



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Estado actual del ganglio centinela en el melanoma

Sentinel Node Biopsy in Melanoma: An Update

R. Botella-Estrada* y E. Nagore

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

La biopsia del ganglio centinela (GC), basada en la identificación y el estudio histológico de aquel ganglio que recibe el drenaje linfático directo de un tumor (ganglio centinela), es una técnica ampliamente extendida en la estadificación del melanoma y de otros tipos de cáncer no cutáneos como el de mama. La técnica fue introducida por Morton et al en 1992 como un nuevo paradigma en el tratamiento quirúrgico del melanoma localizado¹. Posteriormente, varios grupos confirmaron que en la mayoría de casos en los que el GC era negativo el resto de ganglios de esa cuenca de drenaje tampoco albergaba tumor, por lo que podía reservarse la realización de una linfadenectomía completa a los pacientes en los que se hallaban metástasis en el GC²⁻⁴. Esta forma de actuar sobre los ganglios, basada en el estado del GC, se conoce como linfadenectomía selectiva (LS). Además, actualmente, se está introduciendo en el manejo de otros tumores cutáneos, como el carcinoma escamoso de alto riesgo o el tumor de Merkel^{5,6}.

En la actualidad sigue existiendo controversia sobre la utilidad terapéutica de la LS en el melanoma. La influencia de esta técnica en la supervivencia de los pacientes con melanoma fue estudiada en un ensayo prospectivo, aleatorizado y multicéntrico publicado en 2006⁷. Dado que tanto los defensores de la LS como los críticos de esta técnica se refieren frecuentemente al diseño, resultados e interpretación de este estudio, consideramos relevante prestar atención a sus puntos fundamentales. En un artículo publicado en 2007 en la sección de Medicina Basada en la Evidencia de *Archives of Dermatology*, Urbà González consideraba que el trabajo

de Morton et al era un ejemplo de cómo la opinión de unos investigadores sobre la ventaja de una intervención sobre otra podía influenciar la manera en que se comunicaban unos resultados realizando un análisis de subgrupos inadecuado⁸.

Los pacientes incluidos tenían melanomas localizados con un espesor de Breslow entre 1,2 y 3,5 mm, y se les asignó de forma aleatoria a dos grupos: GC y linfadenectomía en el caso de que se hallaran metástasis microscópicas en los ganglios, o seguimiento y linfadenectomía terapéutica en el caso de que se detectasen metástasis ganglionares. Los resultados del estudio, a partir de 1.269 pacientes, mostraron que la presencia de metástasis en el GC fue el principal factor pronóstico del grupo tratado con GC. La supervivencia global a los 5 años relacionada con el melanoma no difirió entre los dos grupos ($87,1 \pm 1,3\%$ en el grupo tratado con ganglio centinela frente a $86,6 \pm 1,6\%$ en el grupo de observación). Sin embargo, se encontró una diferencia pequeña, pero estadísticamente significativa, en la supervivencia libre de enfermedad a favor del grupo tratado con GC ($78,3\% \pm 1,6\%$ vs $73,1 \pm 2,1\%$; $p=0,009$). La incidencia de micrometástasis fue del 16% en el grupo del GC, mientras que la tasa de recurrencia en los ganglios linfáticos en el grupo de observación fue del 15,6%. La media de ganglios afectados al realizar la linfadenectomía en los pacientes con GC positivo fue de 1,4, mientras que en el grupo seguido con observación que desarrolló metástasis ganglionares se encontró una media de 3,3 ganglios afectados ($p < 0,001$). Además, los autores compararon la supervivencia de los pacientes de ambos grupos con ganglios metastáticos. Aquellos pacientes con metástasis microscópicas halladas al realizar el GC tuvieron una ventaja en la supervivencia a los 5 años comparados con los pacientes que desarrollaron metástasis tras un periodo de observación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbotellaes@gmail.com (R. Botella-Estrada).

