóstico es independiente del índice de Breslow(36).

Habitualmente la gradación de la infiltración linfocitaria tumoral es la siguiente:

- Ausente: No hay linfocitos o si los hay estos no infiltran el tumor.
- No abundante: Los linfocitos infiltran el tumor pero de forma solo focal o de forma parcial la base de la parte invasiva de este.

- Abundante: Los linfocitos infiltran la totalidad de la base del tumor invasivo (Figura 3A) o muestran una penetración difusa del tumor invasivo (Figura 3B).

FIGURA 3: Infiltración linfocitaria tumoral abundante. 3A: Los linfocitos infiltran toda la base del tumor invasivo. 3B: los linfocitos muestran una penetración difusa del tumor invasivo.



Con la aparición de la inmunoterapia la infiltración linfocitaria tumoral ha vuelto a ganar protagonismo. Algunos trabajos sugieren que la infiltración abundante sería un marcador que predeciría una buena respuesta a la inmunoterapia(37).

2.10 Satelitosis microscópica (microsatélites)

El término satelitosis microscópica fue empleado por primera vez en 1981 por Day y colaboradores(38). Referían que en el tumor primario, la existencia de nidos tumorales aislados de diámetro mayor de 0.05 mm y separados del resto del tumor, como mínimo por 0,3 mm de colágeno o grasa, se asociaba con un claro empeoramiento de la supervivencia. Sabemos que la presencia de microsatelitosis se relaciona con un

aumento claro de las recaídas locoregionales(39), un aumento del riesgo de afectación del GC(40) y una disminución de la supervivencia(41).

En el actual sistema de estadificación de la AJCC (AJCC 8th) la presencia de microsateletosis se equipara a la presencia de sateletosis macroscópicas y/o metástasis en transito y se valora dentro de la categoría N(7). Esto se debe a que la presencia de microsateletosis es considerado un marcador precoz de diseminación linfática del melanoma. A su vez, ya no es necesario que el nido tumoral tenga un tamaño mínimo de 0.05 mm y solo se exige que debe estar separado claramente del tumor primario.

2.11 Linfangiogénesis tumoral

Llamamos linfangiogénesis a la formación de nuevos vasos linfáticos a partir de los vasos preexistentes(42). Existe evidencia científica sobre la importancia de la linfangiogénesis en la progresión y diseminación de los tumores malignos en general y del melanoma en particular. Los primeros factores que se han descrito como responsables del proceso de linfangiogénesis han sido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-C y -D, y su receptor VEGF-receptor (VEGFR).

La linfangiogénesis en el melanoma se ha relacionado con una mayor incidencia de metástasis en el GC(43,44) y con una menor supervivencia(45).

2.12 Invasión vascular

En el melanoma se considera que existe invasión vascular cuando se observan inequívocamente células de melanoma en la luz vascular. La frecuencia de invasión vascular aumenta con el incremento del grosor del melanoma(46). La invasión vascular es un factor pronóstico independiente que se relaciona con la aparición de metástasis y con una disminución de la supervivencia (47).

No debe confundirse la invasión vascular con el angiotropismo. El angiotropismo es la migración de las células del melanoma a través de la superficie externa de los vasos sanguíneos (de forma similar a lo que puede suceder con los nervios o los anejos). El angiotropismo, que es más frecuente que la propia invasión vascular(48), se ha propuesto como un mecanismo alternativo para la aparición de metástasis. La presencia de angiotropismo se ha relacionado tanto con una mayor frecuencia de recidivas locales y de metástasis en tránsito(49), como con la aparición de progresión y metástasis a distancia(50).

2.13 Neurotropismo

Se denomina neurotropismo a la propensión de algunos melanomas a la extensión a través del perineuro, o incluso el endoneuro, de los nervios periféricos. Aunque es un hallazgo característico del melanoma desmoplásico también puede verse en melanomas no desmoplásicos. La implicación pronóstica del neurotropismo es actualmente controvertida. Si bien inicialmente su presencia se había relacionado con una mayor frecuencia de recidivas locales(51), éstas podían deberse a una cirugía con márgenes inadecuados. Estudios recientes no han confirmado que el neurotropismo tenga implicaciones en el pronóstico del melanoma(52).

2.14 Fase de crecimiento

El melanoma presenta dos fases de crecimiento la fase radial y la vertical. En la fase de crecimiento radial el melanoma se extiende en superficie y por tanto sólo muestra un componente intraepidérmico, o bien células aisladas o tecas de pequeño tamaño sin actividad mitótica en la dermis papilar. La fase de crecimiento vertical, por el contrario, muestra la presencia de mitosis o de nidos de células de mayor tamaño que en la epidermis(53). Clínicamente la aparición de la fase de crecimiento vertical suele implicar la aparición de un nódulo o placa encima de una lesión plana.

Clark y colaboradores sugirieron por primera vez que aquellos melanomas que estaban en fase de crecimiento vertical presentaban un peor pronóstico, debido a un incremento de su potencial metastásico, mientras que éste era inexistente en aquellos melanomas en fase de crecimiento radial(26). Sin embargo, estudios de supervivencia multivariantes posteriores no han demostrado que la fase de crecimiento vertical sea un factor pronóstico independiente(54). La presencia de crecimiento vertical, incluso en un melanoma fino, si que podría ser un marcador de riesgo para la diseminación del tumor en el GC(55).

2.15 Atipia celular

La relevancia de la atipia celular como factor pronóstico del melanoma ha sido muy poco estudiada. Larsen y colaboradores revisaron 669 pacientes con melanoma y encontraron que aquellos pacientes con una marcada atipia celular en el tumor primario presentaban una supervivencia del 40% a los 10 años, comparada con el 60% para los melanomas con una atipia moderada y del 80% para el grupo con una atipia ligera(56).

2.16 Tipo celular

El melanoma puede presentar una amplia variedad celular. Tampoco existen estudios que hayan relacionado el tipo celular con el pronóstico del melanoma. Sin embargo, se considera el tipo celular epiteliode como el más propenso a dar metástasis, mientras que el tipo celular fusiforme tendría un mejor pronóstico.

2.17 Asociación con un nevus melanocítico previo

La presencia de un nevus en el estudio histológico de un melanoma ocurre en el 29.8% de los casos aproximadamente(57). El melanoma asociado a nevus se presenta en una edad más joven, generalmente en el tronco y se asocia a

características histológicas de mejor pronóstico como un índice de Breslow más bajo o menor frecuencia de ulceración.

El desarrollo de un primer melanoma sobre nevus debe tener sobretodo impacto en el seguimiento estrecho de todas las lesiones melanocíticas del paciente ya que se aumenta el riesgo hasta 9 veces de desarrollar un segundo melanoma sobre un nevus previo(58).

2.18 Índice de crecimiento del melanoma

El índice de crecimiento del melanoma hace referencia a la velocidad con la que está creciendo un melanoma. Fue propuesto por Grob y colaboradores en 2002(59). Se obtiene del cociente entre el índice de Breslow (expresado en mm) y el tiempo de evolución (expresado en meses) que los pacientes referían tener la lesión en los casos de novo, o bien el tiempo de evolución desde que se notaban cambios sobre una lesión melanocítica previa (midiendo este índice en milímetros por mes). Los melanomas de rápido crecimiento (mayor de 0,49 mm/mes) se relacionan con características histológicas de mayor agresividad como el melanoma nodular (MN), un mayor grosor, un mayor índice mitótico, la presencia de ulceración así como una frecuencia de afectación del GC superior. Desde un punto de vista fenotípico se correspondían con pacientes de una edad más elevada y de sexo masculino(60–62). La velocidad de crecimiento elevada no sólo se relaciona con otros factores de mal pronóstico en el melanoma, sino que ya es por si misma un factor pronóstico independiente(60).

2.19 Tipo anatomo-clínico

En 1969, Wallace Clark publicó el trabajo que sentaría las bases de la clasificación histogenética del melanoma(12). Clark describió tres subtipos de melanoma [lentigo maligno melanoma (LMM), melanoma de extensión superficial (MES) y melanoma nodular (MN)]. Posteriormente se añadiría una cuarta variante, el melanoma

lentiginoso acral (MLA) (63). Estos subtipos pueden clasificarse en función de la presencia o no de fase previa de crecimiento radial (en el MN la fase de crecimiento vertical se presenta de inicio junta a la fase de crecimiento radial), y en caso de tenerla se diferencian en función del componente intraepidérmico. Este puede ser pagetoide (MES) o lentiginoso (MLM y MLA).

En parte, variables clínicas como la localización del tumor o la edad del paciente tienen influencia en la clasificación histogenética de Clark, por lo que a menudo se emplea el término “clasificación anatomo-clínica” para referirse a ella(64).

La clasificación anatomo-clínica del melanoma tiene sin embargo importantes carencias que han influido en que progresivamente se este perdiendo su utilización(65). De entrada, en ocasiones, es difícil clasificar histológicamente los melanomas ya que existe cierto solapamiento entre los hallazgos histopatológicos de cada tipo. Además la clasificación anatomo-clínica no tiene ningún impacto en el pronóstico más allá de la propia localización anatómica del tumor primario. Tampoco tiene ningún impacto en el manejo del melanoma, como sí que la puede tener la nueva clasificación genómica del melanoma que se basa en los perfiles de mutaciones somáticas que estos presentan(66).

FIGURA 4: Imagen clínica de los cuatro principales subtipos anatomo-clínicos de melanoma. 4A: LMM; 4B MES; 4C MN; 4D MLA.

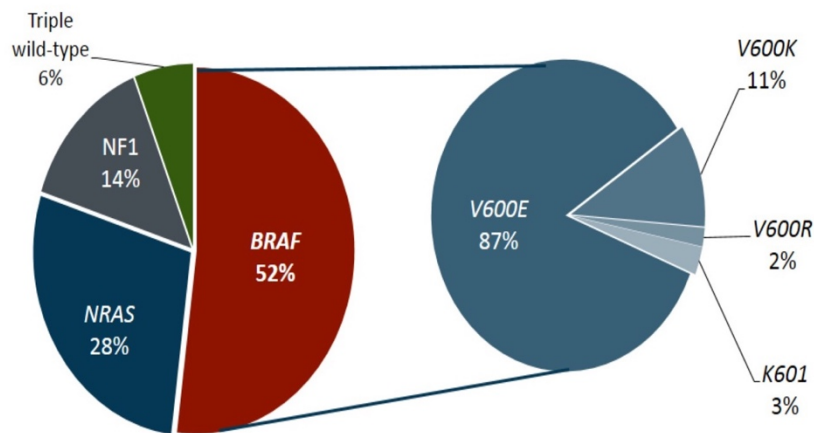


A parte de los cuatro subtipos clásicos de melanoma existen otras variantes menos frecuentes de melanoma. De entre ellos cabe destacar el melanoma desmoplásico constituido por células fusiformes en un estroma fibrótico. El melanoma desmoplásico suele diagnosticarse con un grosor superior al del resto de melanomas; sin embargo, la implicación que esto tiene en la supervivencia es contradictoria pues mientras que en algunos estudios se concluye que los pacientes con estos melanomas muestran una supervivencia bastante mayor que los melanomas convencionales de grosor equiparable(67), en otros se ha demostrado que cuando se ajustan por el grosor tumoral la supervivencia es similar(68). Lo que sí que parece contrastado es una menor tendencia a la diseminación locoregional de este subtipo de melanoma. Esto hace discutible la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en este subtipo de melanoma(69). Otras variantes histológicas de melanoma son el melanoma tipo animal, el melanoma nevoide, el melanoma spitzoide, el melanoma angiotrópico o el nevus azul maligno(70).

2.20 Clasificación genómica del melanoma

Como ha sido comentado recientemente se ha propuesto una nueva clasificación del melanoma, la llamada clasificación genómica(66). Esta se basa en la mutación somática más frecuente en cada grupo de melanoma: melanomas con mutación de BRAF, melanomas con mutación de RAS, melanomas con mutación de NF1, y los melanomas triple negativos (ausencia de las tres mutaciones anteriores). BRAF es una cinasa que forma parte de la vía de señalización intracelular de la MAP-cinasa. La mutación más frecuente de BRAF es la mutación V600E, consistente en la sustitución de una valina por un ácido glutámico, seguida de la V600K.

FIGURA 5: Perfil mutacional del melanoma y frecuencia de cada subtipo genómico de melanoma(66)



Los melanomas con mutación de BRAF son los que han sido mejor caracterizados pues esta fue la primera mutación en describirse(71). Se suelen corresponder con melanomas de pacientes más jóvenes y localizados en áreas sin daño solar crónico(72,73). Los melanomas con mutaciones BRAF mostraron características histológicas distintas que consisten en aumento de la migración y coalescencia de las células en capas altas de la epidermis (crecimiento pagetoide), engrosamiento de la

epidermis y delimitación neta de la piel circundante. Asimismo, las células de estos melanomas son más grandes, más redondeadas y pigmentadas(72). Se ha demostrado que la mutación del BRAF confiere un pronóstico peor al melanoma(74), sin embargo existe un tratamiento específico para este grupo de melanomas que consiste en la terapia diana con la combinación de inhibidores de BRAF y de MEK (vemurafenib-cobimetinib, dabrafenib-trametinib, encorafenib-binimetinib).

3. Estadificación TNM AJCC

El estadio es la fase o etapa evolutiva en la que se encuentra el cáncer. Es fundamental conocer el estadio para establecer el pronóstico y los tratamientos más adecuados a realizar en cada situación. A la vez proporciona un lenguaje común, hecho esencial para la consistencia de la investigación clínica. El sistema de estadificación que se emplea es el de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) cuya última versión de 2018(7) fue publicada en la octava edición del Manual de estadificación de tumores de AJCC y sustituyó a la versión previa del 2009(18). La base de datos que utiliza está centralizada en el MD Anderson de Texas e incluye más de 46000 pacientes, sólo desde el año 1998 coincidiendo con el inicio de la recogida prospectiva de datos en la era de la BSGC.

El sistema de estadificación de la AJCC se basa en el estudio de las características del tumor primario (T), la enfermedad locoregional (N) y las metástasis a distancia (M) (tablas 1-4).

Tabla 1. Definición del tumor primario (T) según la octava edición de la estadificación del melanoma de la AJCC.

Categoría T	Grosor	Ulceración
Tx (grosor no valorable)	No aplicable	No aplicable
T0 (no evidencia de tumor primario)	No aplicable	No aplicable
Tis (in situ)	No aplicable	No aplicable
T1	≤ 1.0 mm	Desconocida/ no especificada
T1a	<0.8 mm	Sin ulceración
T1b	<0.8 mm 0.8 – 1.0 mm	Con ulceración Con o sin ulceración
T2	>1.0 – 2.0 mm	Desconocida/ no especificada
T2a	>1.0 – 2.0 mm	Sin ulceración
T2b	>1.0 – 2.0 mm	Con ulceración
T3	>2.0 – 4.0 mm	Desconocida/ no especificada
T3a	>2.0 – 4.0 mm	Sin ulceración
T3b	>2.0 – 4.0 mm	Con ulceración
T4	> 4.0 mm	Desconocida/ no especificada
T4a	> 4.0 mm	Sin ulceración
T4b	> 4.0 mm	Con ulceración

Tabla 2. Definición de la enfermedad ganglionar (N) según la octava edición de la estadificación del melanoma de la AJCC.

Categoría N	Numero de ganglios afectados	Presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito
Nx	Afectación ganglionar no valorada o ganglios extirpados con anterioridad	No
No	Sin ganglios afectados	No
N1	Un ganglio afecto o presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito sin ganglios afectados	
N1a	Un ganglio clínicamente oculto (detectado por la BSGC)	No
N1b	Un ganglio detectado clínicamente	No
N1c	Sin ganglios afectados	Si
N2	2-3 ganglios afectados o un solo ganglio afecto con presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito	
N2a	2-3 ganglios clínicamente ocultos	No
N2b	2-3 ganglios; como mínimo uno detectado clínicamente	No
N2c	Un ganglio afecto	Si
N3	≥ 4 ganglios afectados, o ≥ 2 ganglios afectados con presencia de microsateletosis, sateletosis o metástasis en transito, o presencia de mazacote adenopático	
N3a	≥ 4 ganglios clínicamente ocultos	No
N3b	≥ 4 ganglios; como mínimo uno detectado clínicamente Presencia de mazacote adenopático	No
N3c	≥ 2 ganglios Presencia de mazacote adenopático	Si

Tabla 3. Definición de la enfermedad a distancia (M) según la octava edición de la estadificación del melanoma de la AJCC.

Categoría M	Localización anatómica	Nivel LDH
M0	Sin metástasis a distancia	No aplicable
M1	Presencia de metástasis a distancia	
M1a	Metástasis a piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos no regionales	No determinada
M1a (0)		Normal
M1a (1)		Elevada
M1b	Metástasis pulmonares con o sin metástasis en localizaciones M1a	No determinada
M1b (0)		Normal
M1b (1)		Elevada
M1c	Metástasis a otras localizaciones excepto sistema nervioso central (SNC) con o sin metástasis en M1a o M1b	No determinada
M1c (0)		Normal
M1c (1)		Elevada
M1d	Metástasis a SNC con o sin metástasis en otras localizaciones	No determinada
M1d (0)		Normal
M1d (1)		Elevada

Tabla 4. Grupos pronósticos según la octava edición de la estadificación del melanoma de la AJCC.

SI T es...	Y N es...	Y M es...	Estadio patológico
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a/b - T2a	N1a o N2a	M0	IIIA
T1a/b - T2a	N1b, N1c o N2b	M0	IIIB
T2b, T3a	N1a o N2b	M0	IIIB
T1a – T3a	N2c o N3	M0	IIIC
T3b/T4a	≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Las principales diferencias de la octava edición de la AJCC respecto a la edición precedente son:

- a) El grosor del melanoma se deja de medir aproximando a 0,01 mm, especialmente para tumores de grosor superior a 1 mm. Se registra el grosor redondeando a 0,1 mm.
- b) El índice mitótico se excluye como criterio para diferenciar el pronóstico de los melanomas de ≤ 1.0 mm.
- c) En los tumores T1 no ulcerados, el corte de 0.8 mm se emplea para diferenciar los tumores T1a de T1b.

- d) El término “metástasis microscópica ganglionar” se denomina ahora “metástasis clínicamente oculta”.
- e) El término “metástasis macroscópica ganglionar” se denomina ahora “metástasis clínicamente detectada”.
- f) La presencia de microsateletosis, sateletosis clínica y metástasis en tránsito pasa a ubicarse en las categorías N1c, N2c y N3c.
- g) Se crea una nueva categoría de M1, la M1d para referirse a las metástasis en el sistema nervioso central.

4. Evaluación y manejo de la enfermedad ganglionar

4.1 Linfadenectomía electiva

Durante años el abordaje de la posible enfermedad a distancia en el melanoma, como en otros cánceres, ha seguido el modelo halstediano de la diseminación tumoral(75). Se suponía que el tumor primario podía metastatizar en el ganglio linfático locoregional y desde éste se producía la enfermedad a distancia. Siguiendo esta lógica, se pensaba que el tratamiento precoz de la enfermedad regional podría prevenir la futura diseminación a distancia.

Este fue el motivo por el cual el manejo de la posible enfermedad ganglionar del melanoma se basó durante años en la linfadenectomía electiva (LE), es decir en el vaciamiento ganglionar profiláctico del área de drenaje teórico del melanoma. Esta actitud, propuesta por Snow en 1892 (76) fue defendida por algunos cirujanos oncológicos durante un siglo. Sin embargo ninguno de los tres ensayos clínicos randomizados que se realizaron durante la década de los 80 para validar esta actitud terapéutica consiguió demostrar un aumento de la supervivencia en los pacientes sometidos a este procedimiento(77–79). Tampoco lo demostró un posterior meta-análisis de estos trabajos(80).

La LE permitía detectar metástasis ganglionares clínicamente ocultas en aproximadamente el 20% de los casos. Esto implicaba, por tanto, un sobretratamiento del 80% restante de pacientes que eran sometidos a este procedimiento sin presentar afectación ganglionar en el estudio histológico. Además, otro de los problemas de la técnica es la gran morbilidad que ocasiona a los pacientes sometidos a ella, con un importante riesgo de linfedema secundario a la cirugía.

4.2 La biopsia selectiva del ganglio centinela

En el año 1992 Donald Morton y colaboradores propusieron adaptar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) para la evaluación de la posible enfermedad ganglionar locoregional de los pacientes con melanoma(81). La técnica había sido descrita inicialmente por Cabanas para carcinomas epidermoides de pene(82).

El grupo de Morton proponía una nueva técnica que permitía la identificación intraoperatoria del GC en pacientes con melanoma usando exclusivamente la tinta azul como marcador, y definieron el GC como todo ganglio que recibía directamente el drenaje linfático del área donde asentaba el tumor (81). Al mismo tiempo, demostraron que el GC era el ganglio que albergaba las metástasis con mayor probabilidad y que su exéresis y su estudio intraoperatorio permitía identificar correctamente estas micrometástasis. De esta forma, seleccionaban a aquellos pacientes (los que presentaban micrometástasis en el GC) a los que se les debía realizar una disección ganglionar completa. A esta linfadenectomía completa después de una BSGC positiva se le llamó linfadenectomía selectiva (LS). Siguiendo esta técnica, los autores identificaron con éxito el GC en 194 de 237 territorios de drenaje linfáticos (81,8 %) y detectaron micrometástasis en 40 de ellos (20,6 %).

