

ORIGINAL

Análisis multicéntrico del manejo quirúrgico y tratamiento adyuvante de los pacientes con melanoma y positividad en la biopsia selectiva del ganglio centinela

E. Samaniego-González^{a,*}, S. Podlipnik^b, S. Ribero^c, E. Nagore^d, A. Boada^e, J. Cañueto^f, S. Paradela^g, B. de Unamuno^h, P. Rodríguez-Jiménezⁱ, S. Puig^b, J. Malveyh^b, C. Carrera^b, G. Rocuzzo^c, C. Requena^d, E. Manrique-Silva^d, N. Richarz^e, A. Ruiz-Villanueva^j, V. Traves^k, S. España-Fernández^l, R. Botella-Estrada^h, M.A. González-Morán^m y A. Tejera-Vaquero^{n,o}

^a Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de León, Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España

^b Servicio de Dermatología, IDIBAPS, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Barcelona, España

^c Clínica Dermatológica, Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Turín, Turín, Italia

^d Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Badalona, España

^f Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomedica (IBSAL) (CANC-30), Salamanca, España

^g Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario A Coruña, A Coruña, España

^h Servicio de Dermatología, Hospital la Fe de Valencia, Valencia, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Hospital La Princesa de Madrid, Madrid, España

^j Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^k Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^l Servicio de Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Badalona, España

^m Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

ⁿ Unidad de Oncología Cutánea, Hospital San Juan de Dios de Córdoba, Córdoba, España

^o Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España

Recibido el 5 de abril de 2024; aceptado el 21 de julio de 2024

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Seguimiento;
Disección ganglionar;

Resumen

Introducción: La disección ganglionar completa (DGC) era la práctica estándar en pacientes con melanoma y biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) positiva hasta que, en 2016 y 2017 se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos que no demostraron que mejorase la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esamaniego@saludcastillayleon.es (E. Samaniego-González).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.017>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: E. Samaniego-González, S. Podlipnik, S. Ribero et al., Análisis multicéntrico del manejo quirúrgico y tratamiento adyuvante de los pacientes con melanoma y positividad en la biopsia selectiva del ganglio centinela, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.017>

Biopsia de ganglio centinela;
Terapia adyuvante;
Patología

supervivencia específica por melanoma (SEM). Sin embargo, continúa realizándose en algunos escenarios. No existen estudios que recojan el manejo ganglionar tras BSGC positivo en la práctica clínica en nuestro medio.

Objetivos: Determinar la evolución de la indicación de la DGC en pacientes con BSGC positiva, así como las características que se asocian a su realización.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluye pacientes con melanoma cutáneo y ganglio centinela positivo diagnosticados entre los años 2017-2022 en ocho centros españoles y uno italiano.

Resultados: Se incluyeron 430 pacientes, 54% hombres, 358 (75,1%) tenían entre 45-80 años, de ellos, 133 casos (31%) presentaban un Breslow >4 mm, 206 casos (49,1%) estaban ulcerados, en 213 casos (55,7%) la metástasis ganglionar era >1 mm. Se realizó la linfadenectomía aislada o seguida de adyuvancia en 146 pacientes (34,1%). Tras una regresión logística multivariante, los factores asociados a la realización de DGC fueron el subtipo histológico melanoma lentiginoso acral (MLA), un tamaño de metástasis ganglionar >1 mm, la extensión extracapsular y el hospital participante. La edad > 80 años se asoció inversamente.

Conclusión: Mientras que ha disminuido la frecuencia de realización de la DGC en pacientes con melanoma y BSGC positiva, ha aumentado la indicación del tratamiento sistémico adyuvante en estos pacientes. Sin embargo, se sigue indicando la DGC en pacientes con características de alto riesgo.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Melanoma;
Surveillance;
Lymph node dissection;
Sentinel lymph node biopsy;
Adjuvant therapy;
Pathology

Multicenter analysis of the surgical management and adjuvant therapy of patients with melanoma and a positive sentinel lymph node biopsy

Abstract

Introduction: Complete lymph node dissection (CLND) was the standard practice for patients with melanoma and a positive sentinel lymph node biopsy (SLNB) until the results of 2 clinical trials published in 2016 and 2017 demonstrated that it did not improve melanoma-specific survival (MSS). However, it continues to be performed in some scenarios. No studies have ever been published on lymph node management after a positive SLNB in the routine clinical practice in our setting.

Objectives: To determine the evolution of the indication for CLND in patients with a positive SLNB, as well as the characteristics associated with its performance.

Material and methods: We conducted a multicenter retrospective observational study with patients with skin melanoma and positive sentinel lymph nodes diagnosed from 2017 through 2022 at 8 Spanish centers and 1 Italian center.

Results: A total of 430 patients were included, 54% men, with 358 (75.1%) aged between 45 and 80 years. A total of 133 cases (31%) exhibited Breslow thickness > 4 mm, 206 cases (49.1%) were ulcerated, and in 213 cases (55.7%), lymph node metastasis was > 1 mm. Isolated lymphadenectomy or followed by adjuvant therapy was performed in 146 patients (34.1%). After multivariate logistic regression, the factors associated with the performance of CLND were the acral lentiginous melanoma histological subtype, lymph node metastasis size > 1 mm, extracapsular spread, and the participant hospital. Age > 80 years was inversely associated.

Conclusion: While the frequency of CLND in patients with melanoma and positive SLNB has decreased, the indication for systemic adjuvant therapy in these patients has increased. However, CLND is still indicated in patients with high-risk characteristics.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tratamiento de los pacientes con melanoma y biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) positiva ha cambiado drásticamente tras la publicación de dos ensayos clínicos que desaconsejaban la realización de la disección ganglionar completa (DCG) al demostrar una ausencia de beneficio en la supervivencia específica por melanoma (SEM)^{1,2}. Las guías de

manejo del melanoma han recogido este cambio en sus recomendaciones, si bien no de forma homogénea³⁻⁶. Así, pese a que en la práctica clínica se ha reducido de forma significativa la realización de la DCG en estos pacientes⁷⁻¹², se sigue recomendando y realizando en algunos contextos clínicos considerados de alto riesgo, como la presencia de invasión linfovascular o inmunosupresión. También se ha mantenido la DCG en la presencia de características clínicas para las

que existe una evidencia menor, por estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos mencionados, como son la presencia de extensión extracapsular de la metástasis ganglionar, la afectación de tres o más ganglios, el tamaño de la metástasis ganglionar superior a 1 mm, la localización del melanoma en la cabeza y cuello o la afectación de dos o más regiones linfáticas¹³⁻¹⁵.

