







# Ganglio centinela positivo en melanoma: factores predictivos y resultados del vaciamiento ganglionar

## Positive sentinel lymph node in melanoma: predictive factors and results of completion lymph node dissection

Carolina Magraht<sup>1</sup> , Fabiana B. Mazzei<sup>1</sup> , Silvina Verna<sup>1</sup> , María Eugenia Paradedá<sup>2</sup> , Andrea Paes De Lima<sup>2</sup> , Manuel R. Montesinos<sup>1</sup> 

1. División Cirugía Oncológica  
2. Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital de Clínicas José de San Martín.  
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest  
None declared.

Correspondencia  
Correspondence:  
Carolina Magraht  
E-mail:  
carolina.magraht@gmail.com

### RESUMEN

**Antecedentes:** la biopsia del ganglio centinela (GC) es la técnica aceptada para determinar el pronóstico en estadios iniciales de melanoma cutáneo. La ventaja del vaciamiento ganglionar (VG) cuando el GC resulta positivo ha sido recientemente cuestionada.

**Objetivo:** describir los porcentajes y factores asociados a metástasis en el GC, y en los ganglios no centinela (GnC) en los VG de pacientes con GC positivo.

**Material y métodos:** se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los registros clínicos y patológicos de 139 pacientes operados por melanoma cutáneo entre enero de 2012 y diciembre de 2019.

**Resultados:** a 96 (69%) pacientes se les realizó biopsia de GC. El promedio de edad fue 61,7 años  $\pm$  17,5 (19-93); 53 (55,2%) fueron hombres. La lesión primaria estuvo ubicada en: extremidades 47 (49%), tronco 39 (40,6%), cabeza y cuello 10 (10,4%). El promedio de espesor de Breslow fue 5,01 mm (1,05-50 mm) y se encontró ulceración en 35 casos (36,4%).

El GC fue identificado en todas las oportunidades y en 39 (40,6%) fue positivo. Hubo asociación con el espesor  $\geq$  3 mm ( $p = 0,000017$ ) y con la ulceración ( $p = 0,0011$ ).

A los pacientes con GC positivo se les efectuó el VG del territorio afectado: 23 axilar, 10 inguinal y 6 cervical. Veintitrés (59%) presentaron metástasis en GnC. Se asoció con el espesor ( $p = 0,022$ ) y la ulceración ( $p = 0,019$ ).

**Conclusión:** existió un alto porcentaje de GnC positivos en la población estudiada, vinculado al espesor y la ulceración. Estas características, así como la dificultad de un estricto seguimiento, inducen a no abandonar el VG en pacientes con GC positivo.

■ **Palabras clave:** melanoma, ganglio centinela, vaciamiento ganglionar.

### ABSTRACT

**Background:** Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the technique accepted to determine the prognosis of early cutaneous melanomas. The advantage of lymph node dissection (LND) when SLN biopsy is positive has recently been questioned.

**Objective:** The aim of this study is to describe the percentages and factors associated with SLN and non-sentinel node (NSN) metastases in LNDs of SLN-positive patients.

**Material and methods:** The clinical records and pathology reports of 139 patients undergoing surgery for cutaneous melanoma between January 2012 and December 2019 were retrospectively reviewed.

**Results:** Ninety-six (69%) patients underwent SLN biopsy. Mean age was 61.7  $\pm$  17.5 years (19-93) and 53 (55.2%) were men. The primary lesion was located in the extremities in 47 (49%) cases, in the trunk in 39 (40.6%), and in the head and neck in 10 (10.4%). Mean Breslow thickness was 5.01 mm (1.05-50 mm) and ulceration was found in 35 cases (36.4%).

The SLN was identified in all the cases and was positive in 39 (40.6%). There was an association with thickness  $\geq$  3 mm ( $p = 0.000017$ ) and ulceration ( $p = 0.0011$ ).

Those patients with positive SLN biopsy underwent LND of the territory involved: axillary in 23, inguinal in 10 and cervical in 6. Twenty-three (59%) presented NSLN metastases and were associated with thickness ( $p = 0.022$ ) and ulceration ( $p = 0.019$ ).

**Conclusion:** There was a high percentage of positive NSLN in the population studied which was associated with thickness and ulceration. These characteristics and the difficulty to achieve strict follow-up are the reasons for completion LND in SLN-positive patients.

■ **Keywords:** melanoma, sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection.

Recibido | Received  
03-02-22  
Aceptado | Accepted  
10-05-22

ID ORCID: Carolina Magraht, 0000-0001-8474-1911; Fabiana Beatriz Mazzei, 0000-0002-0489-8140; Silvina Verna, 000-0001-5249-6632; María Eugenia Paradedá, 0000-0002-7775-2425; Andrea Paes de Lima, 0000-0001-7190-6182; Manuel Raúl Montesinos, 0000-0003-1088-6514.

## Introducción

En los Estados Unidos se ha estimado que el 84% de los pacientes con melanoma presentan enfermedad localizada inicialmente, el 9% con enfermedad ganglionar regional y el 4% con metástasis a distancia. Las metástasis ganglionares constituyen el factor pronóstico más importante en los estadios iniciales y su presencia aumenta con el incremento del espesor del tumor (Breslow), la presencia de ulceración y el índice mitótico<sup>1</sup>.