Posteriormente varios trabajos corroboraron que el estado histológico del GC refleja el estado del resto de los ganglios del mismo territorio ganglionar(83,84). Estos estudios incluyeron la práctica de la BSGC junto con la disección ganglionar completa

inmediata en todos los casos, de manera que todos los ganglios del territorio se examinaban. Las diferentes series de pacientes así analizados mostraron unos resultados que coincidían con el trabajo de Morton, identificando alrededor de un 20 % de pacientes con metástasis ocultas (GC positivo). La gran mayoría de ellas se encontraban limitadas en los ganglios identificados como GC, estableciendo una tasa de fallos de la técnica [GC negativo para metástasis pero alguno de los ganglios no-centinela positivos(GNC)] del 1-2 %(83–85).

4.3 Mapeo linfático y detección intraoperatoria del ganglio centinela

Morton describió la técnica de la BSGC utilizando sólo tinta azul para identificar el trayecto aferente directo hasta el territorio ganglionar regional. Sin embargo, pronto se observó que el mapeo preoperatorio era más preciso cuando la tinta azul se combinaba con la linfogammagrafía preoperatoria y con el uso intraoperatorio de una sonda detectora de rayos gamma(86). La implantación de la linfogammagrafía también supuso el descubrimiento de la posible existencia de múltiples GC por territorio ganglionar, de GC aberrantes (fuera de los territorios linfáticos convencionales) o de GC en tránsito (en territorios intermedios como, por ejemplo, de localización poplíteo o cubital).

Con la combinación de la inyección preoperatoria de un coloide marcado con tecnecio-99m (99mTc) y la inyección intraoperatoria de colorante azul, la mayoría de los autores reportan unas tasas de identificación del GC excelentes (en torno al 98-100%), lo que significaría que, en prácticamente todos los pacientes, se ha identificado como mínimo un GC. Actualmente se acepta considerar como GC a aquellos que muestren una radiactividad ex vivo superior al 10% de la radiactividad del ganglio que más capte(87).

4.4 Preparación histológica del ganglio centinela

Se han descrito múltiples, y muy distintos, protocolos de preparación histológica del GC. En el año 2003 la “The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) propuso su propio protocolo de evaluación(88), que pasó a ser ampliamente utilizado, y del que recientemente se ha publicado una actualización(89). Se resume el protocolo en la tabla adjunta.

Tabla 5. Protocolo de manipulación del ganglio centinela de la EORTC (revisión 2019) (89).

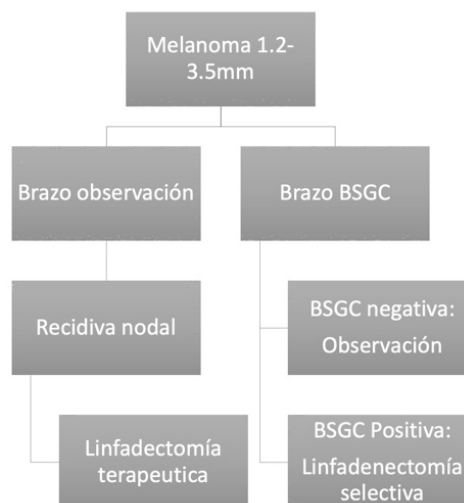
Protocolo de manipulación del ganglio centinela de la EORTC (revisión 2019)
Cortar el ganglio linfático por su eje mayor
Colocar las dos caras del corte boca abajo en un casete
Establecer la distancia entre los cortes en función del tamaño del ganglio
En cada punto de corte se harán dos secciones, excepto en el punto de corte 2 donde se harán 3 secciones extra
En cada punto de corte una sección se utilizará para inmunohistoquímica con S100
En el punto de corte 2 una sección se utilizará para tinción con hematoxilina-eosina
De cada punto de corte se conservará una sección sin teñir (excepto del punto de corte 2 donde habrá tres secciones) que se utilizarán si fuera necesario
El grosor de cada corte será de 3 µm

4.5 El MSLT-I

En 1994, dos años después de la descripción de la técnica, se inicio el reclutamiento de pacientes para el ensayo clínico *melanoma selective lymphadenectomy trial-I* (MSLT-I)(90). Este ensayo clínico randomizaba a los pacientes con melanoma cutáneo de entre 1.2-3.5 mm de grosor a completar el tratamiento mediante únicamente ampliación de márgenes (grupo observación) o acompañada de la BSGC (grupo BSGC) (Figura 7). En los pacientes que presentaban una BSGC positiva se completaba el tratamiento con la LS de forma inmediata. Los pacientes del grupo

observación que presentaban adenopatías palpables durante el seguimiento eran tratados con la linfadenectomía terapéutica (LT). El objetivo principal del estudio era demostrar una mejoría de la supervivencia específica de melanoma (SEM) en el brazo de la BSGC.

Figura 7: Diseño del ensayo clínico MSLT-1



Los resultados finales de ensayo fueron publicados en 2014 y no se pudo demostrar un aumento de la supervivencia en los pacientes sometidos a la BSGC(91). La supervivencia específica de melanoma a los 10 años fue del $81.4 \pm 1.5\%$ en el grupo de la BSGC y del $78.3 \pm 2.0\%$ en el grupo observación ($p = 0.18$).

Los autores, sin embargo, realizaron un análisis post-hoc donde sí que encontraron un aumento de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con BSGC positiva tratados con LS respecto a los pacientes que desarrollaban enfermedad ganglionar en el grupo observación. La SEM a los 5 años era del 72.3% en los pacientes con BSGC positiva frente al 52.4% en los pacientes del grupo observación que presentaban progresión ganglionar ($p = 0.004$) (90). Este análisis fue muy criticado tanto por no estar previsto en el diseño inicial del ensayo, así como por no tener en cuenta ni los falsos positivos o negativos de la técnica(92,93).

El manejo del melanoma mediante la BSGC sí que demostró en el MSLT-I que aumentaba la supervivencia libre de enfermedad (SLE). A los 10 años esta era $71.3 \pm 1.8\%$ en el grupo de la BSGC frente al $64.7 \pm 2.3\%$ en el grupo observación ($p = 0.01$). También resultaba indudable tras el MSLT-I el impacto pronóstico que el resultado de la BSGC tiene en la supervivencia de los pacientes. En el grupo sometido a la BSGC, la SEM a los 10 años era del $62.1 \pm 4.8\%$ en el grupo con GC positivo frente al $85.1 \pm 1.5\%$ del grupo con GC negativo ($p < 0.001$).

4.6 Generalización del uso de la BSGC en melanoma

A pesar de no contar, en ese momento, con los resultados del MSLT-I durante la segunda mitad de los años 90 se extendió el manejo del melanoma de grosor intermedio con la BGSC. Las diferentes guías de práctica clínica del melanoma recomendaron su uso, y de hecho en el año 2001 la AJCC incorporó en su sexta edición la estadificación del melanoma mediante la BSGC(94).

Hoy en día se considera el estado de la BGSC como el factor pronóstico más importante en el melanoma y que la técnica de la BGC es la mejor herramienta para la estadificación ganglionar.

4.7 Factores pronósticos de afectación de ganglios no centinela

En los casos con una BSGC positiva se realizaba la LS del territorio ganglionar afecto. Sin embargo, sólo en el 7-33% de los casos se evidenciaban metástasis en los ganglios no centinelas(95). De nuevo se estaba produciendo un sobretratamiento de muchos pacientes, que eran sometidos a una LS y en los que no se evidenciaba enfermedad en los GNC.

Se estudiaron entonces que variables eran capaces de predecir aquellas LS donde no existirían otros ganglios afectos. La finalidad de estos trabajos era determinar en que casos podría ahorrarse la LS dado el bajo riesgo de afectación de los GNC (96). Entre los factores que determinan el riesgo de afectación de los GNC se encontraron algunos que dependían del tumor primario como el índice de Breslow(97,98) y otros que dependen de la carga tumoral en el GC. Entre estos último destacan:

4.7.1 Diámetro máximo de la metástasis del GC

Ranieri y colaboradores fueron los primeros en proponer el diámetro máximo de la metástasis en el GC como factor pronóstico en el melanoma(99). Sin embargo fue la clasificación de Rotterdam propuesta en 2006 por Alexander Van Akkooi la que se acabó generalizando(100). Esta clasificación define tres grupos pronósticos en función del diámetro máximo de la metástasis en el GC: <0.1 mm, 0.1-1.0 mm y >1.0 mm. En el trabajo original, los pacientes con metástasis de <0.1 mm de diámetro máximo no presentaban afectación de los GNC en la linfadenectomía y su supervivencia era del 100% a los 30 meses. Datos posteriores de esa misma cohorte con un seguimiento medio de 4.3 años mostraban una supervivencia del 91% casi idéntica que la cohorte de pacientes con GC negativo que era del 90% (101). En la actualización más extensa hasta la fecha de esta clasificación, que incluía pacientes procedentes de Europa y de Australia, los autores encuentran una SEM del 83% a los 5 años y una tasa de afectación de GNC del 12%(102). Por el contrario, la presencia de metástasis ganglionar mayor de 1 mm conllevaría una SEM en torno al 60% y una tasa de afectación del GNC del 26%.

4.7.2 Profundidad de penetración tumoral en el ganglio centinela

Starz y colaboradores propusieron la denominada Clasificación S basada en dos criterios, la cantidad de cortes seriados de 1 mm en los que se podía observar metástasis ganglionares y la profundidad máxima de la metástasis desde el margen

interno de la cápsula ganglionar(103). Posteriormente la clasificación se simplificó valorando sólo la profundidad de la metástasis(104). Quedó establecida como SIII (invasión en profundidad mayor de 1 mm), SII (0,3-1 mm), SI (<0,3 mm) y finalmente S0 (ausencia). Los pacientes SI presentaban una supervivencia cercana al 100% a los 5 años, con una tasa de afectación de GNC del 12%.

4.7.3 Localización de la metástasis en el GC

Otro parámetro que estratifica el riesgo de afectación de los GNC y de la supervivencia es la localización anatómica de la micrometástasis en el GC. Dewar y colaboradores, en 2004, clasificaron estas localizaciones en subcapsular, combinada, parenquimatosa, multifocal o extensa(105). De hecho la división más interesante es entre las micrometástasis subcapsulares frente al resto. Aunque en el trabajo inicial de Dewar la tasa de afectación de los GNC era del 0% en pacientes con metástasis subcapsulares, estudios posteriores sitúan la supervivencia a los 5 años en el 70-81% en este grupo con una tasa de afectación de GNC del 0-9%(102,106–108).

4.7.4 Combinación de factores

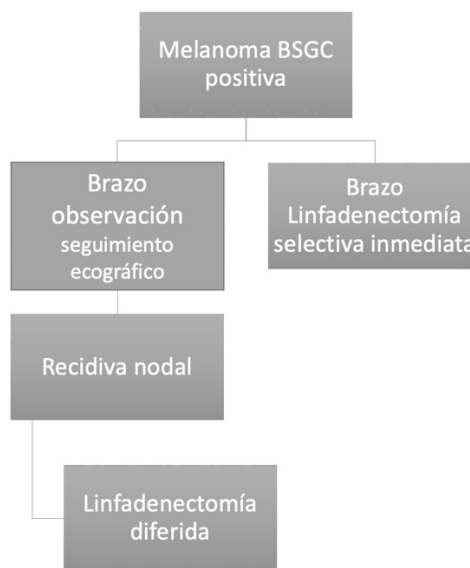
En el estudio más grande realizado sobre la carga tumoral en el GC Van der Ploeg y colaboradores demostraron que la combinación de la clasificación de Rotterdam y la localización de la micrometástasis aumentaba el poder predictivo(107). Así los pacientes en que la metástasis de mayor tamaño midiera <0.1 mm y se localizaba en la región subcapsular tenían una supervivencia a los 5 años del 95% y una tasa de afectación de los GNC del 2%.

4.8 El MSLT-II y el DeCOG-SLT

Dos ensayos clínicos han analizado la necesidad de la realización de la LS en los casos de melanoma con GC positivo. El MSLT-II es un ensayo internacional liderado por los mismos autores que el MSLT-I(109), el DeCOG-SLT es un ensayo del grupo

cooperativo de Dermato-oncología alemán(110). El diseño de ambos ensayos es similar y consistía en la aleatorización de los pacientes con melanoma y GC positivo a completar la LS de forma inmediata frente a la observación y linfadenectomía diferida una vez que el paciente desarrolla metástasis ganglionar identificada mediante exploración física o ecografía (figura 8).

Figura 8: Diseño del ensayo clínico MSLT-2



En ninguno de ambos estudios se evidenció un beneficio en la SEM para ninguno de los dos brazos. En el MSLT-II la SEM a los 3 años era del $86\pm 1.3\%$ en el grupo sometido a la LS inmediata y del $86\pm 1.2\%$ en el grupo observación ($p = 0.42$) con un seguimiento medio de 43 meses(109). Tampoco se observaron diferencias entre los brazos del ensayo al publicarse los resultados finales del DeCOG-SLT(111). La supervivencia libre de metástasis a distancia en los brazo LS era de 64.9% frente al 67.6% del brazo observación ($p = 0.87$), con un seguimiento medio de 72 meses.

Por otra parte, tanto el MSLT-II como el DeCOG-SLT confirmaron un mejor control regional de la enfermedad en los pacientes tratados con LS inmediata (del 77% vs. 92% a 3 años, $p < 0,001$ en MSLT-II). Sin embargo, esto se consigue a costa de una

morbilidad postoperatoria relevante superior, de forma significativa, en el grupo de pacientes tratados con disección inmediata (24,2% vs. 6,3% de linfedema en el MSLT-II)(109).

Recientemente un meta-análisis que incluye tanto los datos del MSLT-II y del DeCOG-SLT, junto con los datos procedentes de 13 estudios observacionales ha corroborado la ausencia de beneficio en la supervivencia para la linfadenectomía selectiva (112).

La publicación de los resultados del MSLT-II ha impactado de forma muy notoria en la práctica clínica, con el progresivo abandono de la disección ganglionar en los pacientes con micrometástasis del ganglio centinela. En los pacientes con baja carga tumoral en el GC es donde esta actitud estaría más respaldada ya que eran los pacientes mejor representados en los ensayos clínicos(113). La disección ganglionar quedaría reservada para aquellos pacientes que durante el seguimiento desarrollan metástasis ganglionar identificada mediante exploración física o pruebas de imagen. Además aquellos pacientes con carga tumoral superior a 1mm deben considerarse candidatos a tratamiento adyuvante con inmunoterapia o terapia dirigida debido al mayor riesgo de recaída regional y a distancia.

5. Las particularidades del melanoma grueso

Como ha sido comentado llamamos melanoma grueso a aquel melanoma de más de 4 mm de grosor. Dado que el índice de Breslow es el factor pronóstico más importante del tumor primario, el melanoma grueso cuenta con un pronóstico significativamente peor al de melanomas de grosor intermedio y fino. La actual 8ª edición del sistema de estadificación de la AJCC clasifica el melanoma grueso, en ausencia de afectación del ganglio centinela, como T4a (IIb) o T4b (IIc) en función de si están ulcerados o no, con una supervivencia a los 5 años de 90% y 82% respectivamente(7). Si existe afectación

ganglionar, que según la mayoría de series se observa hasta en el 35% de los casos de melanoma grueso, pasarían a clasificarse como estadio III con una supervivencia a los 5 años en torno al 69-77%. Según un reciente estudio el 16% de los casos de melanoma grueso cuenta con metástasis ocultas en el momento del diagnóstico con lo cual serían estadios IV(114), con una supervivencia significativamente peor.

5.1 Epidemiología del melanoma grueso

Las constantes campañas de prevención secundaria, así como al aumento del conocimiento por la población de la importancia de la enfermedad, han impactado en la epidemiología general del melanoma. Se ha conseguido un aumento de los diagnósticos de melanomas *in situ* y finos, así como una disminución del grosor medio de los melanomas en el momento de su diagnóstico(115,116). Sin embargo, esto no se ha acompañado de una disminución del número de diagnósticos de melanomas gruesos, que no sólo no ha disminuido si no que continua aumentando lentamente(117). Así, a modo de ejemplo, en el registro nacional de melanoma de la AEDV entre el periodo de 1998 y 2011 se observó que el 12% de los melanomas eran melanomas gruesos(6). Además se produjo un ligero aumento de los melanomas gruesos que pasaban del 11.5% de los melanomas en el periodo 1997-2001 al 13.1% en el quinquenio 2007-2011.

5.2 Características clínicas e histológicas

Varios estudios han señalado la relación del melanoma grueso con pacientes varones y de edad avanzada. (118–122). Por lo que respecta a las características del tumor primario de los melanomas gruesos, varios trabajos han señalado el predominio del tipo histológico nodular, un elevado índice mitótico (118,122,123) así como la rápida velocidad de crecimiento de estos (60).

5.3 Manejo clínico del melanoma grueso

El manejo clínico del melanoma grueso es similar al del resto de melanomas. Ante una lesión sospechosa se realizará una exéresis con márgenes mínimos para la confirmación histológica del tumor(124). La principal diferencia en el manejo se debe a un mayor riesgo de metástasis sistémicas que obliga a descartarlas antes de abordar la enfermedad ganglionar. Con este fin se suele recomendar la realización de una TAC toraco-abdominal o PET-TC, una resonancia magnética cerebral y una analítica general con marcadores tumorales(114). Sólo si no existe enfermedad a distancia se valoraría la existencia de enfermedad ganglionar mediante la BSGC.

HIPÓTESIS

Se plantean las siguientes hipótesis de trabajo que serán desarrolladas en los correspondientes artículos publicados:

1. *La realización de la BSGC podría aumentar la supervivencia de los pacientes con melanoma grueso.*

Como hemos comentado, el valor terapéutico de la BSGC ha sido objeto de largos debates. En el único estudio randomizado hasta la fecha, el MSTL-I(91), centrado en melanoma de grosor intermedio, los autores publicaron un beneficio para la SLE pero no de la SG. Los pacientes con melanoma grueso han sido menos estudiados.

2. *El resultado de la BSGC es un marcador pronóstico en los pacientes con melanoma grueso.*

El valor pronóstico del resultado de la BSGC en pacientes con melanoma de grosor intermedio ha sido ampliamente demostrada. Algunos trabajos observacionales sugieren que en pacientes con melanoma grueso se conserva ésta utilidad.

3. *Distintas variables clínicas e histológicas determinan diferente riesgo de afectación del ganglio centinela en los pacientes con melanoma grueso.*

Un riesgo de afectación del GC del 5% es habitualmente reconocido como el umbral para la indicación de la BSGC. En casos de melanoma grueso, con tasas de afectación ganglionar alrededor del 35%, este valor se supera claramente. Sin embargo, los melanomas gruesos muestran un comportamiento biológico muy heterogéneo, y es posible que existan distintas

variables clínicas e histológicas que confieran un riesgo variable de afectación del GC.

4. *La realización de la linfadenectomía selectiva después de una BSGC positiva en los pacientes con melanoma grueso no tiene impacto en la supervivencia.*

Los hallazgos recientes de los ensayos MSLT-II (109) y DeCOG-SLT (111) han demostrado que la LS tras una BSGC positiva no aumenta la SEM en comparación con el seguimiento intensivo con ecografía ganglionar. Ambos ensayos incluyeron casos de melanoma grueso, pero no estaban específicamente diseñados para valorar estos casos de tan alto riesgo y, por lo tanto, es posible que los resultados del ensayo no puedan aplicarse directamente a estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar si la realización de la BSGC en pacientes con melanoma grueso tiene valor terapéutico.
 - Comparar la supervivencia específica de melanoma entre dos cohortes multicéntricas de pacientes con melanoma de > 4 mm de grosor, unos a los que se les realizó la BSGC y otros a los que no, emparejadas mediante la puntuación de propensión.

Objetivos secundarios

- Determinar si el resultado de la BSGC en los pacientes con melanoma grueso tiene valor pronóstico
 - Se seleccionará la cohorte de pacientes a los que se les realizó la BSGC, se comparará la supervivencia específica de melanoma entre los pacientes con una BSGC positiva frente a los que la tuvieron negativa.
- Determinar las distintas variables clínicas e histológicas que se relacionan con una afectación del GC en los casos de melanoma grueso.
- Determinar si la disección ganglionar completa tras una BSGC positiva en melanoma tiene impacto en la supervivencia
 - Se seleccionará la cohorte de pacientes en los que la BSGC fue positiva, se comparará la supervivencia específica de melanoma entre los pacientes sometidos a la disección ganglionar completa frente a los que ésta no se realizó.

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Primer estudio

Sentinel Lymph Node Biopsy vs Observation in Thick Melanoma: A Multicenter Propensity Score Matching Study

Biopsia del ganglio Centinela vs observación en melanoma grueso: estudio con emparejamiento basado en la puntuación de propensión

Aram Boada, Antonio Tejera-Vaquerizo, Simone Ribero, Susana Puig, David Moreno-Ramírez, Miguel A. Descalzo-Gallego, María T. Fierro, Pietro Quaglino, Cristina Carrera, Josep Malvehy, Sergi Vidal-Sicart, Antoni Bennàssar, Ramón Rull, Lluçia Alos, Celia Requena, Isidro Bolumar, Víctor Traves, Ángel Pla, María T. Fernández-Figueras, Carlos Ferrándiz, Iciar Pascual, José L. Manzano, Marina Sánchez-Lucas, Pol Giménez-Xavier, Lara Ferrandiz, Eduardo Nagore.

International Journal of Cancer. 2018; 142:641–648.

DOI: 10.1002/ijc.31078.