El cambio en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con metástasis regionales ha coincidido con el aumento de la supervivencia, tanto libre de recaída como específica por melanoma, conseguido durante la última década gracias a los nuevos tratamientos adyuvantes¹⁶⁻¹⁹. Entre las opciones recomendadas en las guías para pacientes en estadio III se encuentran el dabrafenib más trametinib para los pacientes con BRAF (serina/treonina proteína quinasa B-raf) V600 mutado (no financiado en España) y el nivolumab o pembrolizumab con independencia del estado del BRAF (solo financiados en España en estadios IIIC y IIID en el periodo del estudio)^{6,20}.

En nuestro medio no disponemos de estudios que analicen el tratamiento quirúrgico de los pacientes con melanoma con una positividad en la BSGC en los últimos años. El conocimiento de la práctica clínica podría contribuir a una mayor optimización de los recursos sanitarios. En el presente estudio se planteó como objetivo principal conocer la evolución y estado actual de la indicación de la DGC en los pacientes con melanoma y BSGC positiva. Como objetivos secundarios se analizaron las características clínicas y patológicas que se asociaron a la realización de una DGC, así como analizar si la DGC modifica la supervivencia de estos pacientes.

Material y métodos

Participantes y diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional multicéntrico retrospectivo incluyendo pacientes de nueve hospitales de referencia que colaboran en estudios sobre el ganglio centinela en estos pacientes y que recibe el nombre de SENTIMEL²¹. Los hospitales participantes son Hospital Clínic, Barcelona (España); *University Hospital Città della Salute e della Scienza di Torino*, Turín (Italia); Instituto Valenciano de Oncología, Valencia (España); Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (España); Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca (España); Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña (España); Complejo Asistencial Universitario de León, León (España); Hospital de La Fe, Valencia (España); Hospital de la Princesa, Madrid (España).

Se incluyeron a los pacientes atendidos con posterioridad a la publicación de los resultados del ensayo clínico MSLT-II¹ entre el 1 de enero del 2017 y 31 de enero 2022. Fueron incluidos todos los pacientes con melanoma cutáneo a los que se les detectó metástasis por melanoma en la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). El protocolo previo a la realización de BSGC es similar en los hospitales participantes e incluye el despistaje de afectación ganglionar mediante ecografía locoregional y, en los melanomas superiores a T3b, también de metástasis mediante pruebas de imagen (TAC/PET-TAC/RMN).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital Universitario

de León (Código N.º 23112, fecha 28/7/2023). Se utilizaron las guías STROBE para reporte de estudios observacionales²².

En cuanto a las variables, para el objetivo principal del estudio se consideró si se había realizado o no la DGC. Para los estudios de supervivencia, se consideró el tiempo hasta la recaída local, definida como recidiva de melanoma en la cicatriz del primario y hasta 2 cm de esta, la recaída ganglionar regional o el fallecimiento. Se consideraron censurados aquellos pacientes que no hubieran presentado el evento correspondiente en la última fecha en la que hubiera constancia de la situación clínica del paciente.

El resto de variables incluidas fueron el año de diagnóstico del tumor primario, el hospital de procedencia, la edad (categorizada a <45, 45-60, > 60-80 y >80 años), el sexo al nacimiento del paciente, el estado funcional mediante la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), localización (cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores, extremidades inferiores, manos-pies, otros), inmunosupresión, grosor tumoral (≤ 1 , 1,1-2, 2,1-4 y > 4 mm), ulceración, índice mitótico²³ (0-1, 2-5 y >6 mitosis/mm²), invasión linfovascular, microsateletosis, tipo histológico (lentigo maligno melanoma [LMM], melanoma de extensión superficial [MES], melanoma nodular [MN], MLA, desmoplásico, otros), número de ganglios centinelas extirpados (1-2, 3-4 y >4), número de ganglios centinelas positivos (1, ≥ 2), tamaño de la metástasis ganglionar según los criterios de Rotterdam²⁴ (< 0,1, 0,1-1 y >1 mm), extensión extracapsular y número de regiones ganglionares afectadas (1 vs. > 1). Para el análisis de regresión logística se agruparon dentro de las variables tipo histológico la forma desmoplásica y el LMM junto con la variable otros por un número escaso. De igual forma se agruparon en una sola categoría los hospitales con menos de 50 pacientes incluidos (variable llamada grupo conjunto).

Estudio estadístico

En el estudio descriptivo se usó la χ^2 o test de Fisher como medida de asociación de las variables categóricas y la *t* de Student para las cuantitativas. Se usó una regresión logística para analizar las variables asociadas a la realización de la DGC. En un primer paso se evaluó la asociación de cada variable con la variable resultado mediante una regresión logística univariante. Todas las variables que se asociaron a la variable resultado con significación estadística ($p < 0,1$) se incluyeron en un modelo de regresión logística bivariantes por pasos hacia atrás (comando xi: *stepwise* en STATA). Se realizó una prueba de Hosmer-Lemeshow para analizar la bondad del ajuste. Se consideró en el modelo una significación de $p < 0,05$. Finalmente, se analizó el efecto de la realización de la DGC, tipos de tratamientos y el estadio del paciente en la supervivencia libre de recidiva local (SLRL), libre de recidiva nodal (SLRN) o linfática, específica de la enfermedad (SEE) y global (SG). Se representaron las diferencias gráficas según el método de Kaplan-Meier y se analizó la diferencia en la supervivencia mediante la prueba del logaritmo de los rangos. Todos los análisis se realizaron con Stata v.14.2 (Stata Corp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14, College Station, TX, USA: StataCorp LP).