(72,3 ± 4,6% vs 52,4 ± 5,9; p=0,004). En las conclusiones de este trabajo Morton et al manifestaban que la técnica del GC mejoraba la supervivencia libre de enfermedad y permitía un mejor control local de la enfermedad, ya que los ganglios metastásicos se detectaban más temprano y necesitaba extirparse un número menor de ellos, lo que suponía una menor morbilidad para el paciente. La ventaja en la supervivencia de los pacientes con metástasis microscópicas, frente a los pacientes con metástasis evidenciadas durante la evolución sugería que la ausencia de una ventaja en la supervivencia global entre los dos grandes grupos (centinela vs observación) se debía sólo a que el grupo que se beneficiaba de este tratamiento era un porcentaje pequeño (16% en este estudio) del total de pacientes, y su ventaja estadística se diluía en el conjunto global de los pacientes del estudio.

Sin embargo, este estudio ha recibido diversas críticas tanto por los criterios de inclusión utilizados como por sus conclusiones. Algunas de estas consideraciones nos parecieron especialmente relevantes y siguen siendo pertinentes en la actualidad. En primer lugar, se incluyeron pacientes con un espesor de Breslow entre 1,2 y 3,5 mm. Este intervalo no se ajusta con los parámetros utilizados en el año 2006 (1-4 mm) ni en la actualidad (> 1 mm) por la mayoría de centros para seleccionar a los candidatos para la LS. Ambos puntos de corte parecen artificiales y no quedan claras las razones en las que se basaron los autores para modificar el límite de 1 mm establecido inicialmente y fijarlo en 1,2 mm, cuando la mayoría de guías y centros especializados en el tratamiento del melanoma incluyen tumores a partir de 1 mm tomando como base los puntos de corte de las últimas clasificaciones de la AJCC. Dado que no existen escalones en el comportamiento del melanoma a partir de un determinado espesor, es difícil justificar unos límites establecidos para incluir a los pacientes que no se ajustan a ninguna clasificación del melanoma⁹, y parece más bien una forma de forzar los resultados para incluir sólo a los pacientes con un probable beneficio de la intervención.

Por otra parte, la comparación realizada en este trabajo sobre la supervivencia de los pacientes con metástasis ganglionares macroscópicas, detectadas clínicamente, y aquellos con metástasis microscópicas, detectadas al realizar la LS, no parece correcta^{10,11}. Las críticas a este aspecto se basan en que es altamente probable que un porcentaje de depósitos metastáticos microscópicos desaparezcan por la respuesta inmune del paciente o, al menos, permanezcan quiescentes durante muchos años o durante toda la vida del paciente. De hecho, si consideramos los pacientes en los que el GC fue negativo y que posteriormente desarrollaron metástasis ganglionares en la misma zona de drenaje linfático (26 pacientes, falsos negativos: 3,4%) la cifra de pacientes con metástasis ganglionares en el grupo del GC (16 + 3,4 = 19,4%) excede a la del grupo tratado con linfadenectomía terapéutica durante la observación (15,6%). Dado que ambos grupos tienen factores de riesgo equiparables y que el porcentaje de metástasis ganglionares se espera que sea muy similar, la discordancia entre ambas cifras (19,4 vs 15,6%) sólo se explicaría si un porcentaje de pacientes (24%) con GC positivo finalmente no desarrollaran, o al menos lo hicieran mucho tiempo después, metástasis palpables. Sin embargo, ante estas críticas realizadas en varias cartas en la misma revista en la que se publicó el artículo original, los

autores del trabajo desvelaron que al ampliar el periodo de seguimiento desde los 5 años del artículo original a 10 años, la incidencia de metástasis ganglionares en el grupo de observación había aumentado hasta igualar a la detectada en el grupo del GC (suma de las metástasis microscópicas y los falsos negativos del GC)¹². Por tanto, este era un argumento en contra de la existencia de depósitos metastáticos que no desarrollasen metástasis clínicas.