Factor de impacto año 2018: 4.982

Short Report

Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study

Aram Boada ¹, Antonio Tejera-Vaquerizo ², Simone Ribero ³, Susana Puig ^{4,5}, David Moreno-Ramírez ⁶, Miguel A. Descalzo-Gallego ⁷, María T. Fierro ⁸, Pietro Quaglini ⁹, Cristina Carrera ^{10,5}, Josep Malveyh ^{11,5}, Sergi Vidal-Sicart ¹², Antoni Bennàssar ¹³, Ramón Rull ⁹, Lluçia Alos ¹⁰, Celia Requena ¹¹, Isidro Bolumar ¹², Víctor Traves ¹³, Àngel Pla ¹⁴, María T. Fernández-Figueras ¹⁵, Carlos Ferrándiz ¹⁶, Iciar Pascual ¹⁶, José L. Manzano ¹⁷, Marina Sánchez-Lucas ¹⁸, Pol Giménez-Xavier ¹⁵, Lara Ferrandiz ¹⁶ and Eduardo Nagore ¹¹

¹ Dermatology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

² Dermatology Department, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, Spain

³ Medical Sciences Department, Section of Dermatology, University of Turin, Italy

⁴ Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Raras, Barcelona, Spain

⁶ Melanoma Unit, Medical-&Surgical Dermatology Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

⁷ Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología, Madrid, Spain

⁸ Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁹ Surgery Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

¹⁰ Pathology Department, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

¹¹ Dermatology Department, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

¹² Surgery Department, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

¹³ Pathology Department, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

¹⁴ Otorhinolaringology Department, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

¹⁵ Pathology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

¹⁶ Surgery Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

¹⁷ Medical Oncology Department, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

¹⁸ Grupo de Investigación, Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

The clinical value of sentinel lymph node (SLN) biopsy in thick melanoma patients (Breslow >4 mm) has not been sufficiently studied. The aim of the study is to evaluate whether SLN biopsy increases survival in patients with thick cutaneous melanoma, and, as a secondary objective, to investigate correlations between survival and lymph node status. We included 1,211 consecutive patients with thick melanomas (>4 mm) registered in the participating hospitals' melanoma databases between 1997 and 2015. Median follow-up was 40 months. Of these patients, 752 were matched into pairs by propensity scores based on sex, age, tumor location, histologic features of melanoma, year of diagnosis, hospital and adjuvant interferon therapy. The SLN biopsy vs. observation was associated with better DFS [adjusted hazard ratio (AHR), 0.74; 95% confidence interval (CI)

Key words: melanoma, sentinel lymph node biopsy, prognosis, propensity score

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

A.B. and A.T.-V. contributed equally to this work.

Grant sponsor: Spanish Fondo de Investigaciones Sanitarias grants; **Grant numbers:** 12/00840 and 15/00716; **Grant sponsor:** CIBER de Enfermedades Raras of the Instituto de Salud Carlos III, Spain; **Grant sponsor:** European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" ERDF; **Grant sponsor:** AGAUR 2014_SGR_603 of the Catalan Government, Spain; **Grant sponsor:** European Commission under the 6th Framework Programme; **Grant number:** LSHC-CT-2006-018702 (GenoMEL); **Grant sponsor:** European Commission under the 7th Framework Programme, Diagnostix; **Grant sponsor:** "Fundació La Marató de TV3 201331-30", Catalonia, Spain; **Grant sponsor:** "Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer," Spain; **Grant sponsor:** FP7 Science in Society; **Grant sponsor:** Fondo de Investigaciones Sanitarias; **Grant numbers:** 12/00840 and 15/00716

DOI: 10.1002/ijc.31078

History: Received 27 June 2017; Accepted 14 Sep 2017; Online 27 Sep 2017

Correspondence to: Antonio Tejera-Vaquerizo, Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, C/Feria, esq Cuerpo Cristo n°1, Palma del Río-Córdoba 14700, Spain, Tel.: [34957644564], E-mail: antoniotejera@aedv.es

0.61–0.90); $p = 0.002$] and OS (AHR, 0.75; 95% CI, 0.60–0.94; $p = 0.013$) but not MSS (AHR, 0.84; 95% CI, 0.65–1.08; $p = 0.165$). SLN-negative patients had better 5- and 10-year MSS compared with SLN-positive patients (65.4 vs. 51.9% and 48.3 vs. 38.8%; $p = 0.01$, respectively). As a conclusion, SLN biopsy was associated with better DFS but not MSS in thick melanoma patients after adjustment for classic prognostic factors. SLN biopsy is useful for stratifying these patients into different prognostic groups.

What's new?

Sentinel lymph node biopsy, which helps identify whether melanoma has begun metastasizing, has chiefly been studied in medium thickness melanomas. How useful is it in melanomas more than 4 mm thick? Here, the authors show that performing a SLN biopsy improves disease-free survival (DFS), but not melanoma-specific survival. Those patients with a positive SLN had worse DFS than patients whose sentinel nodes were clear of cancer. Thus, they conclude, the SLN biopsy is essential for stratifying patients by risk, but not as a therapeutic tool against thick melanoma.

The role of sentinel lymph node (SLN) biopsy in cutaneous melanoma is best defined in patients with tumors of intermediate thickness (Breslow index ranged 1–4 mm), for whom the only clinical trial conducted to date—the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSTL-I)—showed a benefit for disease-free survival (DFS) but not for melanoma-specific survival (MSS)¹ although recent clinical trials have not shown a benefit of subsequent lymphadenectomy in patients with positive SLN biopsy.^{2,3} The clinical utility of SLN biopsy for melanomas measuring over 4 mm is less clear. The MSTL-I also studied 290 patients with thick melanomas (>3.5 mm) who underwent SLN biopsy, and revealed similar findings to those reported for intermediate-thickness tumors, ie, there was a benefit for DFS but not for MSS. More recent observational studies on the therapeutic role of SLN biopsy in thick melanomas, however, have described controversial results. While some have reported similar results to the MSTL-I (no increase in MSS),⁴ others have suggested that the procedure might have some therapeutic effect in this subgroup of patients.^{5,6}

The primary aim of this study was to investigate whether performance of SLN biopsy increases MSS in patients with thick melanomas (>4 mm).

Secondary aims were to compare DFS and overall survival (OS) between cohorts and evaluate DFS and MSS in patients who underwent SLN biopsy according to SLN status (positive or negative).

Material and Methods

Study design

We conducted a multicenter, retrospective, observational study using prospectively collected data for patients with melanomas measuring over 4 mm in thickness in 5 tertiary hospitals, including 4 in Spain (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol in Badalona, Barcelona; Hospital Clínic in Barcelona; Instituto Valenciano de Oncología in Valencia; and Hospital Universitario Virgen Macarena in Sevilla) and 1 in Italy (Università di Torino in Turin). The data contained in

the melanoma databases at the participating hospitals fully comply with strict ethical requirements and are updated regularly.

Study participants

Data were collected on all patients with melanomas measuring over 4 mm from the time at which SLN biopsy was introduced at each hospital up to December 31, 2015. The procedure was introduced in different years at each center, with dates ranging from 1997 for Hospital Universitari Germans Trias i Pujol to 2004 for Hospital Universitario Virgen Macarena. Patients with clinical evidence of regional disease or distant metastases at onset were excluded. Primary tumors were excised with 2-cm margins. Patients with positive SLN findings underwent full lymphadenectomy.

The study was approved by the ethics committee at Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Study groups and outcomes

The cohort of patients was first divided into patients who had undergone SLN biopsy and those who had not. The SLN biopsy group was then further divided into SLN-positive and SLN-negative patients.

The study outcomes were DFS, MSS and OS. Survival was defined as time from the date of excision of primary melanoma to the date of first recurrence at any site (for DFS), death related with melanoma (MSS), and death by any cause (OS).

The date of death due to any cause was not available for the cohort of patients from the University of Turin. For the survival analysis, these patients were censored at the time of their last visit.

Propensity score matching

Propensity score modeling is a relatively new statistical technique that controls for selection bias in studies comparing two nonrandomized treatment or intervention groups.⁷ It works by matching patients according to their probability of being

assigned to the SLN biopsy group or not. To create two matching groups of patients using propensity scores, we first built a logistic regression model with SLN biopsy as the dependent variable and all other variables that could potentially influence the decision to perform SLN biopsy as independent variables. These variables have all been shown to have a prognostic role in melanoma and included Breslow thickness,⁸ ulceration,^{8,9} histologic regression,^{10,11} microscopic satellites,¹² vascular invasion,¹² intratumoral lymphocytic infiltration,¹³ anatomic-clinical subtype (nodular, superficial spreading melanoma, and others), sex, age, anatomic location,¹⁴ hospital, year and treatment with adjuvant interferon.¹⁵

Statistical analysis

For between-group comparisons, the *t* test and Mann-Whitney *U* test were used to compare continuous variables, while the χ^2 test and Fisher exact test were used to compare qualitative variables. Tumor thickness and age were log-transformed to reduce skewness.

Separate survival models were built for DFS, MSS and OS. In the three models, survival was calculated as the time from excision of the primary tumor to the event. Patients without an event were censored at the time of their last follow-up visit. The Kaplan-Meier estimator was used to construct nonparametric survival curves and the log rank test to compare curves between the SLN biopsy group and the observation group. The same method was applied for the secondary end point comparing survival curves between SLN-positive and SLN-negative patients. Univariate Cox regression models were used to determine the association between performance or nonperformance of SLN biopsy and survival. To analyze the potential effect of other factors, variables significantly associated with survival ($p < 0.2$) in the univariate analysis were included alongside performance or not of SLN biopsy in a multivariate Cox regression model to adjust for possible confounders.

Missing values analysis

Assuming that missing data were missing at random, we generated 20 complete datasets using multivariate imputation by chained equations (mi impute chained procedure in Stata). The procedure included all variables that were to be subsequently analyzed in addition to any variables that could help to explain the missing data. Each of 20 imputed datasets was analyzed using Cox regression to fit the model of interest to the outcome variables (DFS, MSS and OS). Finally, the results of the complete datasets were combined into a single set of estimates using Rubin rules.¹⁶

All analyses were performed in STATA v.14.1 (Stata Corp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14).

Results

Treatment groups

A total of 1,211 patients with thick melanomas from the 5 participating hospitals were included. Of these, 1,109 had clinically localized melanoma. SLN biopsy had been attempted in

660 patients (59%). The remaining 449 patients were included in the observation group (Supporting Information Figure S1).

In all, 752 patients with similar demographic and clinical characteristics were paired by propensity scores (Table 1).

Patients were significantly older in the observation group (mean age, 65 vs. 58.2 years; $p < 0.001$), and in the SLN biopsy group, they had a lower proportion of head and neck tumors [17 vs. 25% ($p < 0.001$)] and a higher proportion of tumors on the trunk (41 vs. 34%; $p < 0.001$). Mean tumor thickness was slightly higher in the observation Group (6 vs. 5.8 mm; $p < 0.001$). Interferon therapy was more common in patients who underwent SLN biopsy (29 vs. 5%; $p < 0.001$). Finally, age was the only significant demographic and clinical difference between the groups matched by propensity scores, with a slightly higher mean age observed in the observation Group (66.6 vs. 64.4 years; $p = 0.032$; Table 1).

Survival rates

Median follow-up in this propensity-matched cohort was 40 months. Just over half of the patients ($n = 421$, 56%) experienced recurrence, 259 (34.4%) died of melanoma, and 300 (39.9%) died of any cause. Loss to follow-up was 22.6% ($n = 85$) in the SLN biopsy group and 22.8% ($n = 86$) in the observation group.

With respect to DFS, the 5-year rate was better in the SLN biopsy group than in the observation Group [38.8%; 95% confidence interval (CI), 38.85–38.74 vs. 35.2%; 95% CI, 35.14–35.25]. The corresponding rates for 10-year DFS were 29.2% (95% CI, 29.14–29.26) and 28.9% (95% CI, 28.85–28.94) [hazard ratio (HR), 0.79 (95% CI, 0.65–0.96; $p = 0.016$; log rank test, 0.016] (Fig. 1a). No significant differences were observed for MSS at 5 years (59.8%; 95% CI, 59.74–59.85 vs. 57.1%; 95% CI, 57.04–57.15) or 10 years (44.5%; 95% CI, 44.42–44.57 vs. 48.3%; 95% CI, 48.24–48.35; HR, 0.89; 95% CI, 0.7–1.14; $p = 0.365$; log rank test, 0.364; Fig. 1b). Finally, patients who had undergone SLN biopsy had better OS at 5 years (58.4%; 95% CI, 58.34–58.45 vs. 50.9%; 95% CI, 50.83–50.96) but not at 10 years (39.8%; 95% CI, 39.72–39.87 vs. 41.4%; 95% CI, 41.33–41.47) (HR, 0.81; 95% CI, 0.65–1.01; $p = 0.06$; log rank test, 0.055; Fig. 1c).

After controlling for confounders, in the multivariate analysis, SLN biopsy retained its significance as an independent predictor of DFS [adjusted HR (AHR), 0.74; 95% CI, 0.61–0.9; $p = 0.002$ and OS (AHR, 0.75; 95% CI, 0.6–0.94; $p = 0.013$] but not of MSS (AHR, 0.84; 95% CI, 0.65–1.08; $p = 0.165$).

Other independent predictors of DFS were year of diagnosis, participating hospital, tumor thickness, ulceration, and presence of microsatellites. In the case of MSS, they were hospital, sex, tumor thickness, ulceration and microsatellites, and in the case of OS, they were hospital, sex, age, ulceration and microsatellites (Table 2). The results of the crude univariate analysis for DFS, MSS and OS are shown in Supporting Information Table S1.

Table 1. Characteristics of patients with cutaneous melanoma according to study group SLNB before and after propensity score matching

Characteristics	Before propensity score matching		p-value	After propensity score matching		p-value
	SLNB no N = 449	SLNB yes N = 648		SLNB no N = 376	SLNB yes N = 376	
Year	N (%)	N (%)	<0.001	N (%)	N (%)	0.286
<2003	147 (33)	142 (22)		112 (30)	90 (24)	
2004–2007	92 (20)	175 (27)		79 (21)	90 (24)	
2008–2011	114 (25)	192 (30)		102 (27)	114 (30)	
>=2012	96 (21)	139 (21)		83 (22)	82 (22)	
Center						
Badalona	34 (8)	103 (16)	<0.001	32 (9)	35 (9)	0.754
Barcelona	147 (33)	178 (27)		130 (35)	120 (32)	
Turin	172 (38)	199 (31)		135 (36)	135 (36)	
Sevilla	35 (8)	35 (5)		25 (7)	21 (6)	
Valencia	61 (14)	133 (21)		54 (14)	65 (17)	
Gender			0.060			0.500
Male	256 (57)	406 (63)		227 (60)	236 (63)	
Female	193 (43)	242 (37)		149 (40)	140 (37)	
Age, mean (sd)	68.0 (15.6)	58.2 (14.9)	<0.001	66.6 (16.1)	64.4 (11.8)	0.033
Localization			<0.001			0.422
Head/Neck	98 (25)	97 (17)		86 (23)	79 (21)	
Extremities (upper and lower)	89 (23)	145 (25)		91 (24)	85 (23)	
Trunk	132 (34)	240 (41)		132 (35)	153 (41)	
Hands/feet	51 (13)	91 (16)		54 (14)	52 (14)	
Others	16 (4)	7 (1)		13 (3)	7 (2)	
Tumor Thickness, median (p25–p75)	6 (5–9)	5.8 (4.8–8)	<0.001	6 (5–9)	6 (5–8)	0.364
Tumor Thickness, Mean (sd)	7.7 (4.6)	6.9 (4.0)	0.002	7.6 (4.7)	7.3 (4.7)	0.440
Superficial Spreading Melanoma	112 (26)	165 (26)		93 (25)	103 (27)	
Nodular Melanoma	217 (49)	327 (51)		191 (51)	186 (49)	
Others	110 (25)	148 (23)		92 (24)	87 (23)	
Ulceration			0.498			0.367
No	144 (37)	229 (39)		136 (36)	148 (39)	
Yes	250 (63)	363 (61)		240 (64)	228 (61)	
Regression			0.614			0.392
No	265 (86)	409 (87)		304 (81)	313 (83)	
Yes	44 (14)	61 (13)		72 (19)	63 (17)	
Microscopic satellitoses			0.283			0.797
No	180 (90)	321 (92)		342 (91)	344 (91)	
Yes	21 (10)	27 (8)		34 (9)	32 (9)	
Lymphocytic infiltrate			0.012			0.197
No	57 (36)	74 (25)		96 (26)	81 (22)	
Yes	101 (64)	224 (75)		280 (74)	295 (78)	
Vascular invasion						
No	134 (86)	255 (80)	0.083	312 (83)	303 (81)	0.395
Yes	21 (14)	64 (20)		64 (17)	73 (19)	
Interferon			<0.001			0.371
No	428 (95)	458 (71)		355 (94)	349 (93)	
Yes	21 (5)	190 (29)		21 (6)	27 (7)	

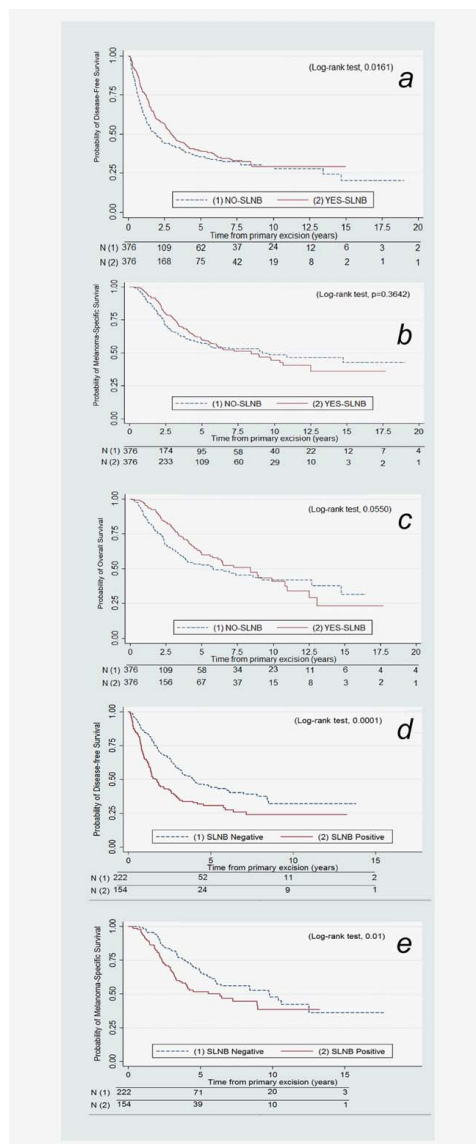


Figure 1. (a–c) Estimated Disease-free, melanoma-specific and OS according to study group. Survival using the Kaplan-Meier method according to study group in the propensity score-matched sample ($n = 752$). SLNB denotes SLN biopsy. (d, e) Estimated Disease-Free and MSS according to SLN status. Survival using the Kaplan-Meier method according to SLN status only for the group who underwent a SLN biopsy ($n = 376$). [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Prognostic significance of SLN status

In the matched cohort of 376 patients who underwent SLN biopsy, 154 (41%) had positive SLN findings. Five- and 10-year DFS rates were 44.3% (95% CI, 44.22–44.37) and 32% (95% CI, 31.90–32.09) in the SLN-negative group versus 30.8% (95% CI, 30.72–30.88) and 24.1% (95% CI, 24.01–24.18) ($p > 0.001$) in the SLN-positive group (Fig. 1d). The corresponding rates for MSS were 65.4% (95% CI, 65.32–65.48) and 48.3% (95% CI, 48.19–48.40) among SLN-negative patients and 51.9% (95% CI 51.80–51.99) and 38.8% (95% CI 38.68–38.91; $p = 0.01$) among SLN-positive patients (Fig. 1e).

Discussion

The main finding of our cohort study was that performance of SLN biopsy in patients with thick melanomas is associated with an increase in DFS but not MSS.

This observation is consistent with reports from the landmark MSTL-1 trial,¹ in which 290 patients with melanomas thicker than 3.5 mm were randomized to SLN biopsy or observation. While a significant improvement was noted for DFS in those who underwent the procedure, no benefit was observed for MSS (10-year MSS, 58.9% \pm 4.1 vs. 64.4% \pm 4.6; $p = 0.56$).

This does not mean that SLN biopsy is not useful for the management of thick melanoma, as it has a role as a prognostic factor.