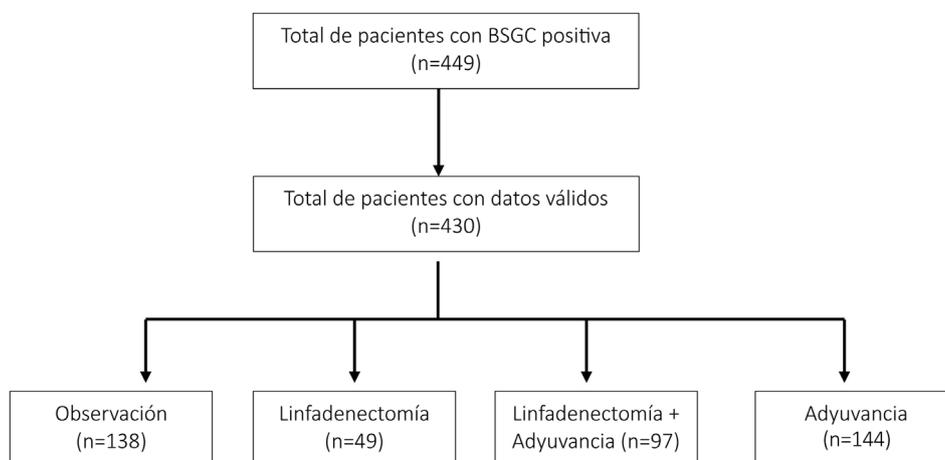


Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes con melanoma cutáneo con biopsia del ganglio centinela positivo entre los años 2017-2022.

Resultados

Se incluyeron un total de 449 pacientes a los que se realizó una BSGC con resultado positivo, de los cuales se eliminaron 19 casos por tener datos incompletos referentes a fechas, error de inclusión, sin seguimiento o una localización en mucosas (fig. 1). Se analizaron 430 pacientes, cuyos datos descriptivos se encuentran en la tabla 1. Con respecto al género, fueron más frecuente en hombres (n=233 [54,2%]) que en mujeres. El grupo de edad más frecuente fue el comprendido entre los 60 y 80 años (n=169 [39,3%]) seguido del comprendido entre los 45 y 60 años (n=154 [35,8]). El grupo de pacientes ancianos > 80 años fue el más infrecuente (n=35 [8,1%]). Este grupo de edad fue en el que menos se realizó la DGC (solo en 4 [11,4%]; p=0,02). El tronco fue la localización más frecuente (n=179 [41,7%]) seguido de la localización en miembros inferiores (n=81 [18,9%]) cabeza y cuello (n=75 [17,5%]). En cuanto al grosor, un 37,3% (n=157) tenían un Breslow entre 2,1 a 4 mm, mientras que los tumores finos ≤ 1 mm suponían un 6,89% de la muestra (n=29). Se evidenció una tendencia a la mayor realización de la DGC proporcional al grosor al igual que al estadio patológico T. El subtipo histológico más frecuente fue el MES (n=214 [53,6%]) y el MN (n=115 [28,8%]). Con respecto a las metástasis en el GC, la mayoría de los casos presentaron un ganglio metastásico único (n=305 [70,9%]) y el tamaño de la metástasis ganglionar fue > 1 mm en el 55,8% (n=213). Se observó un aumento de la DGC tanto en los casos con ≥ 2 ganglios positivos como en los de tamaño de la metástasis a partir 0,1 mm.

De forma global, en todo el periodo del estudio, el grupo más numeroso fue el de los 144 pacientes (33,7%) que recibieron tratamiento adyuvante únicamente. Se realizó la DGC aisladamente en 49 pacientes (11,4% de los casos), y la combinación de DGC con tratamiento adyuvante en 97 casos (22,7%). En 138 pacientes se decidió observación (32,2%) (tabla 1). La distribución por estadios se muestra en la figura 1 (Material suplementario). Sin embargo, es importante resaltar que estas proporciones se modificaron a lo

largo de los años de estudio. De hecho, la realización de DGC en estos pacientes con GC positivo fue mayoritaria al principio del periodo de estudio en 2017 siendo marginal en el año más reciente, 2022 (fig. 2). De igual forma, se modificó el tratamiento de estos pacientes, siendo muy evidente que la DGC decreció durante el periodo de estudio mientras que la adyuvancia adquirió un papel preponderante (fig. 3).

En el análisis univariante, las variables que se asociaron a la realización de la DGC fueron un grosor tumoral de más de 4 mm (OR=2,7 [IC 95% 1,1-7,1]; p=0,04), el tipo histológico melanoma nodular (OR=1,7 [IC 95% 1,1-2,8]; p=0,03), un número de ganglios positivos de dos o más (OR=1,7 [IC 95% 1,1-2,6]; p=0,013), un tamaño de metástasis ganglionar de más de 1 mm (OR=11,4 [IC 95% 2,6-49]; p=0,001), el hospital de Turín (OR=4 [IC 95% 2,2-7,2]; p=0,001), el grupo conjunto (OR=3,1 [IC 95% 1,7-5,7]; p=0,001) y la presencia de extensión extracapsular (OR=5,2 [IC 95% 2,1-13,1]; p<0,001). La edad mayor de 80 años se asoció inversamente a la realización de la DGC (OR=0,3 [IC 95% 0,1-0,9]; p=0,02). Tras el análisis de regresión logística multivariante las variables asociadas de forma independiente a la realización de la DGC fueron la edad > 80 años (OR=0,3 [IC 95% 0,1-1,1]; p=0,05), el subtipo histológico MLA (OR=2,94 [IC 95% 1,95-6,92]; p=0,01), el tamaño de la metástasis de más de 1 mm (OR=7,91 [IC 95% 1,71-36,47]; p=0,008), la extensión extracapsular de la metástasis en el GC (OR=4,81 [IC 95% 1,51-15,28]; p=0,008) y por último el hospital de Turín (OR=4,4 [IC 95% 2,11-9,32]; p<0,001), y el grupo conjunto (OR=3,34 [IC 95% 1,58-7,08]; p<0,001), se asociaron a una mayor realización de la DGC (tabla 2).

El análisis univariante no mostró diferencias para las diversas supervivencias (SLRL, SLRN, SEE y SG) entre los pacientes sometidos a DGC vs. observación, cuando se analizó por tipo de tratamiento (fig. 4) se observó una peor supervivencia para los pacientes sometidos a DGC solo en comparación con el resto (p=0,04). Las diferencias de supervivencia por estadios se pueden observar en la figura 2 (Material suplementario).