Además, debe considerarse que el estudio parte de dos grupos que han sido aleatorizados antes de someterlos al tratamiento: GC vs observación. La comparación posterior de dos subgrupos no aleatorizados, como son el de pacientes con metástasis microscópicas en el GC y el de pacientes con metástasis palpables en el grupo observación no es correcta, pues existe la posibilidad de que el tratamiento realizado a uno solo de los grupos (exéresis del ganglio centinela) influya en los resultados¹³. De todas formas, no existen datos objetivos para fundamentar que ambos grupos sean equiparables; ¿por qué no se incluye en la comparación a los 26 pacientes tratados con GC con resultado falso negativo? De no hacerlo así, estamos comparando a los pacientes del grupo observación que han desarrollado metástasis clínicamente evidentes al final del periodo de seguimiento con los pacientes del grupo GC que tenían micrometástasis, sin tener en cuenta el hecho de que, como acabamos de explicar, el 24% de este último grupo de pacientes desarrollaría metástasis más tarde, o incluso es probable que hubiera un subgrupo que nunca las desarrollara. Es decir, que aun asumiendo que todos los pacientes con metástasis microscópicas acabarían generando metástasis clínicamente detectables, y que ambos grupos tuvieran finalmente el mismo porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares, la comparación realizada de esta forma incluye a los pacientes del grupo observación en los que las metástasis ganglionares se desarrollaron de forma más temprana, y que probablemente tenían un melanoma más agresivo y de peor pronóstico.

Por tanto, los datos actuales arrojan ciertas dudas sobre la utilidad terapéutica de la LS, al menos por lo que se refiere a la supervivencia global. Sin embargo, tanto los autores de este trabajo como la mayoría de la comunidad científica apoyan la realización de este procedimiento basándose en la ventaja que proporciona en el control local de la enfermedad y en su utilidad para establecer correctamente el estadio de la enfermedad y determinar el pronóstico del paciente¹⁴. Recientemente se han publicado las recomendaciones de un comité de conocidos expertos mundiales en melanoma, en las que se establecía que el GC debe considerarse como el tratamiento estándar en melanomas que cumplan una serie de criterios de inclusión¹⁵.

Otro aspecto actual controvertido es el de la selección de los pacientes que deben someterse a la LS. Inicialmente se consideró que los pacientes que más se podían beneficiar de esta técnica eran aquellos que tenían un melanoma entre 1,01 y 4,00 mm, así como aquellos con melanomas ≤ 1 mm, pero con características que aumentaban la probabilidad de que el GC fuera positivo, como la ulceración o un nivel de Clark IV/V^{16,17}. Progresivamente la indicación se ha extendido a los pacientes con melanomas mayores de 4 mm¹⁸. Sin embargo, dada la elevada frecuencia con la que los pacientes de este grupo presentan metástasis a

distancia, las características clínicas individuales se tienen especialmente en cuenta.