The emergence of SLN biopsy as a therapeutic procedure for cutaneous melanoma was prompted by what is known as the incubator hypothesis, which holds that melanoma spreads in stages, first to the sentinel nodes in the regional lymph basin and then to distant sites.¹⁷ This theory contrasts with what is known as the marker hypothesis, which holds that metastasis occurs simultaneously *via* lymphatic and hematogenous routes.¹⁸ This second theory is supported by the fact that the presence of nodal metastasis has no bearing on time to systemic metastasis.^{19,20} Our findings are more in line with the marker hypothesis as performance of SLN biopsy did not confer an MSS advantage. This concept might explain also the recent lack of advantage of the early lymphadenectomy after the presence of metastases in SLN with respect to observation provided recently by the MSLT-II² and DeCOG trials,³ despite the number of metastatic lymph node at the CLND has been described as a unfavourable prognostic marker.²¹ These recent clinical trials do not support the completion of a CLND after a positive SLNB, avoiding an unnecessary surgery and complication such as lymphedema.^{2,3}

SLN biopsy findings can be used to stratify patients with thick melanomas by risk. Our results show that SLN-positive patients had worse DFS and MSS than SLN-negative patients, supporting previous findings.²² SLN status in patients with thick melanomas is therefore a useful prognostic factor for guiding the management of patients with thick melanomas, particularly considering the likely advent of new adjuvant therapies.²³

Cancer Therapy and Prevention

Table 2. Adjusted Multivariate analysis of prognostic factors for disease-free, melanoma-specific and OS in the matching cohort (n = 752)

Variable	DFS			MSS			OS			
	HR	LL 95%CI	UL 95%CI	HR	LL 95%CI	UL 95%CI	HR	LL 95%CI	UL 95%CI	P-value
SLNB										
No	Ref	-	-	Ref	-	-	Ref	-	-	-
Yes	0.74	0.61	0.90	0.84	0.65	1.08	0.75	0.60	0.94	0.013
Year										
<2003	Ref	-	-	Ref	-	-	Ref	-	-	-
2004-2007	1.06	0.80	1.40	0.39	0.24	0.62	0.32	0.21	0.47	0.000
2008-2011	1.36	1.04	1.77	1.04	0.69	1.56	0.66	0.47	0.93	0.018
>=2012	1.53	1.11	2.10	0.41	0.20	0.83	0.38	0.21	0.68	0.001
Centre										
Badalona	Ref	-	-	0.85	0.54	1.36	0.73	0.50	1.08	0.113
Barcelona	0.86	0.59	1.24	Ref	-	-	Ref	-	-	-
Turin	1.27	0.89	1.82	0.69	0.53	0.90	0.69	0.54	0.88	0.003
Sevilla	0.48	0.27	0.85	1.48	1.10	1.99	1.43	1.09	1.88	0.011
Valencia	0.97	0.64	1.46	Ref	-	-	Ref	-	-	-
Log Tumor Thickness	1.47	1.18	1.84	0.001			0.009			
Ulceration										
No	Ref	-	-	1.41	1.08	1.85	1.43	1.11	1.85	0.006
Yes	1.37	1.10	1.70	Ref	-	-	Ref	-	-	-
Microscopic satellitoses										
No	Ref	-	-	1.71	1.05	2.79	1.71	1.11	2.62	0.015
Yes	1.73	1.18	2.52	Ref	-	-	Ref	-	-	-

Log: logarithm.

Other factors associated with worse prognosis in our cohort study were tumor thickness, ulceration and presence of microsatellites. These are all well-known prognostic factors recognized as such by the new AJCC staging system.⁶ Consistent with previous findings,^{24,25} sex was predictive of MSS and OS, while age was predictive of OS. Survival also varied among participating hospitals. MSS, for example, were better in Barcelona and Seville than in Badalona (reference category). The difference in the first case could be due to the older mean age of patients in Badalona (64 vs. 59 years for Barcelona, $p = 0.03$), and in the second case, it could be due to differences in tumor thickness (7.1 mm in Badalona vs. 6.1 mm in Seville; data not shown). Significant differences were also found between hospitals for the presence of ulceration. Follow-up guidelines was similar across the hospitals.

The association between SLN biopsy and better OS may be due to a higher rate of comorbidities contraindicating this procedure in the observation group, as deaths due to other causes were more common in this group. Indications to perform the SLNB in each center depend on functional status and not on tumoral thickness. For this reason, it is justified the difference in OS and not in SSM.

The main limitation of this study is that its conclusions are based on retrospective, observational data. Propensity score modeling, however, is designed to minimize selection bias in studies comparing two nonrandomized treatment or intervention groups.⁷ To provide a less-biased estimate of treatment effect, the technique uses different confounders to calculate the likelihood of each patient being assigned to one or other of the treatment groups. The patients in the resulting comparison groups therefore have very similar characteristics and the same chance of being assigned to one group or another. Our results, however, may still be affected by some bias, as even though we used propensity score matching and included many variables that potentially influence the decision whether or not to perform SLN biopsy, we did not study other variables that could affect decisions, such as patients' sociocultural level or general health status.

References

- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599–609.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Complete dissection or observation in positive sentinel-node in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376:2211–22.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 757–67.
- Kachare SD, Singla P, Vohra NA, et al. Sentinel lymph node biopsy is prognostic but not therapeutic for thick melanoma. *Surgery* 2015;158: 662–8.
- Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): what is Its Prognostic Role? *Ann Surg Oncol* 2015;22:1967–73.
- Morera-Sendra N, Tejera-Vaquero A, Traves V, et al. Value of sentinel lymph node biopsy and adjuvant interferon treatment in thick (>4 mm) cutaneous melanoma: an observational study. *Eur J Dermatol* 2016;26:34–48.
- Rubin DB. On principles for modeling propensity scores in medical research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:855–7.
- Amin M, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edn., New York: Springer, 2017.
- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:3012–7.
- Botella-Estrada R, Traves V, Requena C, et al. Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status. *JAMA Dermatol* 2014;150:828–35.
- Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol* 2013;169:1240–5.
- Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res* 2005;15:169–77.
- Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 869–75.

Another limitation is the number of included patients in matched samples. Although there is a small benefit in 5 year MSS in SLNB patients, it was not statistically significant. A benefit cannot be rule out for MSS with a large number of included patients.

However, one strength of our study is that we studied twice as many patients with thick melanomas as the MSTL-I trial. While our study was not a randomized trial, propensity score modeling is designed to simulate the effects of randomization as closely as possible. Furthermore, despite the retrospective nature of our study, the data analyzed were collected prospectively and updated regularly using national census records.

Conclusions

Our findings help to clarify the role of SLN biopsy in patients with thick melanomas. We found that the procedure increases the DFS but not the MSS in this subgroup of patients. Nonetheless, evaluation of SLN status is essential to stratify patients with thick melanomas more adequately, ultimately contributing to more effective management and follow-up.

Author Contributions

Drs Boada, Tejera-Vaquero, had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: Boada, Tejera-Vaquero. Acquisition, analysis and interpretation of data: Boada, Tejera-Vaquero, Ribero, Puig, Nagore, Moreno-Ramírez. Drafting of the manuscript: Boada, Tejera-Vaquero. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Ribero, Puig, Moreno-Ramírez, Descalzo-Gallego, Fierro, Quaglino, Carrera, Malvehy, Vidal-Sicart, Bennassar, Rull, Alos, Requena, Bolumar, Traves, Pla, Fernández-Figueras, Ferrándiz C., Pascual, Manzano, Sánchez-Lucas, Giménez-Xavier, Ferrándiz L., Nagore. Statistical analysis: Descalzo-Gallego. Obtained funding: Puig. Administrative, technical, or material support: Boada, Tejera-Vaquero. Study supervision: Ferrándiz C, Nagore.

14. Garbe C, Büttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;75:2492–8.
15. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493–501.
16. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976;63:581–92.
17. Morton DL, Cochran AJ. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol* 2004;151:308–19.
18. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol* 2004;151:298–307.
19. Meier F, Will S, Ellwanger U, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;147:62–70.
20. Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, et al. Longitudinal study of different metastatic patterns in the progression of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98:531–8.
21. Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, et al. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol* 2014;32:935–41.
22. Rondelli F, Vedovati MC, Becattini C, et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:560–5.
23. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845–55.
24. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3961–8.
25. Joosse A, van der Ploeg AP, Haydu LE, et al. Sex differences in melanoma survival are not related to mitotic rate of the primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1598–603.

Segundo estudio

Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma

Factores asociados al estado del ganglio centinela y papel de la disección ganglionar completa en melanoma grueso

Aram Boada, Antonio Tejera-Vaquerizo, Simone Ribero, Susana Puig, David Moreno-Ramírez, Pietro Quaglino, Simona Osella-Abate, Paola Cassoni, Josep Malveyh, Cristina Carrera, Ramon Pigem, Alicia Barreiro-Capurro, Celia Requena, Victor Traves, Esperanza Manrique-Silva, Almudena Fernández-Orland, Lara Ferrandiz, Oihane García-Senosiain, María T. Fernández-Figueras, Carlos Ferrándiz, Edurado Nagore, on behalf of SENTIMEL study group.

European Journal of Surgical Oncology. 2020; 46:263-271.

DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.189.

Factor de impacto año 2018: 3.379

Debido a que los derechos de autor de este trabajo fueron cedidos a la editorial Elsevier. La versión definitiva el artículo ha sido sustituida por la versión final del manuscrito aceptada por los editores, previa aceptación del coordinador del programa de doctorado.

Title: Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma.

Authors: *Aram Boada MD_a (ORCID 0000-0001-9809-5308), *Antonio Tejera-Vaquerizo PhD_b (ORCID 0000-0002-8987-0744), Simone Ribero PhD_c (ORCID 0000-0002-0098-1406), Susana Puig PhD_{d,e} (ORCID 0000-0003-1337-9745), David Moreno-Ramírez PhD_f, Pietro Quaglino MD_c (ORCID 0000-0003-4185-9586), Simona Osella-Abate PhD_g (ORCID 0000-0002-9886-7694), Paola Cassoni PhD_g, Josep Malvehy PhD_{d,e} (ORCID 0000-0002-6998-914X), Cristina Carrera PhD_{d,e} (ORCID 0000-0003-1608-8820), Ramon Pigem MD_{d,e} (ORCID 0000-0002-3224-8241), Alicia Barreiro-Capurro MD_{d,e} (ORCID 0000-0002-3387-3444), Celia Requena PhD_h (ORCID 0000-0001-9977-4169), Victor Traves PhD_i (ORCID 0000-0001-7093-9302), Esperanza Manrique-Silva MD_h, Almudena Fernández-Orland MD_f (ORCID 0000-0003-2184-7350), Lara Ferrandiz PhD_f (0000-0003-0182-8371), Oihane García-Senosiain MD_j, María T. Fernández-Figueras PhD_k (ORCID 0000-0002-2366-7110), Carlos Ferrándiz PhD_a (ORCID 0000-0001-9030-8399), Edurado Nagore PhD_h (ORCID 0000-0003-3433-8707), on behalf of SENTIMEL study group.

Institutions:

^a Dermatology Department. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut d'investigació en ciències de la salut Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona (Spain).

^b Dermatology Department. Instituto Dermatológico GlobalDerm. Palma del Río. Córdoba (Spain).

^c Medical Sciences Department. Section of Dermatology. University of Turin. Turin (Italy).

^d Melanoma Unit. Dermatology Department. Hospital Clinic. Universitat de Barcelona. Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona (Spain).

^e Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Raras, Barcelona (Spain)

^f Melanoma Unit. Medical-&-Surgical Dermatology Department. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (Spain).

^g Section of Surgical Pathology , medical Science Department, University of Turin, Italy.

^h Dermatology Department. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia (Spain).

ⁱ Pathology Department. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia (Spain).

^j Plastic Surgery Department. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona (Spain).

^k Pathology Department. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona (Spain).

*These authors contributed equally to this study.

Corresponding author:

Aram Boada MD.

Dermatology Department. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Crta/ Canyet s/n. 08016. Badalona, Barcelona (Spain)

Phone: 0034934978813 Fax; 0034934978754 Email: aramboada@gmail.com

Article type: Original article

Funding/Support:

Research at the Melanoma Unit in Barcelona is partially funded by Spanish Fondo de Investigaciones Sanitarias grants 12/00840 and 15/00716; CIBER de Enfermedades Raras of the Instituto de Salud Carlos III, Spain, co-financed by the European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” ERDF; AGAUR 2014_SGR_603 of the Catalan Government, Spain; European Commission under the 6th Framework Programme, Contract No. LSHC-CT-2006-018702 (GenoMEL) and by the European Commission under the 7th Framework Programme, Diagnostix; a grant from “Fundació La Marató de TV3, 201331-30”, Catalonia, Spain, and a grant from “Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer”, Spain.

Declaration of interest: none

Abstract

Introduction

Sentinel lymph node (SLN) biopsy is useful for the prognostic stratification of patients with thick melanoma. Identifying which variables are associated with SLN involvement and establishing risk in different subgroups of patients could be useful for guiding the indication of SLN biopsy. The value of complete lymph node dissection (CLND) in patients with a positive SLN biopsy is currently under debate.

Materials and methods

To identify factors associated with SLN involvement in thick melanoma we performed a multicentric retrospective cohort study involving 660 patients with thick melanoma who had undergone SLN biopsy. To analyze the role of CLND in thick melanoma patients with a positive SLN biopsy, we built a multivariate Cox proportional hazards model for melanoma-specific survival (MSS) and disease-free survival (DFS) and compared 217 patients who had undergone CLND with 44 who had not.

Results

The logistic regression analysis showed that age, histologic subtype, ulceration, microscopic satellitosis, and lymphovascular invasion were associated with nodal disease. The CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) decision tree showed ulceration to be the most important predictor of lymphatic involvement. For nonulcerated melanomas, the histologic subtype lentigo maligna melanoma was associated with a low rate of SLN involvement (4.3%). No significant differences were observed for DFS and MSS between the CLND performed and not-performed groups. Nodal status on CLND was associated with differences in DFS and MSS rates.

Conclusion

We identified subgroups of thick melanoma patients with a low likelihood of SLN involvement. CLND does not offer survival benefit, but provides prognostic information.

Keywords: melanoma, sentinel lymph node biopsy, complete lymph node dissection, prognosis

Abbreviations

SLN: sentinel lymph node

CLND: complete lymph node dissection

SSM: superficial spreading melanoma

LMM: lentigo maligna melanoma

NM: nodular melanoma

ALM: acral lentiginous melanoma

CHAID: chi-squared automatic interaction detection

MSS: melanoma specific survival

DFS: Disease-free survival

RR: relative risk

AHR: adjusted hazard ratio

Manuscript

1. Introduction.

Sentinel lymph node (SLN) biopsy is currently recommended as a staging method for intermediate-thickness melanoma (Breslow thickness, > 1–4 mm). American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Society of Surgical Oncology (SSO) guideline also states that SLN biopsy may be recommended in thick tumors (> 4 mm) after a discussion of the potential benefits and risks of harm [1]. However, this indication remains controversial for the high probability of occult systemic disease likely to be present in 10-20% of patients at the time of diagnosis. Nevertheless, several studies have shown that SLN biopsy is useful in the prognostic stratification of patients with thick melanoma [2–5]. This, together with its value when selecting patients for new adjuvant treatments [6,7] means the procedure is still valid.

A SLN positivity rate of 5% is widely recognized as the threshold for the indication of SLN biopsy, since approximately 5% of patients who undergo this procedure will have a false negative test or develop common complications associated with the procedure, such as infection or seroma [8,9]. In cases of thick melanoma, with nodal involvement rates around 35%, this yield is clearly exceeded [10]. Thick melanomas, however, display highly heterogeneous biological behavior [11], and a greater knowledge of the factors associated with SLN status in this setting could help to guide decisions regarding the indication for SLN biopsy.

After determining the presence of lymph node metastasis, the next step is to decide whether or not to perform complete lymph node dissection (CLND). The recent findings of the MSLT-II [12] and DECOG-SLT [13] trials showed that CLND did not increase melanoma-specific survival (MSS) compared with intensive ultrasound follow-up. Both trials included cases of thick melanoma. 22.8% and 24% of the patients who underwent CLND in the MSLT-II and DECOG-SLT trials had melanomas thicker than 3.5 mm and 4 mm, respectively. However these trials were not specifically designed to look at the therapeutic value of CLND in these high risk individuals and therefore it is possible that the trial results cannot be applied directly to these patients.

If CLND is performed, its results, also referred as non-sentinel lymph node status is considered a consistent prognostic factor in melanoma [14]. Breslow thickness is among the most important predictive factors of non-SLN status [15] so thick melanoma patients are individuals with a higher risk of positive non-SLNs [16].

There are some existing models to predict sentinel node status in melanoma patients [17,18]. There are also models to predict non-SLN status [19–21]. Most of them combined clinicopathologic factors depending on the primary tumor and the SLN metastasis. However, these systems are not focused on thick melanoma. The aims of this study were to determine predictors of SLN positivity in thick melanoma and create a model to predict SLN status in these patients. As a secondary objective we discussed the role of CLND in these cases.

2. Material and Methods

2.1 Study Design

We conducted a multicenter, retrospective, observational study using prospectively collected data from patients with melanomas measuring over 4 mm in thickness (T4 according to AJCC) in whom SLN biopsy had been performed. Patients were recruited in five hospitals that form part of the Sentinel Lymph Node Study Group in Melanoma (SENTIMEL). This group currently consists of 10 hospitals in Spain, Portugal, and Italy. For the current study we recruited patients from five tertiary hospitals, including four in Spain (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol in Badalona, Barcelona; Hospital Clínic in Barcelona; Instituto Valenciano de Oncología in Valencia; and Hospital Universitario Virgen Macarena in Seville) and one in Italy (Dermatologic Clinic of the University Hospital “Città della Salute e della Scienza di Torino” in Turin). The data contained in the melanoma databases at the participating hospitals fully comply with strict ethical requirements and are regularly updated.

2.2 Study participants

Data were collected on all patients with melanomas measuring over 4 mm from the time at which SLN biopsy was introduced at each of the hospitals (1997 for Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; 1998 for Hospital Clínic; 1999 for Dermatologic Clinic of the University Hospital “Città della Salute e della Scienza di Torino” in Turin; 2001 for Instituto Valenciano de Oncología in Valencia; and 2004 for Hospital Universitario Virgen Macarena in Seville) up to December 31, 2015. In all centers SLN biopsy was offer in thick melanoma patients after the presence of regional or distant metastasis was ruled out by other explorations. Patient’s significant comorbidities was an exclusion criteria for the procedure. Pathologic examination of the sentinel lymph nodes at each hospital was performed using standard procedures that have previously been described [9,22–24]. Hospital Clínic has been applying the Minitub protocol

(EORTC 1208: Minitub registration study) since 2011. The study protocol was approved by the ethics committee at Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

2.3 Independent variables

The following clinical and histologic characteristics were selected as independent variables:

Demographic and clinical factors: sex, age, and anatomic location (head and neck, extremities, trunk, hand/foot, other).

Histologic factors: histologic subtype (superficial spreading melanoma [SSM], lentigo maligna melanoma [LMM], nodular melanoma [NM], acral lentiginous melanoma [ALM], and other histologic subtype), Breslow thickness, ulceration (present, absent), regression (present, absent), microsatellitosis (present, absent), lymphovascular invasion (present, absent), CLND (performed, not performed), and nodal status on CLND (negative, positive). Other histologic subtype melanomas included cases of desmoplastic melanoma, spitzoid melanoma, nevoid melanoma and histologically unclassifiable melanoma.

2.4 Statistical analysis

For the first phase of the study, variables were classified as categorical (sex, histologic subtypes, ulceration, regression, microsatellitosis, lymphovascular invasion) or quantitative (age and Breslow thickness, both variables used as continuous variables).

The outcome variable was SLN status. In the logistic regression analysis, we first analyzed the association between SLN positivity and the study variables using univariate regression analysis. All variables significantly associated with SLN positivity

in the univariate analysis ($p < 0.1$) were included in a binomial logistic regression model to adjust for confounders. We also applied the CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) decision tree method, which is a statistical technique that builds classification trees where each nonterminal node identifies a split condition, thereby producing optimal prediction of the response variable [25,26]. It was used a ten-fold cross validation to calculate the model performance.

To analyze the role of CLND in thick melanoma, we built survival models for melanoma specific survival (MSS) and disease-free survival (DFS), calculated as the time from excision of the primary tumor to the event. Patients without an event were censored at the time of their last follow-up visit. The Kaplan-Meier estimator was used to construct nonparametric survival curves and the log rank test to compare curves between CLND performed and not performed and nodal positivity and negativity on CLND. Univariate Cox regression models were used to determine the association between positive or negative nodal status on CLND and survival, which was the outcome variable in this part of the study. To analyze the potential effect of other factors, variables significantly associated with survival ($p < 0.2$) in the univariate analysis were included alongside CLND in a multivariate Cox regression model to adjust for possible confounders.

2.4.1 Missing values analysis

Under the assumption that missing data were missing at random, 10 complete datasets were generated using multivariate imputation. The procedure included all variables that were to be subsequently analyzed, in addition to any variables that could help to explain

the missing data. Each of 10 imputed datasets was analyzed using Cox regression to fit the model of interest to the outcome variables (DFS, MSS). Finally, the results of the complete datasets were combined into a single set of estimates using Rubin rules [27].

SPSS software was used for statistical analyses (version 20.0, Illinois, Inc; USA).

3. Results

3.1 Participants

A total of 660 patients who underwent SLN biopsy at the five study hospitals were included. The SLN was identified in 648 patients (98.18%), of whom 288 (44.4%) were women. The mean age of the participants was 58.2 years (interquartile range, 48–70). Metastatic involvement of the SLN was observed in 288 patients (44.4%). Table 1 shows the clinical and histologic characteristics of the study population stratified by SLN status.

3.2 SLN status

The logistic regression multivariate analysis showed that younger age, histologic subtype, ulceration, microscopic satellitosis, and lymphovascular invasion were independently associated with metastatic involvement of the SLN (Table 2).

3.3 Classification tree

Of all variables included in the study, four (age, histologic subtype, ulceration, and lymphovascular invasion) were used in the CHAID tree (Fig. 1). Ulceration was the

most important predictor of SLN involvement. For ulcerated melanomas, an age below 76 years and lymphovascular invasion increased the relative risk (RR) of SLN involvement (RR, 50.9; 95% CI: 10.5–247.7). In the case of nonulcerated melanomas, young age and three of the histologic subtypes—NM, SSM, and ALM—increased the risk of SLN positivity (RR, 56.7; 95% CI: 10.3–309.6). LMM and other histologic subtypes, by contrast, were associated with a low rate of SLN involvement (4.3%). The model had 60% accuracy, 16% sensibility, 95% specificity, 71.8% positive predictive factor and 58.5% negative predictive factor.