Tabla 1 Características de los pacientes con melanoma cutáneo con biopsia selectiva del ganglio centinela positivo categorizado entre la realización de la disección ganglionar completa vs. observación (n = 430)

Variable	DGC (% ^a)	Observación (% ^a)	Total (% ^b)	Valor p
Sexo				
Hombre	77 (33,1)	156 (66,9)	233 (54,2)	0,6
Mujer	69 (33)	128 (67)	197 (45,2)	
Edad (años)				
< 45	24 (33,3)	48 (66,7)	72 (16,7)	0,02
45-60	56 (38,4)	98 (63,4)	154 (35,8)	
> 60-80	62 (36,7)	107 (63,3)	107 (39,3)	
> 80	4 (11,4)	31 (88,6)	35 (8,1)	
ECOG				
0	113 (38,2)	183 (61,8)	296 (84,6)	0,17
1	11 (26,2)	31 (73,8)	42 (12)	
2	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (2,6)	
3	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (0,8)	
Localización				
Cabeza y cuello	24 (32)	51 (68)	75 (17,5)	0,5
Tronco	61 (34,1)	118 (65,9)	179 (41,7)	
MMSS	11 (25)	33 (75)	44 (10,3)	
MMII	29 (35,8)	52 (64,2)	81 (18,9)	
Manos/pies	20 (43,5)	26 (56,5)	46 (10,7)	
Otros	1 (25)	3 (75)	4 (0,9)	
(perdidos n = 1)				
Inmunosupresión				
No	102 (42,5)	138 (57,5)	241 (97,6)	0,7
Sí	3 (50)	3 (50)	6 (2,4)	
(perdidos n = 153)				
Grosor tumoral (mm)				
≤1	6 (20,7)	23 (79,3)	29 (6,9)	0,04
1,01-2	28 (27,4)	74 (72,6)	102 (24,2)	
2,01-4	53 (33,8)	104 (66,2)	157 (37,3)	
> 4	56 (42,1)	77 (57,9)	133 (31,6)	
(perdidos n = 9)				
Estadio T				
T1a	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (0,7)	0,03
T1b	5 (19,2)	21 (80,8)	26 (6,2)	
T2a	18 (23,1)	60 (76,2)	78 (18,5)	
T2b	10 (41,7)	14 (58,3)	24 (5,7)	
T3a	29 (42)	40 (56)	69 (16,4)	
T3b	24 (27,3)	64 (72,7)	88 (20,9)	
T4a	18 (43,9)	23 (56,1)	41 (9,7)	
T4b	38 (41,3)	54 (58,7)	92 (21,8)	
Ulceración				
No	67 (31,6)	146 (68,5)	213 (50,8)	0,5
Sí	71 (34,5)	135 (65,5)	206 (49,2)	
(perdido n = 11)				
Mitosis (mitosis/mm²)				
0-1	20 (28,6)	50 (71,4)	70 (17,2)	0,7
2-5	56 (33,3)	112 (66,7)	168 (41,3)	
≥6	58 (34,3)	111 (65,7)	169 (41,5)	
(perdidos n = 23)				
Invasión vascular				
No	92 (30,6)	209 (69,4)	301 (81,6)	0,9
Sí	25 (36,8)	43 (63,2)	68 (18,4)	

Tabla 1 (continuación)

Variable	DGC (% ^a)	Observación (% ^a)	Total (% ^b)	Valor p
(perdido n = 61)				
<i>Microsatelitosis</i>				
No	105 (29,8)	247 (70,2)	352 (91)	0,1
Sí	15 (42,9)	20 (57,1)	35 (9)	
(perdidos n = 43)				
<i>Subtipo histológico</i>				
MES	62 (29)	152 (71)	214 (53,6)	0,1
MN	46 (40)	69 (60)	115 (28,8)	
MLA	18 (43,9)	23 (56,1)	41 (10,3)	
Otros	9 (31)	20 (69)	29 (7,3)	
(perdido n = 31)				
<i>Nº ganglios extirpados</i>				
1-2	46 (32,6)	95 (67,4)	141 (33,2)	0,6
3-4	74 (35,2)	136 (64,8)	210 (49,5)	
≥ 4	21 (28,8)	52 (71,2)	73 (17,2)	
(perdidos n = 6)				
<i>Nº ganglios positivos</i>				
1	93 (30,5)	212 (69,5)	305 (70,9)	0,02
≥ 2	53 (42,4)	72 (57,6)	125 (29,1)	
<i>Tamaño metástasis en GC (mm)</i>				
≤ 0,1	2 (6,3)	30 (93,7)	32 (8,4)	< 0,001
> 0,1-1	27 (19,7)	110 (80,3)	137 (35,9)	
> 1	89 (41,8)	124 (58,2)	213 (55,8)	
(perdido n = 44)				
<i>Extensión extracapsular</i>				
No	115 (30,3)	265 (69,7)	380 (94,3)	< 0,001
Sí	16 (69,6)	7 (30,4)	23 (5,7)	
(perdidos n = 27)				
<i>Nº regiones ganglionares</i>				
1	135 (33,5)	268 (66,5)	403 (93,6)	0,6
> 1	10 (34,5)	16 (61,5)	26 (6,1)	
<i>Grupos de tratamiento</i>				
Observación solo	-	-	138 (32,2)	
Linfadenectomía	-	-	49 (11,4)	
Linfadenectomía + adyuvancia	-	-	97 (22,7)	
Adyuvancia solo	-	-	144 (33,7)	
(perdido n = 2)				
<i>Año</i>				
2017	32 (56,1)	25 (43,9)	57 (13,3)	< 0,001
2018	29 (33,3)	58 (66,7)	87 (20,2)	
2019	38 (41,3)	54 (58,7)	92 (21,4)	
2020	21 (24,4)	65 (75,6)	86 (20)	
2021	25 (27,8)	65 (72,2)	90 (21)	
2022	1 (5,6)	17 (94,4)	18 (4,2)	
<i>Centro Hospitalario</i>				
Hospital Barcelona	26 (20,5)	101 (79,5)	127 (29)	< 0,001
Hospital Turín	51 (51)	49 (49)	100 (23,3)	
Hospital Valencia (IVO)	15 (26,3)	42 (73,7)	57 (3,3)	
Hospital Badalona	14 (25)	42 (75)	56 (13)	
Hospital Salamanca	17 (60,7)	11 (39,3)	28 (6,5)	
Hospital A Coruña	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (5,3)	

Tabla 1 (continuación)

Variable	DGC (% ^a)	Observación (% ^a)	Total (% ^b)	Valor p
Hospital León	5 (29,4)	12 (70,6)	17 (3,9)	
Hospital Valencia (La Fe)	4 (28,6)	10 (71,4)	14 (3)	
Hospital Madrid	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (1,9)	

^a Se expresa el porcentaje entre columnas (DGC vs. observación).