Existen en la actualidad tres áreas importantes de incertidumbre relativas a la indicación del ganglio centinela. La más importante se refiere al cambio que supone la consideración del número de mitosis en el melanoma primario como un factor pronóstico relevante, hasta el punto que permite separar a los melanomas delgados ≤ 1 mm en dos grupos según la clasificación más reciente establecida por la AJCC en 2009¹⁹. Según esto, el estadio la recoge aquellos melanomas ≤ 1 mm sin ulceración y sin mitosis, mientras que el estadio Ib se refiere a aquellos melanomas ≤ 1 mm en los que exista ulceración o en los que se aprecien una o más mitosis por mm^2 . Esta modificación de la clasificación previa se basa en un análisis multifactorial de 10.233 pacientes con melanoma localizado, en el cual las mitosis aparecían como el segundo factor predictivo de la supervivencia tras el espesor de Breslow¹⁹. En la discusión del artículo del *Journal of Clinical Oncology*, en el que se publica la nueva clasificación de la AJCC, se menciona la conveniencia de extender la indicación de la LS a aquellos pacientes cuyos melanomas tengan un Breslow entre 0,75 y 1 mm y ≥ 1 mitosis/milímetro cuadrado¹⁹. Esta sugerencia se basa en datos preliminares de estudios con un número elevado de pacientes en melanomas T1 con Breslow $\geq 0,76$ mm y mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$ que hallaron una tasa de metástasis en el GC del 10% (Gershenwald J. Comunicación personal; 2009). Los melanomas $\leq 0,75$ mm y con alguna mitosis quedan por tanto como un grupo sobre el que no existen datos en la actualidad que aconsejen el proceder más adecuado en cuanto a la realización de la LS. En 2005 Kesmodel et al²⁰ publicaron un estudio sobre 181 pacientes con melanomas $\leq 1,0$ mm a los que habían realizado LS basándose en los resultados obtenidos previamente que indicaban un mayor riesgo de metástasis en MM delgados en fase de crecimiento vertical²¹. Se detectaron metástasis en 9 de 181 pacientes (5%). A pesar del escaso número de pacientes con metástasis los autores identificaron tres grupos de riesgo: a) pacientes en cuyos melanomas no se identificaron mitosis dérmicas: 0% metástasis en los GC; b) pacientes con alguna mitosis dérmica y Breslow $< 0,76$ mm: 2,6% metástasis en los GC, y c) pacientes con alguna mitosis dérmica y Breslow $\geq 0,76$: 12,3% de metástasis en los GC. La frecuencia con la que se encuentran mitosis en los pacientes con melanomas ≤ 1 mm se encuentra alrededor del 5% en varias series²². Un panel de especialistas mundiales en melanoma y GC mencionan un riesgo de metástasis en el GC $\geq 10\%$ como una cifra aceptable para justificar la realización de esta técnica¹⁵. Incluso rebajando el dintel a un 5%, no existen estudios en la actualidad que justifiquen realizar LS a todos los pacientes con un melanoma ≤ 1 mm y al menos una mitosis/ mm^2 . A la vista de los datos expuestos nuestra recomendación es indicar la realización de la LS en melanomas con un Breslow entre 0,75-1 mm y ≥ 1 mitosis/ mm^2 . En melanomas con un espesor inferior las decisiones deben ser tomadas individualmente en cada caso, en el contexto de un comité y de forma consensuada con el paciente. Sin embargo, a partir de la publicación de la última clasificación de la AJCC en 2009, muchos centros están realizando LS a todos los melanomas ≤ 1 mm que tienen alguna mitosis, por lo que en un futuro próximo dispondremos de datos relevantes que orienten las acciones en este grupo. La importancia que adquiere la presencia

de una sola mitosis en el tratamiento del melanoma sitúa al patólogo en una posición determinante. Las mitosis que deben referirse en el informe histopatológico son aquellas localizadas en la dermis, y debe seguirse al método *hot-spot* para su valoración (buscar la zona con más mitosis y a partir de esta completar un área de 1 mm^2 , que viene a equivaler a 4 campos de alto aumento, $400\times$)²³. Considerando los melanomas ≤ 1 mm incluidos en la base de datos de nuestro hospital en el periodo 2006-2010, el informe histológico de un 43,7% de ellos reflejaba la presencia de una o más mitosis, y si restringimos el criterio a los melanomas menores de 0,75 mm, el 34,5% tiene una o más mitosis. Por tanto, la realización de LS en todos los melanomas menores de 1 mm y con alguna mitosis es una decisión relevante, dado que los melanomas T1 (≤ 1 mm), además de ser un grupo proporcionalmente importante (60-70% de los nuevos melanomas diagnosticados en grandes centros^{20,24}) son los que están aumentando más rápidamente en los últimos años^{25,26}.