3.4 CLND vs. observation

Information on whether or not CLND was performed was available for 261 (90.6%) of the 288 patients with a positive SLN biopsy. The procedure was performed in 217 of the cases (83.14%). Median follow-up was 54.5 months. Hospital Clinic was the institution with the shortest follow-up (median follow-up 42 months), whereas Seville had the longest (77 months). No significant differences were observed for 5- or 10-year DFS or MSS rates between patients in the CLND performed and not performed groups. The respective 5- and 10-year DFS rates in the CLND group were 34.7% (95% CI: 31.8–38.4) and 29.2% (95% CI: 25.5–32.9). In the non-CLND group they were 39.9% (95% CI: 31.8–48) and 33.3% (95% CI: 24.2–42.4) ($p = 0.5067$) (Fig. 2a). The corresponding 5- and 10-year MSS rates were 55.4% (95% CI: 51.5–59.3) and 42.9% (95% CI, 38–47.8) in the CLND group. In the non-CLND group they were 62.7% (95% CI: 53.7–71.7) and 41.1% (95% CI: 28.7–53.5) ($p = 0.7779$) (Fig. 2b).

3.5 Nodal status on CLND

Positive nodes were observed on CLND in 69 (32%) of the 217 patients who underwent the procedure. CLND results were associated with differences in DFS and MSS rates. The DFS rates at 5 and 10 years were 41.5% (95% CI: 37.1–45.9) and 32.9% (95% CI: 28–37.8) for patients with negative nodes on CLND. For patients with positive nodes they were 21.3% (95% CI: 16–26.6) and 21.3% (95% CI: 16–26.6) ($p = 0.0003$) (Fig. 2c). The corresponding MSS rates were 64.1% (95% CI: 60–68.2) and 52.4% (95% CI: 46.5–58.3) for patients with negative nodes on CLND. For those with positive nodes they were 37.5% (95% CI: 30.9–44.1) and 26.9% (95% CI: 19.8–34) ($p = 0.0003$) (Fig. 2d).

After controlling for confounders, nodal status on CLND retained its significance as an independent predictor of both DFS (adjusted hazard ratio [AHR], 2.25; 95% CI: 1.51–3.56; $p < 0.001$) and MSS (AHR, 2.2; 95% CI: 1.4–3.4; $p < 0.001$) in the multivariate analysis. Patient age at the time of melanoma diagnosis was also an independent predictor of DFS and MSS (Table 3).

4. Discussion

Considering that SLN biopsy has proven prognostic value in thick melanoma, it is important to identify which factors are most likely to predict SLN involvement, as this will help guide decisions regarding the indication for SLN biopsy on a case-by-case basis.

We have described a series of 660 patients with thick melanoma who underwent SLN biopsy. To our knowledge, this is the largest such study to date. We found that ulceration of the primary tumor was the most important predictor of SLN involvement. The role of ulceration as a predictor of lymph node involvement in thick melanoma has

already been established in several studies[28–30]. In our series, SLN biopsy was positive in 48.7% of patients with an ulcerated primary tumor compared with 36.5% of those without ulceration ($p = 0.04$).

Considering that Breslow thickness has been found to be the most important predictor of lymph node involvement in intermediate-thickness melanomas[31], the less relevant performance of this predictor in our series of thick melanomas is interesting. In fact, Balch and col. have already shown a non-linear relationship between Breslow thickness and prognosis. For thick melanomas, the increase in Breslow thickness did not translate into a significant worsening of survival, as is the case with melanomas of intermediate thickness [32]. Probably with the predictive value of Breslow thickness to determine the SLN status something similar happens. It would seem reasonable to assume that once a tumor has reached a depth of 4 mm, its access to the lymphatic vessels will be guaranteed and whether or not it invades these will be determined by other factors.

Although thick melanomas have been classically considered to carry a high risk of metastasis to the regional lymph nodes, in our study they showed heterogeneous behavior. The risk of SLN involvement exceeded 50% in some cases (ulcerated melanomas in patients < 76 years with lymphovascular invasion and nonulcerated melanomas in patients < 36.5 years with NM, SSM, or ALM), while in others it was lower than 5%. In a subgroup of patients with nonulcerated LMM or other uncommon histologic subtype, for example, the risk of SLN involvement was just 4.3%. The subgroup of other histological variants include cases of thick desmoplastic melanoma, a histological subtype with a proven low tendency to lymph node dissemination and where the indication of sentinel lymph node biopsy is controversial [33]. Our results

confirm that the decision to perform SLN biopsy in these patients with a yield of less than 5% must be carefully weighed up.

One finding from our study that is difficult to explain is that microsatellitosis, classically considered a risk factor for SLN metastasis [34], was more common in patients with a negative SLN biopsy. Information on microsatellitosis, however, was missing for almost half of the patients and the most likely explanation for this unexpected finding thus is a nonuniform distribution of missing data. Another limitation of our study is that we did not include mitotic index, although it should be noted that the usefulness of this predictor for assessing SLN involvement in thick melanoma has not been consistent [28,29].

Based on the results of the MSLT-II and DECOG-SLT [12,13] trials, which failed to find a survival benefit for CLND versus intensive follow-up with ultrasound monitoring, CLND is no longer considered mandatory in patients with a positive SLN biopsy [1]. A recent meta-analysis of fifteen studies also confirms this results [36]. A survival benefit for MMS and even DFS was also absent in our series of patients with thick melanoma. It is, however, likely that in a period where CLND after a positive SLN biopsy was the standard of care, the patients who were not selected for CLND were patients with minimal lymph node tumor burden, and as such would have had a very low risk of non-SLN involvement. There is no doubt that the performance of CLND provides better locoregional control of the disease. However, this is not reflected in our cohort in an increase in DFS. This could be due to the fact that in this subgroup of patients of such high risk (thick melanoma with positive SLN) the relapses occurred mainly at distance and not in the nodal basin itself. CLND could maintain its usefulness

in those patients or centers that could not apply intensive follow-up as described in MSLT-II, especially in lymphatic areas where the CLND has lower morbidity like the neck.

There is no doubt that non-SLN metastasis in CLND has important prognostic value in terms of both MSS and DFS. The MSS rate at 10 years, for instance, was 53% in patients with negative nodes on CLND but just 26.9% in those with positive nodes. In our opinion, however, this prognostic value is not a strong enough argument to justify the use of a procedure with such high morbidity. Even in a high-risk situation like ours (thick melanoma and SLN positivity), just 32% of patients had positive non-SLN on CLND. In other words, at least 68% of patients underwent unnecessary immediate CLND and were exposed to a high risk of lifelong morbidity. Madu et al. recently suggested that assessment of SLN tumor load, at least in patients with stage IIIA melanoma, could provide similar prognostic information to CLND, but without the associated morbidity risks [37]. Further studies are needed to validate these findings in patients with thick melanoma and SLN positivity (stages IIIC-IIID) [38]. Another important consideration is that the risk of relapse is high, regardless of nodal status on CLND. All patients should therefore be considered for adjuvant treatment and their management should not be based on the results of the CLND.

Another interesting finding in our study is the intriguing role of age in the behavior of thick melanoma. In the first part of our study we found that older patients had a lower rate of SLN involvement. Nonetheless, in patients with stage III melanoma, age was the only variable other than nodal status on CLND associated with poor prognosis, supporting reports from other studies of thin and intermediate-thickness tumors [39,40].

From a surgical perspective, and for the aim of this study, the dissections performed were not categorized with regards to their completeness or quality assessment. However, according to the recommendations available, the overall approach of the participating centers as for the extent of the lymph node dissections of patients with positive SLNB was as follows: axillary dissections involved the removal of level I, II and III lymph nodes; groin dissections involved the removal of the inguinal lymph nodes, with external iliac and obturator lymph nodes dissection if pelvic imaging suggested upper involvement; selective neck dissections are indicated, which involves the removal of lymph nodes of different levels, depending on the site of the primary tumor, the site of node and the lymphatic drainage highlighted at lymphoscintigraphy [41]. Finally, as another limitation of our study, we did not attempt the design of a model to predict the status of the NSLN in the CLND. We did not have data regarding the tumor load in the SLN in all the patients, and designing a model without taking into account this information seemed not very useful.

5. Conclusions

In conclusion, we were able to identify subgroups of patients with thick melanoma with distinct risks of metastatic SLN involvement. This should guide decisions on the indication for SLN biopsy. SLN biopsy may not be indicated in nonulcerated LMM or other uncommon histologic subtype. Our findings also indicate that CLND in thick melanoma patients with positive SLN biopsy does not confer benefits in terms of DFS and MSS. Further studies, however, are needed to validate these findings.

Acknowledgments

We wish to thank Dr. Miguel Angel Descalzo for his invaluable comments and

constructive criticism of this manuscript; and to Anne Murray for helping with English editing and correction of the manuscript. Other members of SENTIMEL study group are, Natalia Espinosa, Pol Gimenez, Javiera Pérez, Sebastian Podlipnik, Ramon Rull, Sergi Vidal-Sicart, Oriol Yélamos, Maria Teresa Fiero, Isidro Bolumar, Ángel Pla, Ariadna Quer-Pi sunyer, José L. Manzano, Iciar Pascual, Ane Jaka, and Marina Sánchez-Lucas.

Author Contributions:

Drs Boada, Tejera-Vaquerizo , had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: Boada, Tejera-Vaquerizo. Acquisition, analysis, and interpretation of data: Boada, Tejera-Vaquerizo, Ribero, Puig, Nagore, Moreno-Ramírez. Drafting of the manuscript: Boada, Tejera-Vaquerizo. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Ribero, Puig, Moreno-Ramírez, Quaglino, Osella-Abate, Cassoni, Malvehy, Carrera, Pigem, Barreiro-Capurro, Requena, Traves, Manrique-Silva, Sanchez-Orland, L Ferrándiz, García-Senosiain, Fernández-Figueras, C Ferrándiz, Nagore.. Statistical analysis: Tejera-Vaquerizo. Obtained funding: Puig. Administrative, technical, or material support: Boada, Tejera-Vaquerizo. Study supervision: Ferrándiz, Nagore.

References

- [1] Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:399–413. doi:10.1200/JCO.2017.75.7724.
- [2] Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Moreno-Ramírez D, Descalzo-Gallego MA, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study. *Int J Cancer* 2018;142:641–8. doi:10.1002/ijc.31078.
- [3] Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, Winstanley JB, Spillane AJ, Quinn MJ, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* 2013;258:152–7. doi:10.1097/SLA.0b013e31828421e1.
- [4] Bello DM, Han G, Jackson L, Bulloch K, Ariyan S, Narayan D, et al. The Prognostic Significance of Sentinel Lymph Node Status for Patients with Thick Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016. doi:10.1245/s10434-016-5502-y.
- [5] Saw R, Allan C, Barbour A, Ch'ng S, Coventry BJ, Gyorki D, et al. Sentinel node biopsy in patients with intermediate and thick melanomas – A balanced view. *Aust Fam Physician* 2015;44:876.
- [6] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;NEJMoa1709030. doi:10.1056/NEJMoa1709030.

- [7] Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;NEJMoa1708539. doi:10.1056/NEJMoa1708539.
- [8] Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302–11; discussion 311-3.
- [9] Savoia P, Fava P, Caliendo V, Osella-Abate S, Ribero S, Quaglino P, et al. Disease progression in melanoma patients with negative sentinel lymph node: does false-negative specimens entirely account for this phenomenon? *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26:242–8. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04055.x.
- [10] Gyorki DE, Sanelli A, Herschtal A, Lazarakis S, McArthur GA, Speakman D, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in T4 Melanoma: An Important Risk-Stratification Tool. *Ann Surg Oncol* 2016;23:579–84. doi:10.1245/s10434-015-4894-4.
- [11] Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Mercader-Cidoncha E, Suárez-Fernández R, Avilés-Izquierdo JA. Why do patients with thick melanoma have different outcomes? A retrospective epidemiological and survival analysis. *Clin Transl Oncol* 2017;19:1055–7. doi:10.1007/s12094-017-1637-y.
- [12] Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211–22. doi:10.1056/NEJMoa1613210.
- [13] Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre ,

- randomised , phase 3 trial 2016:757–67. doi:10.1016/S1470-2045(16)00141-8.
- [14] Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, Maurichi A, Quaglino P, Borgognoni L, et al. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol* 2014;32:935–41. doi:10.1200/JCO.2013.50.7681.
- [15] Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, Hari DM, Shin-Sim M, Difronzo AL, et al. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg* 2013;148:879–84. doi:10.1001/jamasurg.2013.3044.
- [16] Sinnamon AJ, Song Y, Sharon CE, Yang YX, Elder DE, Zhang PJ, et al. Prediction of Residual Nodal Disease at Completion Dissection Following Positive Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2018. doi:10.1245/s10434-018-6647-7.
- [17] Wong SL, Kattan MW, McMasters KM, Coit DG. A nomogram that predicts the presence of sentinel node metastasis in melanoma with better discrimination than the American joint committee on cancer staging system. *Ann Surg Oncol* 2005;12:282–8. doi:10.1245/ASO.2005.05.016.
- [18] Piñero A, Canteras M, Ortiz E, Martínez-Barba E, Parrilla P. Validation of a nomogram to predict the presence of sentinel lymph node metastases in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2874–7. doi:10.1245/s10434-008-0077-x.
- [19] R. M, C. D, J.F. T, R.A. S. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): A scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:4441–9. doi:10.1200/JCO.2010.30.9567.

- [20] Caracò C, Borgognoni L, Caliendo V, Rossi CR, Mocellin S, Campana LG, et al. Prediction of Non-sentinel Node Status in Patients with Melanoma and Positive Sentinel Node Biopsy: An Italian Melanoma Intergroup (IMI) Study. *Ann Surg Oncol* 2017;25:271–9. doi:10.1245/s10434-017-6143-5.
- [21] Bhutiani N, Egger ME, Stromberg AJ, Gershenwald JE, Ross MI, Philips P, et al. A model for predicting low probability of nonsentinel lymph node positivity in melanoma patients with a single positive sentinel lymph node. *J Surg Oncol* 2018;118:922–7. doi:10.1002/jso.25193.
- [22] Fernández-Figueras MT, Hilari JM, Ferrándiz C, Rex J, Fraile M, Paradelo C, et al. Single-Institution Experience in the Management of Patients with Clinical Stage I and II Cutaneous Melanoma: Results of Sentinel Lymph Node Biopsy in 240 Cases. *Dermatologic Surg* 2010;31:1385–93. doi:10.2310/6350.2005.31202.
- [23] Tejera-Vaquero A, Nagore E, Herrera-Acosta E, Martorell-Calatayud A, Martín-Cuevas P, Traves V, et al. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2012;148:577–84. doi:10.1001/archdermatol.2011.2522.
- [24] Vidal-Sicart S, Pons F, Fuertes S, Vilalta A, Rull R, Puig S, et al. Is the identification of in-transit sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients really necessary? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:945–9. doi:10.1007/s00259-004-1485-1.
- [25] Kass G V. An Exploratory Technique for Investigating Large Quantities of Categorical Data. *Appl Stat* 2006;29:119. doi:10.2307/2986296.
- [26] Biggs D, Ville B De, Suen E. A method of choosing multiway partitions for classification and decision trees. *J Appl Stat* 1991;18:49–62.

doi:10.1080/02664769100000005.

- [27] Fernandez-Flores A, Boada A, Fernández-Figueras MT. Generalized Leishmanides in an Immunodeprived Man. *Am J Dermatopathol* 2017;39:e29–33.

doi:10.1097/DAD.0000000000000676.

- [28] Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, Koscsó JM, Konstantinovic MA, Govsyeyev N, et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* 2015;121:1628–36.

doi:10.1002/cncr.29239.

- [29] White I, Fortino J, Curti B, Vetto J. Clinical impact of sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4 mm) melanomas. *Am J Surg* 2014;207:702–7;

discussion 707. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.12.022.

- [30] Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Balagna E, Senetta R, Fierro MT, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): What is Its Prognostic Role? *Ann Surg Oncol* 2015;22:1967–73. doi:10.1245/s10434-014-4211-7.

- [31] Tejera-Vaquerizo A, Martín-Cuevas P, Gallego E, Herrera-Acosta E, Traves V, Herrera-Ceballos E, et al. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:208–18.

doi:10.1016/j.ad.2014.10.012.

- [32] Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622–34. doi:10.1200/JCO.2001.19.16.3622.

- [33] Dunne JA, Wormald JCR, Steele J, Woods E, Odili J, Powell BWEM. Is sentinel lymph node biopsy warranted for desmoplastic melanoma? A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2017;70:274–80. doi:10.1016/j.bjps.2016.11.003.
- [34] Kimsey TF, Cohen T, Patel A, Busam KJ, Brady MS. Microscopic Satellitosis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma: Implications for Nodal Basin Staging. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1176–83. doi:10.1245/s10434-009-0350-7.
- [35] White I, Fortino J, Curti B, Vetto J. Clinical impact of sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4 mm) melanomas. *Am J Surg* 2014;207:702–7. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.12.022.
- [36] Angeles C V., Kang R, Shirai K, Wong SL. Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma. *BJS* 2019;bjs.11149. doi:10.1002/bjs.11149.
- [37] Madu MF, Franke V, Bruin MM, Berger DMS, Bierman C, Jóźwiak K, et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. *Eur J Cancer* 2017;87:212–5. doi:10.1016/j.ejca.2017.09.002.
- [38] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., 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. doi:10.3322/caac.21409.
- [39] Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, Gimotty P, Elder DE, Xu X, et al. Association Between Patient Age and Lymph Node Positivity in Thin Melanoma. *JAMA Dermatology* 2017;19104:1–8. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2497.

- [40] Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer* 2011;2:538–43.
- [41] Sommariva A, Clemente C, Rossi CR. Standardization and quality control of surgical treatment of cutaneous melanoma: Looking for consensus of the Italian Melanoma Intergroup. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:148–56.
doi:10.1016/j.ejso.2014.07.035.

Figure legends

Figure 1. CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector) classification tree

including the following variables: ulceration, histologic subtype, age, and

lymphovascular invasion. RR indicates relative risk.

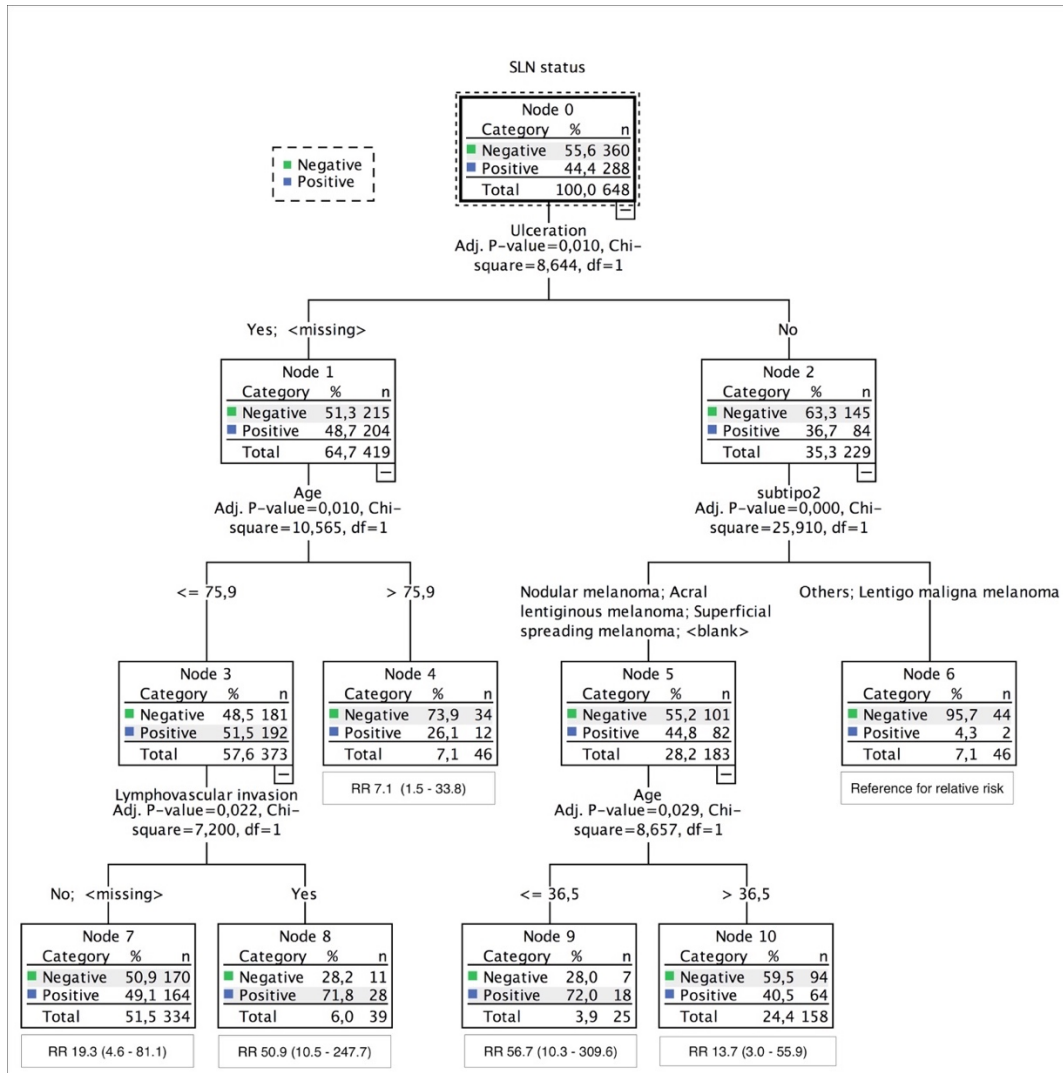


Figure 2. (A-B) Estimated Disease-free, and Melanoma-specific Survival according to performance of complete lymph node dissection (CLND). Survival using the Kaplan-Meier method according to complete lymph node performed (CLND yes) vs non-performed (CLND no) (n=261). **(C,D) Estimated Disease-Free and Melanoma-Specific Survival according to non-sentinel lymph node status.** Survival using the Kaplan-Meier method according to non-sentinel lymph node status only for the group who underwent complete lymph node dissection (n=217).