^b Se expresa el porcentaje entre las distintas categorías de la variable.

* Datos de mediana (desviación estándar).

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DGC: Disección ganglionar completa.

MES: melanoma de extensión superficial; MN: melanoma nodular; MLA: melanoma lentiginoso acral; MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores; GC: ganglio centinela; IVO: Instituto Valenciano de Oncología.

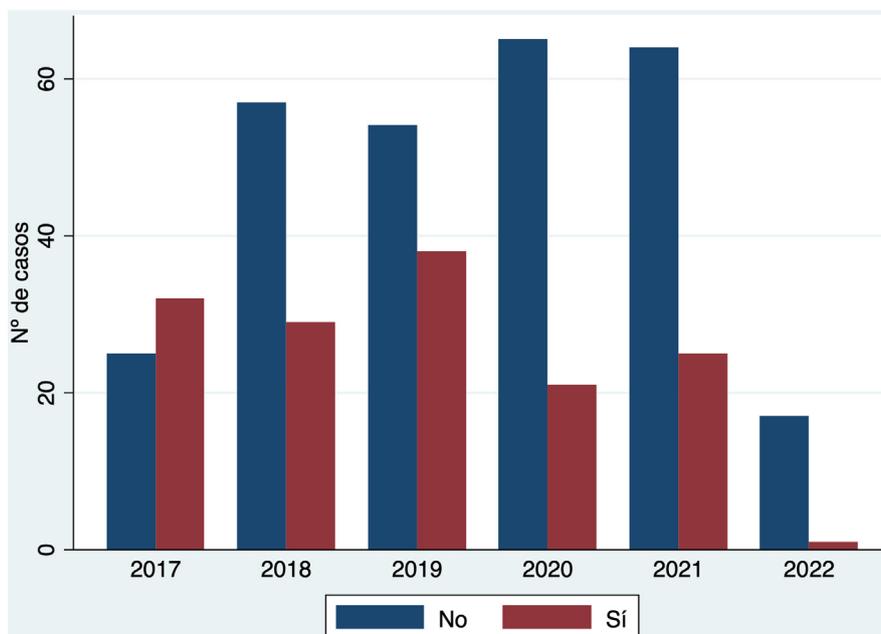


Figura 2 Distribución de pacientes con y sin realización de la disección ganglionar completa durante el periodo de estudio 2017-2022.

Discusión

Este es el primer estudio que describe el tratamiento de los pacientes con melanoma y BSGC positiva en una selección de centros del sur de Europa (España e Italia). Se ha evidenciado un notable descenso de las DGC realizadas y de forma inversa el uso cada vez más frecuente de adyuvancia en estos pacientes.

A partir de los ensayos Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II (MSLT-II) y German Dermatologic Cooperative Oncology Group-Selective Lymphadenectomy Trial (DeCOG-SLT), existe una clara evidencia de que la realización de la DGC en pacientes con un resultado positivo en la BSGC carece de beneficio en cuanto a la supervivencia específica de enfermedad respecto al seguimiento ganglionar ecográfico rutinario^{1,2}. Existe incluso un reciente metaanálisis donde, de forma paradójica el grupo observación tendría cierta ventaja en la supervivencia a los tres y cinco años. Los resultados son compatibles y se explicarían por la forma de diseminación e historia natural del melanoma cuya diseminación hematológica es independiente de la diseminación

linfática y no progresiva u ordenada como se hipotetizaba durante los años 90²⁵⁻²⁷.

Los datos de este estudio también se han descrito en estudios previos observacionales realizados en otros países, entre los que destacan un estudio multicéntrico internacional⁷ y dos estudios con grandes muestras poblacionales de la National Cancer Database de EE. UU.^{8,12}, y que reflejan un descenso significativo de la realización de DGC en los últimos años²⁸.

Los ensayos clínicos de referencia no están exentos de críticas como que la mayoría de los pacientes incluidos (~70%) presentaban una carga tumoral pequeña (< 1 mm), por lo que no quedan bien representados aquellos pacientes que podemos denominar de alto riesgo de recurrencia como los pacientes con carga tumoral grande en el ganglio centinela, los que presentan extensión extracapsular, el tener más de tres ganglios afectados, más de dos regiones afectadas, o incluso la localización en la región de cabeza y cuello. Por ejemplo, la localización en cabeza y cuello es inexistente en el DeCOG-SLT y está infrarrepresentada en el MSLT-II observaron una tendencia a la mejoría de la supervivencia en el

Tabla 2 Regresión logística uni y multivariante de los factores asociados a la realización de la disección ganglionar completa tras una biopsia del ganglio centinela positiva

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
<i>Sexo</i>				
Hombre	1			
Mujer	1,1 (0,7-1,6)	0,84		
<i>Edad (años)</i>				
< 45	1		1	
45-60	1,3 (0,7-2,3)	0,46	1,3 (0,6-2,8)	0,84
> 60-80	1,3 (0,7-2,3)	0,44	1,3 (0,7-2,8)	0,44
> 80	0	0,02	0,3 (0,1-1)	0,05
<i>ECOG</i>				
0	1			
1	0,5 (0,2-1,1)	0,13		
2	1,8 (0,5-7)	0,37		
3	2,9 (0,3-32,8)	0,38		
<i>Localización</i>				
Cabeza y cuello	1			
Tronco	1,1 (0,6-2,2)	0,57		
MMSS	0,8 (0,3-1,9)	0,61		
MMII	1,2 (0,6-2,4)	0,6		
Manos/pies	1,6 (0,7-3,6)	0,21		
Otros	0,7 (0,1-7,3)	0,78		
<i>Inmunosupresión</i>				
No	1			
Sí	1,3 (0,3-6,8)	0,72		
<i>Grosor tumoral (mm)</i>				
≤ 1	1			
1,01-2	1,3 (0,5-3,6)	0,61	-	
2,01-4	1,9 (0,7-5,1)	0,18	-	
> 4	2,7 (1,1-7,1)	0,04	-	
<i>Ulceración</i>				
No	1			
Sí	1,7 (0,8-1,8)	0,45		
<i>Mitosis (mitosis/mm²)</i>				
0-1	1			
2-5	1,3 (0,7-2,4)	0,42		
≥ 6	1,4 (0,8- 2,6)	0,25		
<i>Invasión vascular</i>				
No	1			
Sí	1,3 (0,7-2,3)	0,35		
<i>Microsatelitosis</i>				
No	1			
Sí	1,8 (0,8-3,7)	0,13		
<i>Subtipo histológico*</i>				
MES	1			
MN	1,7 (1,1-2,8)	0,03	0,6 (1,3-2,8)	0,49
MLA	2 (1-4,2)	0,051	2,9 (1,9-6,9)	0,01
Otros	1,1 (0,5-2,5)	0,86	1,3 (0,8-10,1)	0,74
<i>Nº ganglios extirpados</i>				
1-2	1			
3-4	0,9 (0,6-1,6)	0,92		
≥ 4	0,7 (0,4-1,4)	0,34		