El segundo punto de controversia lo constituyen los melanomas ≤ 1 mm en los que existan evidencias histológicas de regresión. Un gran número de autores consideran la regresión como un signo de mal pronóstico, tanto en relación con la supervivencia²⁷⁻³¹ como en cuanto a una mayor probabilidad de metástasis en el GC³². Por ello, en numerosos centros se aconseja la realización de GC en melanomas ≤ 1 mm en el caso de que existan signos histológicos de regresión^{20,22}. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación entre la presencia de regresión en el melanoma y metástasis en el GC^{33,34}. En un estudio publicado en 2008 se analizó la correlación entre la presencia de regresión en el melanoma primario y la situación del GC en 931 pacientes³⁵. Estos autores hallaron que la regresión era un factor de buen pronóstico, en el sentido de que se asociaba con una mayor probabilidad de que el GC se encontrara libre de metástasis. En un estudio propio establecimos unos criterios histológicos estrictos para la regresión, dividiéndola además en temprana o tardía, parcial o extensa³⁶. Posteriormente revisamos la histología de 103 melanomas a los que se había realizado LS, aplicando nuestros criterios de regresión y evaluando independientemente cada caso por dos dermatopatólogos. Nuestros resultados mostraron que la regresión no se correlacionaba en ningún sentido con el estado del GC (Botella-Estrada R, comunicación personal XXXV Reunión del Grupo Español de Dermatopatología. Pamplona, 2009). Por ello, basándonos tanto en los datos de Morris et al como en los nuestros, no encontramos razones para aconsejar la realización de LS en melanomas ≤ 1 mm con regresión.

En tercer lugar, y aunque esto supone un número pequeño de pacientes, ciertos casos en los que el melanoma recurre en la propia cicatriz, o en los que se desarrolla una única satelitosis o metástasis en tránsito, pueden generar controversia. Las recurrencias locales pueden deberse a una metástasis local o a una persistencia del melanoma debido a una extirpación inadecuada. El estudio histológico permite en la mayoría de casos determinar el mecanismo por el que se ha producido la recurrencia, lo cual tiene importancia pronóstica, dado que en los casos de persistencia el pronóstico es el mismo que el del tumor original y el resto se debe a un mecanismo de diseminación linfática regional, lo que los coloca en el mismo grupo de riesgo de las satelitosis y

las metástasis en tránsito³⁷. Teóricamente, en estas situaciones debe existir una nueva vía de drenaje linfático y, por tanto, un nuevo GC, cuya extirpación nos informaría del estado de diseminación linfática regional de la zona en la que se encuentra la recurrencia local o regional del melanoma. Aunque los criterios de inclusión de los candidatos para la realización de la LS no recogen esta situación, existen argumentaciones en el sentido de que tampoco los criterios de exclusión la mencionan^{15,38} y, por otra parte, la diferencia entre tener satélites/metástasis en tránsito sin ganglios metastáticos o con ganglios metastáticos supone encuadrar al paciente en la clasificación TNM en la categoría N2c ó N3 respectivamente, y esto a su vez un cambio de estadio del IIIB a IIIC en el caso de que el tumor primario sea un T1-4a (ya que los T1-4b N2c y T1-4b N3 se clasifican ambos en el estadio IIIC)¹⁹. Este cambio de grupo es relevante, ya que supone un considerable peor pronóstico para el paciente. La mayoría de centros y autores sólo recomiendan la realización de GC en el caso de persistencias tumorales en la cicatriz de exéresis³⁹. Existen publicaciones muy aisladas que describen la realización de GC en pacientes con recurrencias locales de melanoma o metástasis en tránsito únicas. En 2003 el grupo de Morton publicó sus resultados a partir de un grupo de 30 pacientes con estas características⁴⁰. El GC fue positivo en el 47% de los casos y la mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 16 meses en los pacientes con GC positivo, frente a 36 meses en los pacientes con GC negativo. Los autores concluían que la identificación del GC y la LS eran técnicas útiles en el manejo de este grupo de pacientes. De todas formas, nuestro criterio es que la presencia de evidencias de diseminación linfática, como ocurre en estas situaciones, aunque no contraindica, sí que supone una situación en la que la realización de GC debe valorarse cuidadosamente en un comité de tumores tomando en consideración las características individuales de cada paciente.