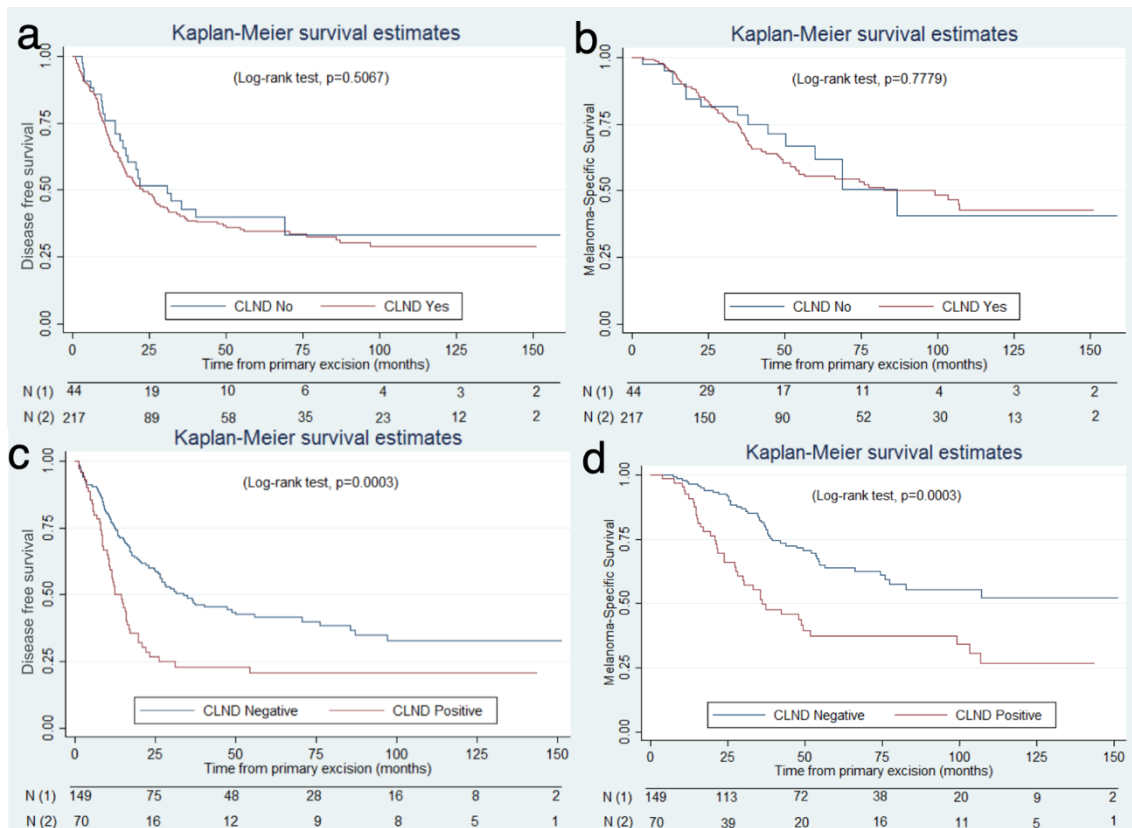


Table 1. Characteristics of study population based on SLN status

	Negative SLN biopsy	Positive SLN biopsy		Whole series
Variable	No.	No.	<i>p</i> value	No.
Sex (missing=0)				
Male	230	176	0.45	360
Female	130	112		288
Age at diagnosis (years) (cont.) (missing=0)	59.7	56.4	0.005	58.2
Anatomic location (missing=69)				
Head & neck	70	27	0.016	97
Extremities	82	63		145
Trunk	124	117		241
Hand/foot	51	40		91
Other	4	3		7
Breslow thickness (mm) (cont.)	6.66	7.12	0.152	6,86

Ulceration (missing=57)				
Absent	146	84	0.003	230
Present	185	178		363
Histologic subtypes (missing=9)				
LMM	15	4	0.005	19
SSM	79	86		165
NM	180	148		328
ALM	29	23		52
Other	54	23		77
Microsatellitosis (missing=301)				
Absent	181	141	0.029	322
Present	21	6		27
Vascular invasion (missing=320)				
Absent	156	100	0.002	181
Present	25	39		139
Regression (missing=180)				

Absent	233	176	0.952	409
Present	35	26		61

Abbreviations: ALM, acral lentiginous melanoma; Cont., continuous; LMM, lentigo
maligna melanoma; NM, nodular melanoma; SSM, superficial spreading melanoma.

Table 2. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors of sentinel lymph node positivity

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	<i>p</i> value	OR	95% CI	<i>p</i> value
Sex (missing=0)						
Male	1.12	0.86–1.52	0.47			
Female	Ref.					
Age at diagnosis (years) (cont.) (missing=0)	0.98	0.97–0.99	0.005	0.97	0.96–0.99	0.006
Site						
Head & neck	Ref.					
Extremities	1.84	1.08–3.2	0.029			
Trunk	2.26	1.35–3.77	0.002			
Hand/foot	1.88	1.03–3.43	0.038			
Others	2.64	1.09–6.38	0.03			
Breslow thickness (mm) (cont.)	1.03	0.99–1.07	0.1			
Ulceration						
Absent	Ref.			Ref.		
Present	1.58	1.13–2.21	0.01	1.71	1.01–2.94	0.04
Histologic subtypes						
LMM	Ref.			Ref.		
SSM	4.07	1.29–12.8	0.01	12.62	1.4–113.1	0.023
NM	3.07	1–9.37	0.05	13.58	1.5–121.9	0.02
ALM	3.09	0.9–10.49	0.07	9.1	0.96–86.8	0.06
Others	1.62	0.48–5.42	0.43	3.63	0.32–40.6	0.29
Microsatellitosis						
Absent	Ref.					

Present	0.36	0.14–0.93	0.034	0.32	0.11–0.9	0.031
Vascular invasion						
Absent	Ref.					
Present	1.61	0.99–2.62	0.012	3.48	1.71–7.03	0.001
Regression						
Absent	Ref.					
Present	1.01	0.59–1.75	0.95			

Abbreviations: ALM, acral lentiginous melanoma; CI, confidence interval; LMM, lentigo maligna melanoma; NM, nodular melanoma; OR, odds ratio; SSM, superficial spreading melanoma.

Table 3. Characteristics of study population based on complete lymph node dissection result (n=265)

	Negative nodes on CLND		Positive nodes on CLDN			Whole series	
Variable	No.	% or IQR	No.	% or IQR	<i>p</i> value	No.	% or IQR
Sex (missing=0)							
Male	134	61.5%	84	61.1%	0.97	163	
Female	130	36.1%	112	38.5%		288	44.4
Age of diagnosis (years) (cont.) (missing=0)	59.7	49-71	56.4	45-69	0.005	58.2	48-70
Anatomic location (missing=69)							
Head & neck	70	21.1	27	10.8	0.016	97	16.7
Extremities	82	24.8	63	25.2		145	25
Trunk	124	37.5	117	46.8		241	41.5
Hand/foot	51	15.4	40	16		91	15.7
Others	4	1.2	3	1.2		7	1.2

Breslow thickness (mm) (Cont.)	6.66	5-8	7.12	5-8	0.152	6,86	5-8
Ulceration (missing=57)							
Absent	146	44.1	84	32.1	0.003	230	38.8
Present	185	55.9	178	77.9		363	61.2
Histologic subtypes (missing=9)							
LMM	15	4.2	4	1.4	0.005	19	3
SSM	79	22.1	86	30.3		165	25.7
NM	180	50.4	148	52.1		328	51.2
ALM	29	8.1	23	8.1		52	8.1
Others	54	15.1	23	8.1		77	12
Microsatellitosis (missing=301)							
Absent	181	89.6	141	95.9	0.029	322	92.3
Present	21	10.4	6	4.1		27	7.7
Vascular invasion (missing=320)							
Absent	156	86.2	100	71.9	0.002	181	56.6

Present	25	13.8	39	28.1		139	43.4
Regression (Missing=180)							
Absent	233	86.9	176	87.1	0.952	409	87
Present	35	13.1	26	12.9		61	13

ALM, acral lentiginous melanoma; CLND, Complete lymph node dissection; LMM, lentigo malignant melanoma; NM, nodular melanoma; SSM, superficial spreading melanoma.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

En resumen, los resultados más relevantes de las publicaciones, en relación a las hipótesis planteadas, son los siguientes:

1. *La realización de la BSGC podría aumentar la supervivencia de los pacientes con melanoma grueso.*
 - a. La realización de la BSGC no aumenta la supervivencia de los pacientes con melanoma grueso. No había diferencias en la SEM a los 5 [59.8%; 95% intervalo de confianza (IC), 59.74–59.85 vs. 57.1%; 95% IC, 57.04–57.15] y 10 años (44.5%; 95% IC, 44.42–44.57 vs. 48.3%; 95% IC, 48.24–48.35; HR, 0.89; 95% IC, 0.7–1.14; $p = 0.365$; log rank test, 0.364).
 - b. La SLE a los 5 años era superior en el grupo de la BSGC [38.8%; 95% (IC), 38.85–38.74 vs. 35.2%; 95% CI, 35.14–35.25] pero no a los 10 años [29.2% (95% IC, 29.14–29.26) y 28.9% (95% CI, 28.85–28.94) [hazard ratio (HR), 0.79 (95% IC, 0.65–0.96; $p = 0.016$; log rank test, 0.016].
 - c. La supervivencia global (SG) era superior a los 5 años en el grupo BSGC (58.4%; 95% IC, 58.34–58.45 vs. 50.9%; 95% IC, 50.83–50.96) pero no a los 10 años (39.8%; 95% IC, 39.72–39.87 vs. 41.4%; 95% IC, 41.33–41.47) (HR, 0.81; 95% IC, 0.65–1.01; $p = 0.06$; log rank test, 0.055).
 - d. En el análisis multivariable de factores predictivos de supervivencia la realización de la BSGC se relacionaba con una mayor SLE y SG pero no tenía impacto en la SEM.

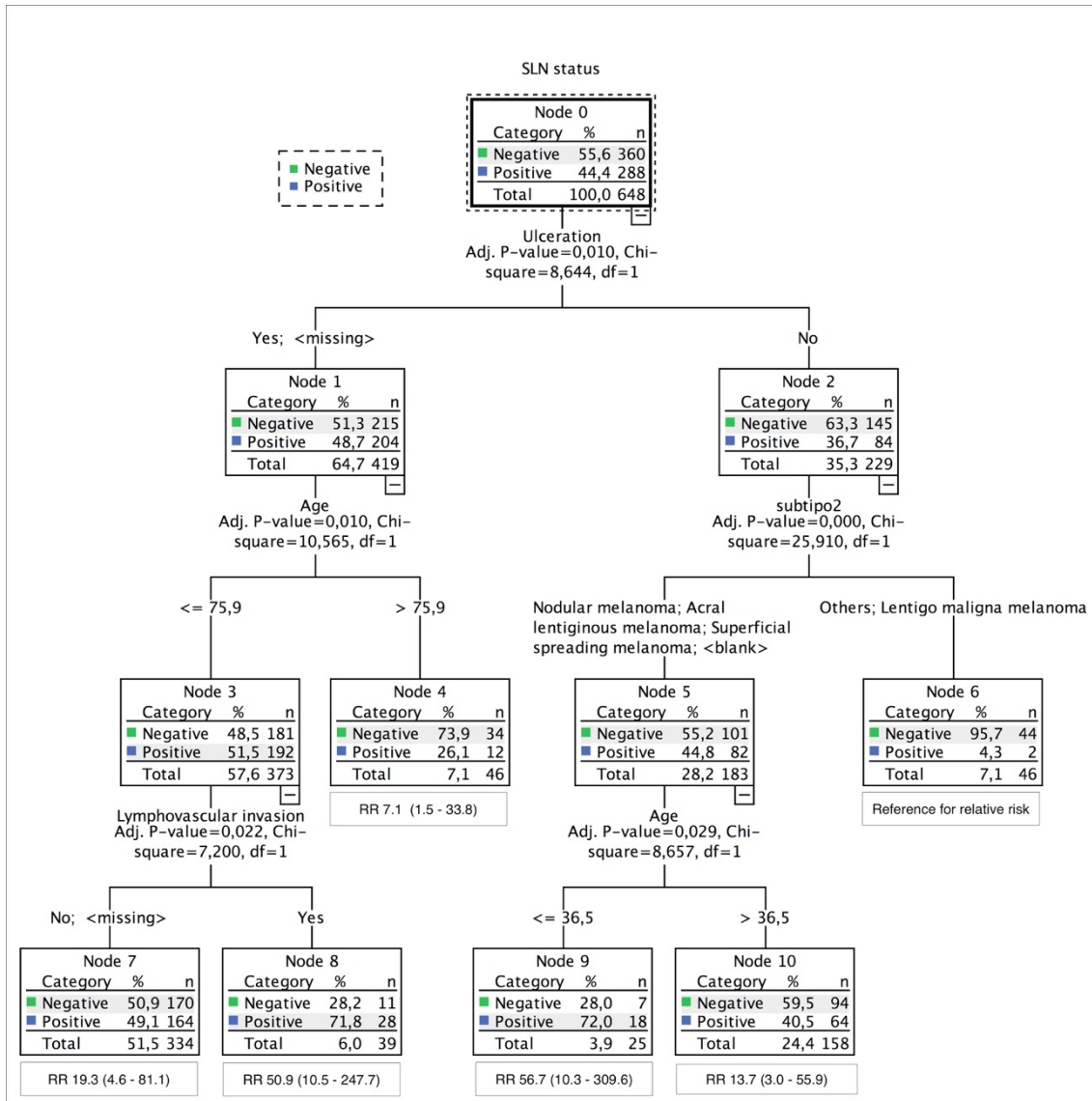
2. *El resultado de la BSGC es un marcador pronóstico en los pacientes con melanoma grueso.*
 - a. De los 376 pacientes de la cohorte emparejada a los que se había realizado la BSGC, 154 (41%) presentaban micrometástasis en el GC.
 - b. El estado del GC se relacionaba con diferencias en la SLE a los 5 y 10 años. Estas eran del 44.3% (95% IC, 44.22–44.37) y 32% (95%, IC 31.90–32.09) en el grupo con GC negativo frente al 30.8% (95% IC, 30.72–30.88) y 24.1% (95% IC, 24.01–24.18) ($p < 0.001$) en el grupo con GC positiva.
 - c. El estado del GC también se relacionaba con diferencias en la SEM. Estas eran a los 5-10 años del 65.4% (95% IC, 65.32–65.48) y 48.3% (95% IC, 48.19–48.40) en el grupo con GC negativo frente al 51.9% (95% IC 51.80–51.99) y 38.8% (95% IC 38.68–38.91; $p = 0.01$) en el grupo con GC positivo. Por tanto podemos concluir que el estado del GC es un marcador pronóstico en los pacientes con melanoma grueso.
3. *Distintas variables clínicas e histológicas determinan diferente riesgo de afectación del ganglio centinela en los pacientes con melanoma grueso.*
 - a. Se incluyeron 660 pacientes con melanoma grueso sometidos a la BSGC. El GC fue identificado en 648 pacientes (98.18%). De los pacientes a los que se les identificó el GC, 288 (44.4%) eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 58.2 años (rango intercuartílico 48-70)

- b. La afectación del GC se observó en 288 pacientes (44.4%).

- c. La regresión logística multivariante demostró que la edad (pacientes jóvenes), el tipo histológico (lentigo maligno melanoma/otros subtipos), la presencia de ulceración, la ausencia de microsatelitosis y la presencia de invasión linfoscavular se asociaban de forma independiente a la presencia de micrometástasis en el GC.

- d. Se construyó un árbol de clasificación CHAID (detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado) para predecir el riesgo de afectación del GC (Figura 9). Éste árbol de decisión mostró que la ulceración es el predictor más importante de afectación del GC. Para los melanomas no ulcerados, los subtipos histológicos de melanoma lentigo maligno y otros subtipos poco frecuentes se asociaron con una baja tasa de afectación de GC (4,3%).

Figura 9. Árbol de clasificación CHAID que incluye las siguientes variables: ulceración, tipo histológico, edad e invasión linfovascular.



e. Por tanto podemos asegurar que existen variables clínicas e histológicas que determinan el riesgo de afectación del GC.

4. La realización de la linfadenectomía selectiva después de una BSGC positiva en los pacientes con melanoma grueso no tiene impacto en la supervivencia.

- a) De los 288 pacientes con BSGC positiva disponíamos de información sobre la realización de la LS en 261(90.6%). Ésta se había realizado en 217 pacientes (83.14%), mientras que en 44 (16.86%) se optó por la observación.

- b) No existieron diferencias significativas en la SLE o la SEM entre los pacientes a los que se había realizado LS y los que no, por lo que podemos concluir que LS después de una BSGC en melanoma grueso no tiene impacto en la supervivencia.

- c) Se observó afectación de los GNC en 69 (32%) de los 217 pacientes sometidos a LS. El estado de los GNC se asociaba a diferencias en la SLE y la SEM tanto a los 5, como en los 10 años.

- d) El estado de los GNC era un factor pronóstico independiente para la SLE (*hazard ratio ajustada [AHR], 2.25; 95% IC: 1.51-3.56; $p < 0.001$*) y la SEM (*AHR, 2.2; 95% IC: 1.4-3.4; $p < 0.001$*).

DISCUSIÓN

El primer trabajo ha servido para clarificar el papel de la BSGC en los pacientes con melanoma grueso. La realización de la BSGC, seguida de una LS en los casos con GC positivo, no aumenta la supervivencia específica de melanoma.

Estos hallazgos son consistentes con los hallazgos que se obtuvieron en su momento para el melanoma de grosor intermedio en el MSLT-I(91). De hecho, aunque el MSLT-I se centraba en el melanoma de grosor intermedio, incluía también una cohorte de 290 pacientes con melanoma de grosor > 3.5 mm que se analizaron de forma independiente. Se observaron, para esta cohorte, resultados similares que para la cohorte de grosor intermedio, es decir, una ventaja para los pacientes sometidos a la BSGC en la supervivencia libre de enfermedad (SLE a los 10 años era del $50.7 \pm 4.0\%$ en el grupo de la BSGC vs. $40.5 \pm 4.7\%$ en el grupo observación; $p = 0.03$) pero no para la supervivencia específica de melanoma (SEM a los 10 años era del $58.9 \pm 4.1\%$ en el grupo de la BSGC vs. $64.4 \pm 4.6\%$ en el grupo observación; $p = 0.56$).

Sin embargo, existían estudios observacionales que habían sugerido que la BSGC pudiera tener un beneficio terapéutico en el subgrupo de pacientes con melanoma grueso. En un estudio observacional de melanomas de cabeza y cuello con una base de datos de menor número ($n=108$) se observa una tendencia a una mejor SEM para el brazo de la BSGC (con LS en los casos de GC positivo) a los 5 años (73% vs. 68%). Aunque la HR para la BSGC de 0.8 esta diferencia no fue estadísticamente significativa(125).

Otros estudios que han comparado en melanoma grueso un brazo de realización de la BSGC (con LS en los casos de GC positivo) frente a la observación ha sido el de Kachare y colaboradores(126) en el que sobre los datos del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) compara 2746 pacientes con melanoma grueso sometidos a BSGC con 1825 pacientes sin la realización de este procedimiento considerado el

brazo de observación. Los autores encontraron una pequeña diferencia en la supervivencia entre ambos grupos (65% vs. 62%; $p=0.008$) con una HR de 1.09 para el grupo de observación, aunque esta diferencia no se mantenía significativa en el análisis multivariante.

Finalmente, existen otros dos estudios en esta línea. Ribero y colaboradores sobre una población de 350 pacientes con melanoma grueso, observaron que el grupo de pacientes donde no se les realizó la BSGC (grupo observación) tenía una supervivencia similar al grupo de GC positivo(127). Datos similares fueron encontrados en un estudio publicado con los pacientes del Instituto Valenciano de Oncología(128). Estos hallazgos justificaban plantear un estudio para clarificar la situación.

Sin duda la mejor opción para responder a la pregunta de si la realización de la BSGC acompañada de la LS aumentaba la supervivencia en el melanoma grueso hubiera sido un ensayo clínico prospectivo randomizado. La asignación aleatoria en un ensayo clínico divide la muestra de los pacientes en grupos que se asemejan con respecto a las otras variables basales. Sin embargo, en los estudios observacionales, en los que la asignación no es aleatoria, los pacientes de ambos grupos difieren habitualmente en variables cruciales que están relacionadas con la variable respuesta. Estos desequilibrios en las variables pueden conducir a estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento. Debido a que esta asignación no era aleatoria, en nuestro trabajo, hemos realizado un emparejamiento en función de la propensión o probabilidad de ser incluido en el grupo de BSGC o grupo observación. El método se denomina puntuación de propensión (Propensity Score, PS)(129). El PS es la probabilidad de que a un paciente con unas características basales específicas se le asigne a un brazo concreto (por ejemplo el brazo de la realización de la BSGC). Al emparejar a los sujetos de una cohorte en función del PS, podemos diseñar estudios observacionales

que sean análogos a los estudios aleatorios, con un equilibrio aproximado en cuanto a las distintas variables observadas, y así generar estimaciones menos sesgadas del efecto del tratamiento (asignación al BSGC vs. grupo observación).

En nuestro trabajo partimos de una cohorte inicial de 1211 pacientes con melanoma grueso. En esa cohorte existían importantes diferencias entre los pacientes del grupo en los que se había realizado la BSGC y los que no (brazo observación). Al realizar el emparejamiento basado en la puntuación de propensión se ha limitado el estudio a dos cohortes de 376 pacientes cada una, pero de esta manera las cohortes eran muy similares entre ellas. De hecho la edad era la única variable clínico-patológica distinta entre los grupos, con una edad ligeramente superior en el grupo observación (66.6 vs. 64.4 años; p 0.032).