Tabla 2 (continuación)

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Nº ganglios positivos				
1	1			
≥ 2	1,7 (1,1-2,6)	0,013	-	
Tamaño metástasis en GC (mm)				
≤ 0,1	1			
> 0,1-1	4 (0,9-18,1)	0,08	1,5 (0,3-8)	0,65
> 1	11,4 (2,6-49)	0,001	7,9 (1,7-36,4)	0,008
Extensión extracapsular				
No	1		1	
Sí	5,2 (2,1-13,1)	< 0,001	4,8 (1,5-15,3)	0,008
Nº regiones ganglionares				
1	1			
> 1	1,2 (0,5-2,8)	0,61		
Hospital				
Barcelona	1		1	
Turín	4 (2,2-7,2)	< 0,001	4,4 (2,1-9,3)	< 0,001
Badalona	1,3 (0,6-2,7)	0,51	1,6 (0,7-3,8)	0,27
IVO	1,4 (0,7-2,8)	0,39	1,1 (0,4-2,6)	0,85
Grupo conjunto*	3,1 (1,7-5,7)	< 0,001	3,3 (1,6-7,1)	< 0,001

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OR: Odd Ratio; IC: Intervalo de confianza; MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores; MES: melanoma de extensión superficial; MN: melanoma nodular; MLA: melanoma lentiginoso acral; GC: ganglio centinela; IVO: Instituto Valenciano de Oncología.

* En este grupo se incluyen los hospitales con < 50 pacientes.

grupo sometido a la DGC, pero sin que alcanzara la significación estadística (HR 1,60 [0,96-2,66]; p = 0,07) con 113 vs. 128 en los grupos de disección vs. observación.

Nuestro estudio al ser de práctica clínica refleja de forma más aproximada las características más frecuentes en este

grupo de pacientes con BSGC positiva. Así, más de la mitad de los pacientes presentaban una carga tumoral en el ganglio > 1 mm. Este y otros factores de alto riesgo como la extensión extracapsular se asociaron a la realización de la DGC junto con tener un melanoma grueso > 4 mm. De forma

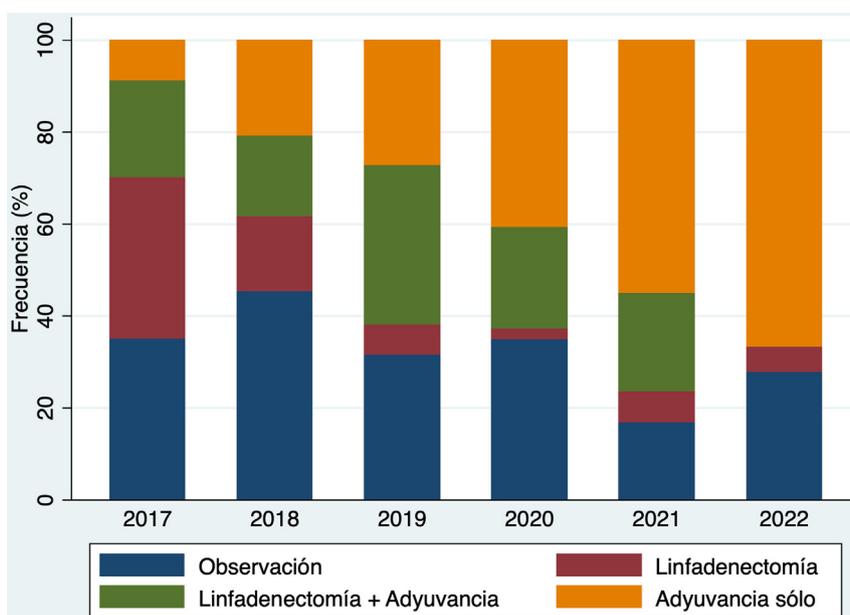


Figura 3 Distribución de pacientes en función del manejo recibido tras positividad en la biopsia selectiva del ganglio centinela durante el periodo de estudio 2017-2022.