A pesar de que el trabajo de Morton sólo demostró una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y en el control local de los melanomas con un espesor entre 1,2-3,5 mm, la mayoría de hospitales y centros han extendido la indicación de la LS a todos los melanomas con un Breslow ≥ 1 mm. La inclusión de aquellos melanomas menores a 1 mm, pero con una o más mitosis o con regresión, así como los casos en los que existen recurrencias locales o en tránsito únicas, nos lleva a algunos dermatólogos a plantearnos si este no es el camino que nos conducirá en un futuro próximo a realizar esta técnica en todos los melanomas invasivos, con la posible excepción de aquellos que se encuentran en fase de crecimiento radial. No parece que en estos momentos exista un consenso en cuanto a un nivel de probabilidad de metástasis en el GC por debajo del cual deba desaconsejarse la realización de esta técnica. Sin embargo, la opinión personal de estos autores es que en la actualidad no existen datos suficientes para aconsejar de forma sistemática la realización de la LS en estos tres grupos de pacientes, con la posible excepción de los melanomas que tienen un Breslow entre 0,75-1 mm y una o más mitosis, así como en las persistencias tumorales en la cicatriz. Sólo la realización de estudios futuros en pacientes para los que no existen unos criterios claramente establecidos aportará datos que permitirán corroborar o modificar los criterios enunciados.

Bibliografía

- 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;127:392-9.
- Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy: Emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol.* 1993;9:219-23.
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994;220:759-67.
- Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res.* 1995;5:255-60.
- Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* 2006;32:1309-21.
- Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142:685-90.
- Morton DL, Thompson, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307-17.
- González U. Cloud over sentinel node biopsy. *Arch Dermatol.* 2007;143:775-6.
- Retsas S. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:419.
- Thomas JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:418.
- Grichnik JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:418-9.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:419-20.
- A'Hern RP. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med.* 2007;356:418.
- Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma. Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana. Valencia; 2006.
- Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, Powell B, et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:872-5.
- Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morelli R, Landi C, Fiscelli O, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:35-45.
- Dubois RW, Swetter SM, Atkins M, McMasters K, Halbert R, Miller SJ, et al. Developing indications for the use of sentinel lymph node biopsy and adjuvant high-dose interferon alfa-2b in melanoma. *Arch Dermatol.* 2001;137:1217-24.
- 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;7:160-5.
- 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;27:6199-206.
- Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:1-10.
- Bedrosian I, Faries MB, Guerry 4th D, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma ($< \text{or} = 1$ mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:262-7.

22. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer*. 2009;115:869-79.
23. McGovern VJ, Cochran AJ, Van Der Esch EP, Little JH, MacLennan R. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 classification. *Pathology*. 1986;18:12-21.
24. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:308-17.
25. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol*. 2007;157:338-43.
26. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1666-74.
27. Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer*. 1978;42:2282-92.
28. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:603-8.
29. Slingluff Jr CL, Seigler HF. Thin malignant melanoma: risk factors and clinical management. *Ann Plast Surg*. 1992;28:89-94.
30. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol*. 1987;123:1326-30.
31. Clark Jr WH, Elder DE, Guerry 4th 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;81:1893-904.
32. Oláh J, Gyulai R, Korom I, Varga E, Dobozy A. Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol*. 2003;149:623-62.
33. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol*. 2003;25:371-6.
34. Kaur C, Thomas RJ, Desai N, Green MA, Lovell D, Powell BW, et al. The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status. *J Clin Pathol*. 2008;61:297-300.
35. Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:316-22.
36. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:759-66.
37. Heenan PJ. Local recurrence of melanoma. *Pathology*. 2004;36:491-5.
38. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:737-48.
39. Ross MI. Sentinel node biopsy for melanoma: An update after two decades of experience. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29:238-48.
40. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg*. 2003;238:743-7.