La ausencia de beneficio en la supervivencia de la BSGC observada en nuestro trabajo es consistente con la creencia actual de que la diseminación en el melanoma no se produce de forma secuencial. La teoría de la diseminación secuencial o “incubator hypothesis” es heredera de la visión de la diseminación del cáncer que proponía Halsted (75). El melanoma se diseminaría inicialmente por vía linfática hacia los ganglios regionales, de hecho el GC sería el primero al que pueden acceder las células tumorales. Estas células permanecerían durante un tiempo variable confinadas en estos ganglios linfáticos regionales, y posteriormente iniciarían desde ahí su diseminación visceral por vía hemática. Según los defensores de este modelo la diseminación directamente hematogena, sin pasar por el ganglio, la consideran posible pero excepcional (130,131). Los resultados del MSLT-I en melanoma de grosor intermedio, de nuestro trabajo en melanoma grueso y de los ensayos sobre la LS tras una BSGC positiva corroborarían que este modelo de diseminación tumoral no es correcto. Si el melanoma se diseminara de forma secuencial, el tratamiento precoz de las micrometástasis ganglionares ya sea originariamente con la LE o posteriormente

con la BSGC acompañada de LS hubiera conseguido aumentar la supervivencia en el melanoma.

Por el contrario, la hipótesis del marcador defendida como opuesta a la hipótesis anterior, consideraba que el melanoma se disemina desde el tumor primario tanto vía linfática como hematológica. La afectación del GC sería un marcador de la capacidad metastásica del tumor, y por tanto del mal pronóstico de este pero ninguna intervención sobre los ganglios locoregionales cambiaría la supervivencia que viene determinada por la diseminación hematológica(132).

La concepción actual de la diseminación del melanoma se aproxima a la hipótesis del marcador pero de hecho es heredera de la visión de Clark(131,133). Clark consideraba que no todos los melanomas tienen el mismo poder metastásico. Esto explicaría que en ocasiones melanomas con un elevado grosor no las produzcan. Luego, entre los melanomas que sí producen metástasis, algunos están destinados a producir tan sólo metástasis linfáticas en los ganglios regionales, otros tan sólo metástasis diseminadas por vía hemática y otros (el grupo mayoritario) se podrían diseminar por ambas vías y producir finalmente metástasis linfáticas y viscerales. La demostración que el tiempo de aparición de las metástasis sistémicas es el mismo con independencia de que previamente los pacientes desarrollaran metástasis linfáticas o no también es coherente con este modelo de progresión(134,135).

Un objetivo secundario de nuestro primer trabajo era corroborar el valor pronóstico de la BSGC en melanoma grueso. La utilidad de la BSGC para estratificar el riesgo de los pacientes con melanoma de grosor intermedio quedó ampliamente probado en el MSLT-1(91). En la cohorte de pacientes con melanoma grueso del MSLT-1, el resultado de la BSGC también determinó el pronóstico. Así la SEM a los 10 años era significativamente mejor entre los pacientes con GC negativo [64.6±4.9% en el grupo

con GC negativo y $48.0 \pm 7.0\%$ en los pacientes con GC positivo (HR, 1.75; 95% IC, 1.07-2.87; $p = 0.03$). Estudios observacionales retrospectivos posteriores también avalaban el valor pronóstico de la BSGC en el melanoma grueso(126,136–138). Nuestro trabajo corrobora una peor SLE y SEM en los pacientes con GC positivo. Con una tasa de GC positivo del 41% (154/376), la SEM a los 10 años fue del 38.8% (95% IC 38.68–38.91) en los pacientes con GC positivo y del 48.3% (95% CI, 48.19–48.40; $p = 0.01$) en los pacientes con GC negativo.

En la actualidad la indicación de la BSGC en melanoma grueso parece especialmente relevante. Los pacientes con melanomas gruesos, son un grupo de alto riesgo aunque con un comportamiento heterogéneo(139). La actual 8ª clasificación de la (AJCC) los clasifica, en ausencia de afectación del ganglio centinela, como T4a (IIb) o T4b (IIc) en función de si están ulcerados o no(7). En estos pacientes, a pesar de que su pronóstico es incluso peor que el de los melanomas estadios IIIA, no esta indicada, a día de hoy, las nuevas terapia adyuvantes. Esto se debe a que los ensayos de adyuvancia se centraron inicialmente en los estadios III(140–142), y no incluyeron pacientes estadio IIB-IIIC. En estos pacientes, la afectación del GC empobrece el pronóstico pero a la vez hace posible la indicación del tratamiento adyuvante. No realizar la BSGC en estos pacientes imposibilita precisar mejor su pronóstico y les niega la posibilidad de realizar un tratamiento que ha demostrado que puede aumentar su supervivencia(143).

El segundo de nuestros trabajos aborda los factores clínicos e histológicos que determinan el riesgo de afectación del GC. La indicación de la BSGC suele realizarse cuando existe un riesgo del 5% de un resultado positivo. Este riesgo se asume que se alcanza a partir de que el melanoma tiene un grosor de 0.8 mm o aún si no lo alcanza pero esta ulcerado o tiene otros factores de mal pronóstico. En los casos de melanoma grueso este riesgo del 5% está ampliamente superado. En nuestro primer

estudio, por ejemplo, se produjo un resultado positivo en el 41% de los pacientes. Sin embargo, el melanoma grueso tiene un comportamiento biológico heterogéneo y el riesgo de afectación del GC no es el mismo en todos los pacientes. Conocer los factores que se relacionan con una BSGC positiva puede ser útil para guiar la indicación de la técnica en algunos casos.

En primer lugar se realizó un análisis por regresión múltiple que determinó que las variables clínico-patológicas que se relacionaban con la afectación del ganglio centinela eran la edad (pacientes jóvenes), el tipo histológico (lentigo maligno melanoma y otros subtipos poco frecuentes), la ulceración, las microsateletosis y la invasión linfovascular. Posteriormente se construyó un árbol de decisión CHAID, que es un método de clasificación para generar árboles de decisión mediante estadísticos de chi-cuadrado para identificar divisiones óptimas.

De todas las variables incluidas en el estudio, cuatro (edad, subtipo histológico, ulceración e invasión linfovascular) se utilizaron en el árbol CHAID. La ulceración fue el predictor más importante de la afectación del GC. Para melanomas ulcerados, una edad inferior a 76 años y la invasión linfovascular aumentó el RR de micrometástasis en el GC (RR, 50.9; IC 95%: 10.5-247.7). En el caso de los melanomas no ulcerados, ser joven y tres de los subtipos histológicos de melanoma (MN, MES y MLA) aumentaron el riesgo de positividad (RR, 56.7; IC 95%: 10.3-309.6). Por el contrario, el LMM y otros subtipos histológicos, se asociaron con una baja tasa de afectación del GC (4,3%).

La presencia de ulceración ha sido la variable más importante como factor predictor de micrometástasis en el GC. En nuestra serie el 48.7% de los melanomas ulcerados presentaba afectación del GC, mientras que en los melanomas no ulcerados la

afectación del GC se veía en el 36.5% de los casos. El papel predictor de afectación del GC ya había sido señalado con anterioridad (127,137,138).

De forma interesante, en el melanoma grueso, el aumento del índice de Breslow no se relaciona con un mayor riesgo de afectación del ganglio centinela, como si pasa en el melanoma de grosor intermedio(144). De hecho, hay trabajos que demuestran una relación no lineal entre el índice de Breslow y el pronóstico, de forma que a partir de un Breslow determinado los aumentos de éste no se trasladan en significativos empeoramientos del pronóstico(14). Nuestro trabajo demostraría también que los incrementos de Breslow en el melanoma grueso no conllevarían un incremento del riesgo de afectación del GC, que ya es alto de por si. Podría especularse que con un grosor de 4 mm el posible acceso a la circulación linfática estaría ya garantizado y que serian otros factores los que determinarían que ésta se produjera.

Aunque el melanoma grueso se considera un tumor con un elevado riesgo de metástasis en el GC, nuestro estudio muestra que este riesgo es heterogéneo. Así es superior al 50% en algunos casos como en los melanomas ulcerados en pacientes menores de 76 años con invasión linfovascular o en melanomas no ulcerados en pacientes menores de 36.5 años con tipo histológico MN/MES/MAL. En cambio el riesgo es menor del 5% en melanomas no ulcerados del tipo histológico LMM o otros subtipos histológicos poco frecuentes. Si consideramos el limite del 5% de riesgo de afectación ganglionar para indicar la BSGC ésta no debería indicarse en este subgrupo de pacientes. La probable presencia de una importante proporción de melanomas desmoplásicos entre los melanomas de otros subtipos histológicos de nuestra cohorte, creemos que es la explicación razonable de este hallazgo. El melanoma desmoplásico es una variante histológica de melanoma poco frecuente, que a pesar de contar habitualmente con un grosor elevado en el momento del

diagnóstico, tiene poca tendencia a las metástasis ganglionares. De hecho es habitual cuestionar la indicación de la BSGC en este subgrupo de pacientes(69, 145).

Finalmente el último objetivo de la tesis ha sido desarrollado también en esta segunda publicación. Se trataba de comprobar si los resultados del DeCOG-SLT y del MSLT-II eran trasladables a la población con melanoma grueso. Es decir si es seguro abandonar la linfadenectomía selectiva tras una BSGC positiva en este grupo de pacientes.

La afectación de ganglios no centinela en una linfadenectomía es un factor pronóstico contrastado en melanoma(146). El índice de Breslow del tumor primario es uno de los factores que determina el riesgo de afectación de ganglios no centinela en una disección ganglionar(147). En consecuencia, los pacientes con melanoma grueso tienen un alto riesgo de afectación de los ganglios no centinela(98), por lo que resulta especialmente pertinente cuestionarse sobre la aplicabilidad del abandono de la disección ganglionar tras una BSGC positiva en esta población.

De hecho, tanto el MSLT-II como el DeCOG-SLT incluían pacientes con melanoma grueso. Aproximadamente el 22 y el 24% de los pacientes que se incluyeron en el MSLT-II y el DeCOG-SLT presentaban, respectivamente, melanomas de grosor mayor a 3.5 mm y 4 mm(109,110). Sin embargo, estos ensayos no estaban diseñados de forma específica para evaluar la LS en una población de tan alto riesgo.

En nuestro trabajo hemos comparado la SLE y la SEM entre dos cohortes retrospectivas de pacientes con melanoma grueso y afectación del GC. Una había sido tratada con LS mientras que la otra no. No encontramos diferencias en la SLE y la SEM entre las dos cohortes. La SEM a los 5 años era del 55.4% (95% CI: 51.5-59.3)

en el grupo sometido a la linfadenectomía y del 62.7% (95% CI: 53.7-71.7) en el grupo observación.

Una limitación de esta parte del estudio es que en esta ocasión no pudimos emparejar las dos cohortes por el método de la puntuación de propensión. La razón es que había pocos pacientes en la cohorte de pacientes no sometidos a la disección ganglionar. La puntuación de propensión hubiera limitado aún más el número de casos de esta cohorte al despreciar los pacientes que no tuvieran una pareja similar en el grupo sometido a la linfadenectomía. Al no ser dos grupos exactamente iguales es probable que variables que influyen en el pronóstico del melanoma como el número de ganglios centinela afectados o la carga tumoral en el GC hayan influido también en la indicación de la linfadenectomía inmediata. Es decir que aquellos melanomas de mejor pronóstico, con un solo GC afecto y con una baja carga tumoral en este, fueron los pacientes a los que no se les realizará la disección ganglionar.

No hay duda de que la realización de la LS proporciona un mejor control locoregional de la enfermedad. Sin embargo, esto no se refleja en nuestra cohorte en un aumento en la SLE. Esto podría deberse al hecho de que en este subgrupo de pacientes de tan alto riesgo (melanoma grueso con SLN positivo) las recaídas ocurrieron principalmente a distancia y no en la misma cuenca ganglionar.

Si se realiza la LS parece claro que el resultado de ésta ofrece importante información pronóstica. En nuestro trabajo hemos podido comprobar que esto también ocurre en la población con melanoma grueso. Así, por ejemplo, la SEM a los 10 años era del 53% en los pacientes sin otros ganglios afectados en el vaciamiento y bajaba hasta el 26.9% en los casos con alguna adenopatía metastásica en la linfadenectomía.

A pesar de la interesante información pronóstica que nos aporta los resultados de la linfadenectomía selectiva creemos que ésta no justifica la realización de una cirugía con una alta morbilidad y sin beneficios en términos de supervivencia. De hecho a pesar de seleccionar una población con un alto riesgo de afectación de los ganglios no centinela (pacientes con melanoma grueso y GC positivo) solo el 32% de las linfadenectomías selectivas eran positivas. Lo que se traduce en que el 68% de los pacientes habían sido sometidos a un tratamiento innecesario con una alta morbilidad. La información pronóstica que se obtiene del resultado de la linfadenectomía podría ser sustituida por una valoración de la carga tumoral en el propio ganglio centinela que como hemos comentado ha demostrado en varios estudios una buena correlación con la supervivencia(102,148,149). De hecho, Madu y colaboradores han demostrado la equivalencia de la información obtenida por la carga tumoral del GC y la información procedente del vaciamiento ganglionar en pacientes con melanoma estadio IIIA(150). Quedaría pendiente aún confirmar la equivalencia de ésta información en pacientes con melanoma grueso y por tanto estadios IIIC-IIID de la AJCC.

Otro argumento para no indicar la linfadenectomía selectiva en esta población es que la información que obtendremos del resultado de ésta tampoco va a cambiar la actitud terapéutica. El resultado positivo de la BSGC ya estadifica estos pacientes como estadio III y por tanto ya tienen indicación actual de recibir tratamiento adyuvante por su alto riesgo de recaída (151).

CONCLUSIONES

- La realización de la BSGC en los pacientes con melanoma grueso aumenta la SLE pero no tiene ningún impacto en la SEM.
- El resultado de la BSGC en los pacientes con melanoma grueso tiene una clara implicación pronóstica.
- Existen variables clínico-patológicas que determinan el riesgo de afectación del GC en los pacientes con melanoma grueso.
- La realización de la LS en los pacientes con melanoma grueso y una BSGC positiva no tiene impacto en la SLE ni en la SEM.
- El resultado de la LS en los pacientes con melanoma grueso y una BSGC positiva ofrece información pronóstica.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Caracterización de la población con melanoma grueso

En relación al melanoma grueso, hasta ahora los esfuerzos se han centrado en conocer mejor las distintas características de estos tumores. Como hemos comentado, varios estudios han señalado el predominio del tipo histológico nodular entre los melanomas gruesos(118,122,123), con un elevado índice mitótico y una rápida velocidad de crecimiento(60). Sin embargo, sabemos mucho menos de las características de los pacientes que los padecen. Creemos que conocer la presentación clínica de estos casos y las características demográficas y fenotípicas de los pacientes que los presentan, podría contribuir identificar los pacientes más susceptibles a padecerlos y a un mejor diseño de las estrategias de prevención y diagnóstico precoz.

Determinación de los factores pronósticos de los pacientes con melanoma grueso sin afectación del ganglio centinela

Los pacientes con melanoma grueso constituyen un grupo de alto riesgo aunque su pronóstico es variable. Nuestro segundo trabajo se centró en la población con melanoma grueso y GC positivo. El pronóstico de este grupo de pacientes venía determinado, como demostramos en nuestro primer trabajo, por la afectación del GC.

Creemos también necesario profundizar en el estudio de los pacientes con melanoma grueso y GC centinela negativo. Algunos trabajos sugieren, por ejemplo, que el aumento del índice de Breslow es el que condiciona un empeoramiento en el pronóstico. De este modo, los melanomas con Breslow más alto (>6-8 mm), los llamados melanomas ultragruesos poseerían un pronóstico peor(152–154). Sin embargo existen resultados contradictorios sobre este tema(155–157).

Los melanomas gruesos sin afectación del ganglio centinela, en función de si están o no ulcerados, quedan englobados en los estadios IIB-IIC de la AJCC. Estos estadios, a pesar de que su pronóstico es incluso peor que el de los estadios IIIA no tienen indicación actual de tratamiento adyuvante. Creemos que el estudio de los factores pronósticos de este subgrupo de pacientes podría permitir seleccionar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de un tratamiento adyuvante por un riesgo mayor de recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385–400.
2. De Grujil FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(14):2003–9.
3. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ*. 1996 May;312(7039):1121–5.
4. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1666–74.
5. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318-28.
6. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(9):789–99.
7. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., 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.
8. Tejera-Vaquerizo A, Solís-García E, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Primary cutaneous melanoma: Prognostic factors not included in the classification of the American joint committee on cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 May;102(4):255–63.

9. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902–8.
10. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978;188(6):732–42.
11. Day CL, Lew RA, Mihm MC, Harris MN, Kopf AW, Sober AJ, et al. The natural break points for primary-tumor thickness in clinical Stage I melanoma. *N Engl J Med.* 1981;305(19):1155.
12. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29(3):705–27.
13. Vollmer RT. Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Pathol Annu [Internet].* 1989;24 Pt 1:383–407.
14. Balch BCM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:3622-34.
15. Scolyer RA, Rawson R V, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* 2020;33:15–24.
16. In 't Hout FEM, 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 Jun;255(6):1165–70.
17. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blödorn-Schlicht N, Fend F, Hantschke M, et al. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2011;9(9):690–9.

18. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199–206.
19. Weiss SA, Han J, Darvishian F, Tchack J, Han SW, Malecek K, et al. Impact of aging on host immune response and survival in melanoma: An analysis of 3 patient cohorts. *J Transl Med.* 2016;14(1):299.
20. Iglesias-Pena N, Paradela S, Tejera-Vaquero A, Boada A, Fonseca E. Melanoma cutáneo en el anciano: revisión de un problema creciente. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(6):434–47.
21. Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, De Angelis F, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1197(1):158–65.
22. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer.* 2011;2:538–43.
23. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients. *Ann Surg.* 2006;243(5):693–700.
24. Dika E, Patrizi A, Lambertini M, Manuelpillai N, Fiorentino M, Altimari A, et al. Estrogen Receptors and Melanoma: A Review. *Cells.* 2019;8(11).
25. Molife R, Lorigan P, MacNeil S. Gender and survival in malignant tumours. *Cancer Treat Rev.* 2001 Aug;27(4):201–9.
26. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model Predicting Survival in Stage I Melanoma Based on Tumor Progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1893–904.
27. Weinstock MA, Morris BT, Lederman JS, Bleicher P, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 1988;119(5):559–65.

28. Gassenmaier M, Eigentler TK, Keim U, Goebeler M, Fiedler E, Schuler G, et al. Serial or Parallel Metastasis of Cutaneous Melanoma? A Study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(12):2570-2577.
29. Calomarde-Rees L, García-Calatayud R, Requena Caballero C, Manrique-Silva E, Traves V, García-Casado Z, et al. Risk Factors for Lymphatic and Hematogenous Dissemination in Patients With Stages I to II Cutaneous Melanoma. *JAMA Dermatology*. 2019;155(6):679.
30. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. [Problems in defining melanoma regression and prognostic implication]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(9):759–66.
31. Evans GR, Manson PN. Review and current perspectives of cutaneous malignant melanoma. *J Am Coll Surg*. 1994;178(5):523–40.
32. Paladugu RR, Yonemoto RH. Biologic behavior of thin malignant melanomas with regressive changes. *Arch Surg*. 1983;118(1):41–4.
33. Ribero S, Sanlorenzo M, Savoia P, Atrua C, Cavaliere G, Tomasini C, et al. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I – II patients. *Br J Dermatol*. 2013; 169(6):1240-5
34. Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E, et al. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):357–62.
35. Ma MW, Medicherla RC, Qian M, Vega-Saenz de Miera E, Friedman EB, Berman RS, et al. Immune response in melanoma: an in-depth analysis of the primary tumor and corresponding sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2012;25(7):1000–10.
36. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77(7):1303–10.

37. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016;48(2):177–87.
38. DAY CL, HARRIST TJ, GORSTEIN F, SOBER AJ, LEW RA, FRIEDMAN RJ, et al. Malignant Melanoma. *Ann Surg* [Internet]. 1981;194(1):108–12.
39. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CMM, Nosrati M, Miller JR, Kashani-Sabet M. The Role of Microsatellites as a Prognostic Factor in Primary Malignant Melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):739–42.
40. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, et al. Prognosis of Patients with Melanoma and Microsatellitosis Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):1016–23.
41. Rao UNM, Ibrahim J, Flaherty LE, Richards J, Kirkwood JM. Implications of Microscopic Satellites of the Primary and Extracapsular Lymph Node Spread in Patients With High-Risk Melanoma: Pathologic Corollary of Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1690. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2053–7.
42. Pastushenko I, Conejero C, Carapeto FJ. La linfangiogénesis. Sus implicaciones en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(1):7–16.
43. Massi D, Puig S, Franchi A, Malveyh J, Vidal-Sicart S, González-Cao M, et al. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case-control study. *J Clin Pathol*. 2006;59(2):166–73.
44. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, et al. Tumor Lymphangiogenesis. *Am J Pathol*. 2003;162(6):1951–60.
45. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol*. 2005;18(9):1232–42.
46. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O. Low- and high-risk malignant melanoma—I. Evaluation of clinical and histological

- prognosticators in 585 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983;19(2):227–35.
47. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CMM, Nosrati M, Miller III JR. Vascular Involvement in the Prognosis of Primary Cutaneous Melanoma. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1169–73.
 48. Barnhill R, Dy K, Lugassy C. Angiotropism in Cutaneous Melanoma: A Prognostic Factor Strongly Predicting Risk for Metastasis. *J Invest Dermatol.* 2002;119(3):705–6.
 49. Van Es SL, Colman M, Thompson JF, McCarthy SW, Scolyer RA. Angiotropism is an Independent Predictor of Local Recurrence and In-transit Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(9):1396–403.
 50. Moy AP, Duncan LM, Muzikansky A, Kraft S. Angiotropism in primary cutaneous melanoma is associated with disease progression and distant metastases: A retrospective study of 179 cases. *J Cutan Pathol.* 2019 Jul 14;46(7):498–507.
 51. Baer SC, Schultz D, Synnestvedt M, Elder DE. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer.* 1995;76(11):2242–7.
 52. Varey AHR, Goumas C, Hong AM, Mann GJ, Fogarty GB, Stretch JR, et al. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol.* 2017;30(11):1538–50.
 53. Elder D. Tumor Progression, Early Diagnosis and Prognosis of Melanoma. *Acta Oncol (Madr).* 1999;38(5):535–48.
 54. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer.* 1996;78(3):427–32.
 55. Bedrosian I, Faries MB, Guerry IV D, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of Sentinel Node Metastasis in Patients With Thin Primary Melanoma (<1 mm) With Vertical Growth Phase. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(4):262–7.