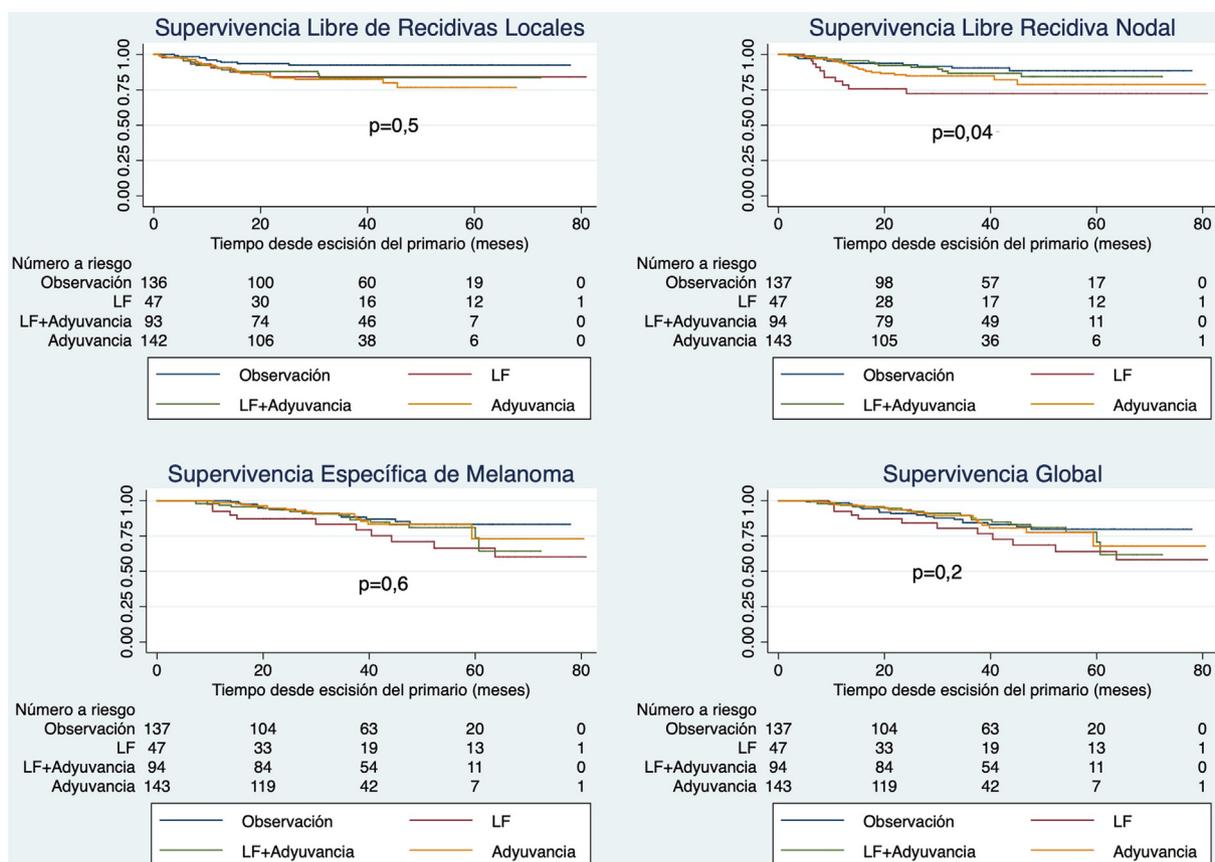


Figura 4 Supervivencia libre de recurrencia local, de recidiva linfática regional, supervivencia específica de enfermedad y supervivencia global usando el método de Kaplan-Meier en función del tratamiento recibido en los pacientes con melanoma y biopsia del ganglio centinela positivo (n = 430).

opuesta, los pacientes ancianos > 80 años se sometieron con una menor frecuencia a la realización de la disección. En la literatura, la mayoría de los estudios publicados también han encontrado asociación entre la realización de DGC y la edad del paciente de forma inversa^{8,10-12}. Otros factores relacionados que se repiten son el número de ganglios afectados y el tamaño tumoral^{7,11}. La localización se ha asociado a una mayor ejecución de la DGC, así la localización en cabeza y cuello se asocia con la elaboración de la linfadenectomía, mientras que la localización en miembros inferiores se asocia inversamente^{7,12}. Resulta controvertido de forma especial la toma de decisiones en los pacientes con la localización del melanoma en la región de la cabeza y cuello, no solo por los resultados ya comentados del MLST-II sino porque los resultados de los estudios observacionales disponibles en esta localización son contradictorios²⁹⁻³¹. Otras opiniones a favor de la DGC en esta localización sería obtener un buen control regional de la enfermedad ya que una recaída podría conllevar una gran morbilidad³². Además, la DGC de los ganglios cervicales conlleva una menor morbilidad que en otras localizaciones como la axilar y sobre todo la inguinal que pueden alcanzar hasta 50% de complicaciones incluidas infección, seroma y linfedema. Sin embargo, la mayor tasa de complicaciones tras la DGC inguinal probablemente explique la tendencia a no realizar la DGC en melanomas localizados en miembros inferiores que encuentran varios estudios³³.

No se han encontrado diferencias en la supervivencia entre los pacientes sometidos a DGC y el grupo de observación de forma univariante, sin embargo, sería interesante en el futuro comparar la supervivencia entre los sometidos a la DGC vs. observación de los pacientes con melanoma y BSGC positivo que podríamos denominar de alto riesgo (extensión extranodal, carga tumoral alta, más de tres ganglios afectados, más de dos regiones linfáticas afectadas y la localización en cabeza y cuello)¹³⁻¹⁵. Aunque, la tendencia actual asume que el comportamiento biológico y el fundamento de la observación frente a la DGC es independiente de esas características.

Se ha observado una variabilidad entre hospitales a la hora de recomendar la DGC en estos pacientes, lo que refleja la diferencia temporal en la adaptación a las recomendaciones de los diferentes centros, además de las diferencias en disponibilidad de ensayos clínicos, seguimiento radiológico adecuado o ser centros de referencia¹².

Nuestro estudio muestra el papel preponderante del tratamiento adyuvante en los últimos años, pues casi el 60% de los pacientes recibieron tratamiento sistémico adyuvante. Más de la mitad de ellos, no fueron sometidos a DGC, sobre todo en los últimos años del estudio. Este dato también coincide con los patrones de tratamiento descritos en la literatura^{7,8,11}.

Antes incluso de la publicación de los datos del MSLT-II y DeCOG-SLT, se publicaron los resultados de estudios

que demostraron una mejoría en la supervivencia libre de recaída en melanoma con BSGC positivo tratados con inmunoterapia adyuvante^{12,16,17}. Sin embargo, estos estudios solo incluyeron pacientes que se habían sometido a DGC, por lo que inicialmente continuó indicándose la técnica. Un nuevo estudio sobre la eficacia de la terapia sistémica adyuvante en pacientes con melanoma y BSGC positivo a los que no se les realizó la DGC, demostró una mejora en la supervivencia libre de recaída del 67% a los 24 meses en el brazo sometido a la adyuvancia¹⁹.

Como limitaciones del estudio cabe destacar que se trata de un estudio retrospectivo en su naturaleza, que el tamaño muestral es menor respecto a otros estudios similares, así como la diferencia en el número de casos incluidos entre hospitales. Sin embargo, como fortaleza, la distribución geográfica de los centros de referencias que han participado le dan un valor generalizable y actual del mismo. Además, se trata del único estudio de estas características realizado en centros del área mediterránea.

Como conclusión, a partir de la reciente evidencia recogida en las actuales versiones de las guías clínicas, ha habido un importante descenso en la realización de la DGC en los pacientes con melanoma y BSGC positiva. Este estudio demuestra este mismo descenso en hospitales de referencia de nuestra área. A la vez, se pone de relieve un aumento en el uso de la terapia adyuvante en este tipo de pacientes, sobre todo a partir del año 2019. Sin embargo, la DGC continúa realizándose en algunos casos en la práctica clínica, ya que no se ha eliminado totalmente su recomendación en las guías por la existencia de grupos de alto riesgo donde no queda claro el papel que pueda tener la disección linfática. Serían necesarios más estudios para evaluar el efecto de la DGC en grupos de alto riesgo de melanoma con BSGC positiva.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro para los centros participantes salvo la investigación realizada por el grupo de Melanoma en el Hospital Clínic de Barcelona cuenta con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, España; AGAUR 2017.SGR.1134 y el Programa CERCA de la Generalitat de Catalunya, España; una Subvención de Investigación de la «Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer» GCB15152978SOEN, España; la Comisión Europea en el marco del Sexto Programa Marco, Contrato No. LSHC-CT-2006-018702 (GenoMEL), por la Comisión Europea en el marco del Séptimo Programa Marco, Diagnostix; la Comisión Europea en el marco del Programa Marco HORIZON2020, iTobos y Qualitop; y la Comisión Europea en el marco del Programa Horizon Europe, HORIZON-MISS-2021-CANCER-02, MELCAYA (referencia 101096667). Esta investigación contó en parte con subvenciones del Fondo de Investigaciones Sanitarias P.I. 18/00419 y 22/01467, España. Parte del trabajo se llevó a cabo en el Centro Esther Koplowitz, Barcelona.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses relacionados con la presente publicación.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2024.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.017).

Bibliografía

1. Faries MB. Intralesional immunotherapy for metastatic melanoma: The oldest and newest treatment in oncology. *Crit Rev Oncog*. 2016;21:65-73. <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevOncog.2016017124>.
2. 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;17:757-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8).
3. Cutaneous M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients®; 2024 [consultado 1 Jun 2024]. Disponible en: www.nccn.org/patients.
4. Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma*. Sydney: Cancer Council Australia.; 2019.
5. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:208-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.008>.
7. Broman KK, Hughes T, Dossett L, Sun J, Kirichenko D, Carr MJ, et al. Active surveillance of patients who have sentinel node positive melanoma: An international, multi-institution evaluation of adoption and early outcomes after the Multi-center Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-2). *Cancer*. 2021;127:2251-61. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33483>.
8. Sharon CE, Straker RJ, Li EH, Karakousis GC, Miura JT. National Practice Patterns in the Management of the Regional Lymph Node Basin After Positive Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:8456-64. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-022-12364-9>.
9. Jones O, Murphy SH, Bioso-Duplan G, Patel AJK, Roshan A, Durrani AJ. Lymph node dissections in cutaneous malignancy: Where are we now? A review of 10 years' experience at a tertiary centre. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74:2993-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2021.03.115>.
10. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3117-23. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3758-7>.
11. Parvez E, Khosrow-Khavar F, Dumitra T, Nessim C, Bernard-Bédard É, Rivard J, et al. Multicenter Adoption and Outcomes of Nodal Observation for Patients with Melanoma and Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2023;30:1195-205. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-022-12695-7>.

12. Leonard LD, Beaty L, Thomas M, Quinn C, Colborn KL, de Araujo TB, et al. Unmeasured factors are associated with the use of completion lymph node dissection (CLND) in melanoma. *J Surg Oncol*. 2023;127:716–26, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.27153>.
13. 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. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:356–77, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6267-7>.
14. 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;109:390–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.008>.
15. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueras M, González-Cao M, Moreno-Ramírez D, et al. Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112:142–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.07.003>.
16. 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;377:1824–35, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1709030>.
17. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:522–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1).
18. Placzke J, Teterycz P, Quagliano P, Cybulska-Stopa B, Tucci M, Rubatto M, et al. The Analysis of Trends in Survival for Patients with Melanoma Brain Metastases with Introduction of Novel Therapeutic Options before the Era of Combined Immunotherapy—Multicenter Italian–Polish Report. *Cancers (Basel)*. 2022;14:5763, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14235763>.
19. Eroglu Z, Broman KK, Thompson JF, Nijhuis A, Hieken TJ, Kottschade L, et al. Outcomes with adjuvant anti-PD-1 therapy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma without completion lymph node dissection. *J Immunother Cancer*. 2022;10:e004417, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-004417>.
20. Moreno-Ramírez D, Fernández-Orland A, Ferrándiz L. Inmunoterapia vs. terapia diana en el paciente con melanoma avanzado y mutación BRAF V600 ¿por cuál comenzar? *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115:48–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.023>.
21. Tejera-Vaquero A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradela S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med*. 2019;8:4235–44, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2358>.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Gac Sanit*. 2008;22:144–50.
23. Tejera-Vaquero A, Pérez-Cabello G, Marínez-Leborans L, Gallego E, Oliver-Martínez V, Martín-Cuevas P, et al. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:2025–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14485>.
24. 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;29:2206–14, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010316760>.
25. Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, et al. Longitudinal study of different metastatic patterns in the progression of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:531–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(07\)70128-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(07)70128-X).
26. 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;147:62–70, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04867.x>.
27. Richter K, Stefura T, Macheta K, Tempki J, Kazon J, Szeremeta M, et al. Does It Really Pay-Off? Comparison of Lymphadenectomy versus Observational Approach in Skin Melanoma with Positive Sentinel Node Biopsy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11:3880, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11133880>.
28. Ziętek M, Teterycz P, Wierzbicki J, Jankowski M, Las-Jankowska M, Zegarski W, et al. The Current Treatment Trends and Survival Patterns in Melanoma Patients with Positive Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB): A Multi-center Nationwide Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15:2667, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15102667>.
29. Smith VA, Cunningham JE, Lentsch EJ. Completion node dissection in patients with sentinel node-positive melanoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:591–9, <http://dx.doi.org/10.1177/0194599811432672>.
30. Fritsch VA, Cunningham JE, Lentsch EJ. Completion Lymph Node Dissection Based on Risk of Nonsentinel Metastasis in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:94–103, <http://dx.doi.org/10.1177/0194599815605494>.
31. Huang K, Misra S, Lemini R, Chen Y, Speicher LL, Dawson NL, et al. Completion lymph node dissection in patients with sentinel lymph node positive cutaneous head and neck melanoma. *J Surg Oncol*. 2020;122:1057–65, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.26119>.
32. Schmalbach CE, Bradford CR. Completion lymphadenectomy for sentinel node positive cutaneous head & neck melanoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3:43–8, <http://dx.doi.org/10.1002/lio2.136>.
33. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:785–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2006.05.003>.