56. Larsen TE, Crude TH. A Retrospective Histological Study of 669 Cases of Primary Cutaneous Malignant Melanoma in Clinical Stage I. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A Pathol*. 2009;86A(1–6):513–22.
57. Martín-Gorgojo A, Nagore E. Melanoma asociado a nevo melanocítico. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(2):123–32.
58. Echeverría B, Botella-Estrada R, Serra-Guillén C, Martorell A, Traves V, Requena C, et al. Riesgo aumentado del desarrollo de un segundo melanoma cutáneo primario sobre un nevo en pacientes diagnosticados previamente de melanoma cutáneo primario sobre nevo. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(8):710–6.
59. Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, Avril MF, Delaunay M, Wolkenstein P, et al. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: A prospective study. *Int J Cancer*. 2002;102(1):34–8.
60. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo M, LÃ³pez-Navarro N, Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(2):147–54.
61. Martorell-Calatayud A, Nagore E, Botella-Estrada R, Scherer D, Requena C, Serra-Guillén C, et al. Defining fast-growing melanomas: reappraisal of epidemiological, clinical, and histological features. *Melanoma Res*. 2011;21(2):131–8.
62. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1551–8.
63. Arrington JH 3rd, Reed RJ, Ichinose H KE. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol*. 1977;1(2):131–43.
64. Scolyer RA, Long G V, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma

- classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol*. 2011;5(2):124–36.
65. Hurt MA. Types of melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1059–60.
 66. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681–96.
 67. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19(S2):S71–87.
 68. Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, Flotte TJ, Sober AJ, Mihm MC, et al. Biology of Desmoplastic Melanoma: A Case-Control Comparison With Other Melanomas. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6739–46.
 69. Dunne JA, Wormald JCR, Steele J, Woods E, Odili J, Powell BWEM. Is sentinel lymph node biopsy warranted for desmoplastic melanoma? A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2017;70(2):274–80.
 70. Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol*. 2009;27(6):564–87.
 71. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54.
 72. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving Melanoma Classification by Integrating Genetic and Morphologic Features. Rees J, editor. *PLoS Med*. 2008;5(6):e120.
 73. Curtin J a, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135–47.
 74. Nagore E, Requena C, Traves V, Guillen C, Hayward NK, Whiteman DC, et al. Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):858-862.e2.
 75. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of

- the Breast. *Ann Surg.* 1907;46(1):1–19.
76. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet.* 1892;2(872):1874–92.
77. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer.* 1982;49(11):2420–30.
78. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet.* 1998;351(9105):793–6.
79. Balch CM, Soong S-J, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an Elective Regional Lymph Node Dissection of 1 to 4 mm Thick Melanomas for Patients 60 Years of Age and Younger. *Ann Surg.* 1996;224(3):255–66.
80. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Surg.* 2002;137(4):458–61.
81. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992 Apr;127(4):392–9.
82. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456–66.
83. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994;220(6):759–67.
84. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res.* 1995;5(4):255–60.
85. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al.

- Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999;230(4):453–5.
86. Thompson JF, Niewind P, Uren RF, Bosch CM, Howman-Giles R, Vrouenraets BC. Single-dose isotope injection for both preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative sentinel lymph node identification in melanoma patients. *Melanoma Res.* 1997;7(6):500–6.
87. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol.* 2004;86(4):212–23.
88. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol.* 2003;200(3):314–9.
89. Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, Van den Oord J, Blokk W, van Kempen LC, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;114:1–7.
90. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307–17.
91. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599–609.
92. Gonzalez U. Cloud Over Sentinel Node Biopsy. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):775-6.
93. Thomas JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356(4):418–21.
94. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final

- version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3635–48.
95. Gershenwald JE, Andtbacka RHI, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4296–303.
 96. Madu MF, Wouters MWJM, van Akkooi ACJ. Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(3):517-533.
 97. Kibrite A, Milot H, Douville P, Gagne EJ, Labonte S, Friede J, et al. Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: a database study of 1,041 melanoma patients. *Am J Surg.* 2016;211(1):89–94.
 98. Sinnamon AJ, Song Y, Sharon CE, Yang YX, Elder DE, Zhang PJ, et al. Prediction of Residual Nodal Disease at Completion Dissection Following Positive Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(12):3469-3475.
 99. Ranieri JM, Wagner JD, Azuaje R, Davidson D, Wenck S, Fyffe J, et al. Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(10):975–81.
 100. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C, Schmitz PIM, van Geel AN, Eggermont AMM, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol.* 2006;17(10):1578–85.
 101. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Schmitz PIM, Koljenovic S, Verhoef C, Eggermont AMM. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. *Eur J Cancer.* 2010;46(13):2414–21.
 102. Van Der Ploeg APT, Van Akkooi ACJ, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef

- C, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):111–20.
103. Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer*. 2001;91(11):2110–21.
104. Starz H, Siedlecki K, Balda B-R. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3 Suppl):162S-8S.
105. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BWEM, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3345–9.
106. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, Schafer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JHW, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008;248(6):949–55.
107. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2206–14.
108. Fink AM, Weihsengruber F, Duschek N, Schierl M, Wondratsch H, Jurecka W, et al. Value of micromorphometric criteria of sentinel lymph node metastases in predicting further nonsentinel lymph node metastases in patients with melanoma. *Melanoma Res*. 2011;21(2):139–43.
109. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211–22.

110. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre , randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757–67.
111. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):3000–8.
112. Angeles C V., Kang R, Shirai K, Wong SL. Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma. *Br J Surg.* 2019;106(6):672-681
113. Moreno-Ramírez D, Boada A, Ferrándiz L, Samaniego E, Carretero G, Nagore E, et al. Disección ganglionar en el paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela: propuesta de decisión basada en la evidencia actual. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(5):390–8.
114. Riquelme-Mc Loughlin C, Podlipnik S, Bosch-Amate X, Riera-Monroig J, Barreiro A, Espinosa N, et al. Diagnostic accuracy of imaging studies for initial staging of T2b to T4b melanoma patients: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1330–8.
115. Bordoni A, Leoni-Parvex S, Peverelli S, Mazzola P, Mazzucchelli L, Spitale A. Opportunistic screening strategy for cutaneous melanoma does not change the incidence of nodular and thick lesions nor reduce mortality: A population-based descriptive study in the European region with the highest incidence. *Melanoma Res.* 2013; 23(5):402-7.
116. Crocetti E, Caldarella A, Chiarugi A, Nardini P, Zappa M. The thickness of melanomas has decreased in central Italy, but only for thin melanomas, while thick melanomas are as thick as in the past. *Melanoma Res.* 2010;20(5):422–6.
117. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et

- al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018;92:108–18.
118. Bergenmar M, Ringborg U, Månsson Brahme E, Brandberg Y. Nodular histogenetic type - The most significant factor for thick melanoma: Implications for prevention. *Melanoma Res*. 1998;8(5):403-11.
119. Hersey P, Sillar RW, Howe CG, Burton RC, Darbar S V, Foster HM, et al. Factors related to the presentation of patients with thick primary melanomas. *Med J Aust [Internet]*. 1991;154(9):583–7.
120. Hanrahan PF, Hersey P, D'Este CA. Factors involved in presentation of older people with thick melanoma. *Med J Aust*. 1998;169(8):410–4.
121. Grange F, Barbe C, Aubin F, Lipsker D, Granel-Brocard F, Velten M, et al. Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated With Thick Melanomas. *Arch Dermatol*. 2012;148(12):1370.
122. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular Type and Older Age as the Most Significant Associations of Thick Melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol*. 2002;138(5):609-14.
123. Betti R, Martino P, Vergani R, Gualandri L, Crosti C. Nodular melanomas: Analysis of the casistic and relationship with thick melanomas and diagnostic delay. *J Dermatol*. 2008;35(10):643–50.
124. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):208–50.
125. Ruskin O, Sanelli A, Herschtal A, Webb A, Dixon B, Pohl M, et al. Excision margins and sentinel lymph node status as prognostic factors in thick melanoma of the head and neck: A retrospective analysis. *Head Neck*. 2016;38(9):1373-9.
126. Kachare SD, Singla P, Vohra NA, Zervos EE, Wong JH, Fitzgerald TL. Sentinel lymph node biopsy is prognostic but not therapeutic for thick melanoma. *Surgery*. 2015;158(3):662–8.

127. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Balagna E, Senetta R, Fierro MT, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): What is Its Prognostic Role? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1967–73.
128. Morera-Sendra N, Tejera-Vaquerizo A, Traves V, Requena C, Bolumar I, Pla A, et al. Value of sentinel lymph node biopsy and adjuvant interferon treatment in thick (>4 mm) cutaneous melanoma: an observational study. *Eur J Dermatol*. 2016;26(1):34–48.
129. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: Reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med*. 2014;33(7):1242–58.
130. Leong SPL, Tseng WW. Micrometastatic cancer cells in lymph nodes, bone marrow, and blood: Clinical significance and biologic implications. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(3):195–206.
131. Pizarro A. Models of melanoma spread and final results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Mar;106(2):82–5.
132. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol*. 2004 Aug;151(2):298–307.
133. Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. *Br J Cancer*. 1991;64(4):631–44.
134. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):62–70.
135. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo M V., Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(8):531–8.

136. Gyorki DE, Sanelli A, Herschtal A, Lazarakis S, McArthur GA, Speakman D, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in T4 Melanoma: An Important Risk-Stratification Tool. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):579–84.
137. White I, Fortino J, Curti B, Vetto J. Clinical impact of sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4 mm) melanomas. *Am J Surg* [Internet]. 2014;207(5):702–7; discussion 707.
138. Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, Koscsó JM, Konstantinovic MA, Govsyeyev N, et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer*. 2015;121(10):1628-36.
139. Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Mercader-Cidoncha E, Suárez-Fernández R, Avilés-Izquierdo JA. Why do patients with thick melanoma have different outcomes? A retrospective epidemiological and survival analysis. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(8):1055–7.
140. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-1823.
141. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-1835.
142. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May;378(19):1789–801.
143. Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Stratigos A, Peris K, et al. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019 Nov 12.
144. Tejera-Vaquerizo A, Martín-Cuevas P, Gallego E, Herrera-Acosta E, Traves V, Herrera-Ceballos E, et al. Predictors of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: A classification and regression tree analysis. *Actas Dermosifiliogr*.

- 2015;106(3).
145. Sims JR, Wieland CN, Kasperbauer JL, Moore EJ, Price DL. Head and neck desmoplastic melanoma: Utility of sentinel node biopsy. *Am J Otolaryngol.* 2017;38(5):537–41.
 146. Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, Maurichi A, Quaglino P, Borgognoni L, et al. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):935–41.
 147. Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, Hari DM, Shin-Sim M, Difronzo AL, et al. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg.* 2013;148(9):879–84.
 148. Satzger I, Leiter U, Grager N, Keim U, Garbe C, Gutzmer R. Melanoma-specific survival in patients with positive sentinel lymph nodes: Relevance of sentinel tumor burden. *Eur J Cancer.* 2019 Dec;123:83–91.
 149. Borgognoni L, Bellucci F, Urso C, Manneschi G, Gerlini G, Brandani P, et al. Enhancing the prognostic role of melanoma sentinel lymph nodes through microscopic tumour burden characterization: clinical usefulness in patients who do not undergo complete lymph node dissection. *Melanoma Res.* 2019;29(2):163–71.
 150. Madu MF, Franke V, Bruin MM, Berger DMS, Bierman C, Józwiak K, et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. *Eur J Cancer.* 2017;87:212–5.
 151. Testori AAE, Ribero S, Indini A, Mandala M. Adjuvant Treatment of Melanoma: Recent Developments and Future Perspectives. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):817–27.
 152. Zettersten E, Sagebiel RW, Miller JR, Tallapureddy S, Leong SPL, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4

- mm). *Cancer*. 2002;94(4):1049–56.
153. Blakely AM, Cohen JT, Comissiong DS, Vezeridis MP, Miner TJ. Prognosis and management of thick and ultrathick melanoma. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2019;42(11):824–9.
154. El Sharouni MA, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ, Suijkerbuijk KPM. Thick melanomas without lymph node metastases: A forgotten group with poor prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 2019.
155. Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, Brady MS, Coit DG. Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: Importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(7):637–45.
156. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (≥ 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(2):160–5.
157. Carlson GW, Murray DR, Hestley A, Staley CA, Lyles RH, Cohen C. Sentinel lymph node mapping for thick (≥ 4 -mm) melanoma: Should we be doing it? *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(4):408-15.

ANEXOS

Prognosis of sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma by a propensity score matching prospective study

Tomoyuki Kawada 

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Dear Editor,

I have read with interest the article entitled “Sentinel lymph node biopsy vs. observation in thick melanoma: a multicenter propensity score matching study.” by Boada *et al.*¹ who evaluated whether sentinel lymph node (SLN) biopsy increases survival in patients with thick cutaneous melanoma (Breslow > 4 mm). The authors also investigated correlations between survival and lymph node status. By median follow-up of 40 months, adjusted hazard ratio (AHR) (95% confidence interval [CI]) of the SLN biopsy group against observation group for disease-free survival and for overall survival were 0.74 (0.61–0.90) and 0.75 (0.60–0.94), respectively. Although SLN-negative patients had better 5- and 10-year melanoma-specific survival (MSS) compared to SLN-positive patients, there was no significant difference of MSS between SLN biopsy group and observation group. I have some concerns about their study.

First, the authors presented an advantage of survival by conducting SLN biopsy except MSS. They handled enough number of samples and propensity score matching procedure was an advantage for stable risk assessment. As there was a significant difference in the mean value of age between SLN biopsy group and observation group after propensity score matching, caution should be paid for the adjustment of age. Sinnamon *et al.*² conducted a retrospective cohort study and odds ratios (95% CIs) of patients with thin melanoma younger than 40 years and patients aged from 40 to 64 years against patients of 65 years or older for lymph node metastasis were 2.04 (1.44–2.90) and 1.59 (1.19–2.11), respectively. Although the clinical stage of melanoma is different between two studies, the adverse effect of age on the prognosis of MSS would partly be related to no difference of MSS between SLN biopsy group and observation group.

Second, Boada *et al.*¹ conducted a retrospective cohort study, and random allocation on SLN biopsy could not be conducted. This means that selection bias exists although the authors adopted propensity score matching procedure for the adjustment of confounders. Study design sometimes influences the main results,³ and advantage of SLN biopsy for disease-free survival and for overall survival should be confirmed by further study.

Finally, there are significant differences of AHR for survival in different centers and data from Sevilla showed superiority in disease-free survival, MSS, and overall survival. Contributing factors of AHR for survival in the different center should be specified.

References

1. Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs observation in thick melanoma: a multicenter propensity score matching study. *Int J Cancer* 2018;142:641–48.
2. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, et al. Association between patient age and lymph node positivity in thin melanoma. *JAMA Dermatol* 2017;153:866–73.
3. Pini R, Faggioli G, Longhi M, et al. The influence of study design on the evaluation of ruptured abdominal aortic aneurysm treatment. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1568–80.

DOI: 10.1002/ijc.31163

History: Received 12 Oct 2017; Accepted 7 Nov 2017; Online 18 Nov 2017

Correspondence to: Tomoyuki Kawada, M.D., Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8602, Japan, Tel.: +[81-3-3822-2131], Fax: +[81-3-5685-3065], E-mail: kawada@nms.ac.jp

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Author's reply to: Prognosis of sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma by a propensity score matching prospective study

Aram Boada ¹, Antonio Tejera-Vaquerizo ², Simone Ribero ³, Susana Puig ^{4,5}, Eduardo Nagore ⁶, David Moreno-Ramírez⁷ and Miguel A. Descalzo-Gallego ⁸

¹ Dermatology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

² Dermatology Department, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, Spain

³ Section of Dermatology, Medical Sciences Department, University of Turin, Turin, Italy

⁴ Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Raras, Barcelona, Spain

⁶ Dermatology Department, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

⁷ Melanoma Unit, Medical-8-Surgical Dermatology Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

⁸ Unidad de Investigación. Fundación Piel Sana. Academia Española de Dermatología, Madrid, Spain

Dear Editor,

We have read with interest the comments of Kawada *et al.*¹ related to our study that evaluated the role of sentinel lymph node (SLN) biopsy in thick melanoma patients.² There is no doubt that the role of patient's age in the modulation of prognosis and SLN status is one of the most intriguing issues in melanoma studies. There are several evidences similar to Sinnamon *et al.* reporting in a cohort of melanoma patients that elderly patients have a lower rate of SLN positivity.³ However, others studies highlight that elderly patients despite having a decreased rate of SLN positivity, paradoxically, have an increased mortality, even after the correction for the more commonly prognostic factors such as Breslow thickness or ulceration.^{4,5} Certainly, age was the only factor that was not completely well balanced in our cohorts after propensity score (PS) matching, with a slightly higher mean age observed in the observation Group (66.6 vs. 64.4 years; $p = 0.032$). That means that observation group would be prone to have worse prognosis due to patients age. Therefore, the lack of benefit in terms of melanoma specific survival (MSS) observed in SLN group could only be due to the differences in age if the observation group was younger than SLN group which is not our case. Besides that, we reanalyzed MSS model adjusting for age, showing no changes in survival between SLN groups, but with a non-significant increased risk with higher ages.

PS modeling is a statistical technique that tries to minimize selection bias in observational studies. Nevertheless, our study is not a randomized trial and selection bias could not be completely removed with PS. In fact, performance status of the patient and sociocultural level were not included in the PS and, potentially, these two factors might have influenced the decision about performing or not the SLN biopsy. However, in situations where a clinical trial is unlikely to be set up, PS is probably the best approach to provide a less-biased estimate of treatment effect.

As Kawada pointed out, there were differences in survival between centers. Seville center for instance had better MSS

than Badalona (reference category). As follow-up guidelines were similar across the hospitals we suggested that difference could be due, at least in part, to differences in tumor thickness (7.1 mm in Badalona vs. 6.1 mm in Seville). In addition, Seville center had included patients since 2004 whereas Badalona center did so since 1997, and changes in metastatic melanoma management overtime, such as the development of target therapy⁶ and immunotherapy⁷ have played a role in the different survival. Accordingly, we noticed a higher proportion of deaths by melanoma in Badalona cohort prior to 2010.

References

1. Kawada T. Prognosis of sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma by a propensity score matching prospective study. *Int J Cancer* 2018;142:1503.
2. Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs observation in thick melanoma: a multicenter propensity score matching study. *Int J Cancer* 2018;142:641–48.
3. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, et al. Association between patient age and lymph node positivity in thin melanoma. *JAMA Dermatol* 2017;153:866–73.
4. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, et al. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* 1994;1:487–94.
5. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer* 2011;2:538–43.
6. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–19.
7. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.

DOI: 10.1002/ijc.31162

History: Received 27 Oct 2017; Accepted 7 Nov 2017; Online 20 Nov 2017

Correspondence to: Antonio Tejera-Vaquerizo, Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, C/Feria, esq Cuerpo Cristo nº1, Palma del Río-Córdoba 14700, Spain, Tel./Fax: +[34-957644564], E-mail: antoniotejera@aedv.es
A.B. and A.T.-V. contributed equally to this study.



Premio "Prof. Miguel Armijo"

La Fundación Piel Sana de la AEDV ha concedido al trabajo

Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study

de los autores

Aram Boada 1, Antonio Tejera-Vaquerizo 2, Simone Ribero 3, Susana Puig 4,5, David Moreno-Ramirez6, Miguel A. Descalzo-Gallego 7, María T. Fierro 3, Pietro Quaglino 3, Cristina Carrera 4,5, Josep Malvehy 4,5, Sergi Vidal-Sicart 8, Antoni Bennassar -4, Ramon Rull -9, Lluïsa Alos 10, Celia Requena 11, Isidro Bolumar12, Víctor Traves 13, Angel Pla -14, María T. Fernandez-Figueras -15, Carlos Ferrandiz -1, Iciar Pascual16, Jose L. Manzano -17, Marina Sanchez-Lucas -18, Pol Gimenez-Xavier -4,5, Lara Ferrandiz 6 and Eduardo Nagore 11

el Premio "Prof. Miguel Armijo"

Barcelona, 8 de junio de 2019

EL PRESIDENTE
Pedro Jaén Olasolo

EL SECRETARIO GENERAL
Luis Rios Buceta