Actualmente, la biopsia del ganglio centinela (GC) constituye la forma recomendada de diagnosticar el compromiso ganglionar en pacientes con melanoma con nivel de invasión 0,80 mm o mayor, sin adenopatías clínicamente sospechosas<sup>1</sup>.

La presencia de metástasis en el GC es un importante factor pronóstico y ha sido considerada una indicación de completar el vaciamiento ganglionar (VG) del territorio afectado, a fin de mejorar la estadificación, ya que la presencia de ganglios no centinela (GnC) positivos constituye otro importante factor pronóstico, y para disminuir las recidivas regionales<sup>2</sup>.

Sin embargo, en algunas series, solo en alrededor del 20% de los pacientes con GC positivo se encuentran metástasis en los ganglios no centinela (GnC)<sup>3-5</sup>.

En 2017, los resultados de los estudios extranjeros MSLT2 y DeCOG-SLT mostraron que la supervivencia específica por melanoma no cambia significativamente cuando los pacientes con GC positivo son controlados con ecografía regularmente y son sometidos a VG terapéutico, comparados con el grupo en el que se realiza la disección inmediata del área ganglionar<sup>6,7</sup>.

En razón de este eventual cambio de paradigma en la conducta con los pacientes con GC positivo en melanoma y de la conveniencia de llevar a cabo su implementación, el objetivo de este trabajo fue describir los porcentajes y factores asociados a metástasis en el GC, y en los ganglios no centinela (GnC) en los VG en pacientes con GC positivo.

## Material y métodos

Fue realizado un estudio de diseño retrospectivo descriptivo observacional en un hospital universitario de tercer nivel. Se revisaron los registros informatizados de anatomía patológica empleando el término "melanoma" y filtrando aquellos con ubicación cutánea, entre enero de 2012 y diciembre de 2019. Se excluyeron los melanomas mucosos y oculares, así como los solo vistos en consulta. Fueron registradas las variables demográficas, clínicas y características patológicas del tumor primario y de los ganglios de 139 enfermos operados en el período mencionado. A 13 pacientes se les realizó el VG regional y no biopsia de GC como tratamiento inicial por haberse presentado con ganglios sospechosos, mientras que la biopsia por punción-

aspiración con aguja fina (PAAF) fue positiva en dichos ganglios; en otros 30 casos no se realizó investigación ganglionar: 17 por tener melanoma con espesor menor de 0,75 mm, y en 13 por tener melanoma in situ.

Se realizó la biopsia del GC a 96 pacientes (69%), quienes constituyen la población del presente estudio. Se la indicó en aquellos casos sin adenopatías regionales sospechosas y con melanoma de espesor  $\geq$  0,75 mm a partir de 2014, y  $\geq$  1 mm en los años anteriores.

El promedio de edad fue 61,7 años  $\pm$  17,5 con un rango entre 19 y 93 años; 53 pacientes (55,2%) fueron varones.

Según su domicilio: 56 (40,3%) provenían de Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), 44 (31,7%) del conurbano y 39 (28%) del interior.

En todos se efectuó la linfocentellografía preoperatoria, y para la identificación intraoperatoria se utilizó el radiofármaco solo o con azul patente al 3%; también se empleó en dos oportunidades verde de indocianina. En todos los casos en los que el GC fue positivo se llevó a cabo el VG del territorio afectado, en forma inmediata o diferida.

Se realizó el VG en la misma operación que la biopsia de GC en aquellos casos en los que el examen intraoperatorio diagnosticó claramente positividad: cuando el GC era macroscópicamente sospechoso (color negro, duro) se realizó su sección e impronta citológica. Cuando el GC fue macroscópicamente no sospechoso, fue remitido a estudio histológico diferido con inmunohistoquímica. En ningún caso se realizó estudio por congelación con criostato.

Para el análisis estadístico, los datos fueron volcados en una base de datos y luego analizados empleando el paquete estadístico SPSS 16 BY SPSS®. Se determinaron las estadísticas descriptivas y pruebas de significación adecuadas para cada variable según su escala de medición y distribución. El nivel de significación establecido fue un error alfa de 0,05.

Se tomaron los recaudos éticos según las recomendaciones de Helsinki y Tokio y sus modificaciones posteriores. Los datos clínicos fueron protegidos de modo que no se pueda identificar a quién pertenecen ni sean accesibles a personas no comprometidas con el secreto profesional. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la institución.

## Resultados

La localización del melanoma fue: extremidades 47 (49%), tronco 39 (40,6%), cabeza y cuello 10 (10,4%).

Los tipos histológicos encontrados fueron: 45 (46,9%) extensivo superficial, 24 (25%) nodular, 13 (13,6%) acrolentiginoso, 4 (4,1%) epitelioides, 10 (10,4%) otros.

El promedio de espesor de Breslow fue 5,08 mm (0,8-50 mm) y se encontró ulceración en 46 pacientes (33%).

El mapeo linfático se realizó en 96 casos con Breslow  $\geq$  0,75 mm y sin ganglios regionales sospechosos.

En 68 pacientes (70,6%) se utilizó azul patente 3% y radiofármaco (linfofast<sup>MR</sup>/<sup>99m</sup>Tc) combinados, en 15 (15,7%) solo azul patente 3%, en 11 (11,5%) solo radiofármaco y en 2 (2,2%) verde de indocianina.

La variación en los métodos de mapeo linfático se debió a la disponibilidad de los materiales y preferencias del cirujano actuante. En todas las oportunidades se encontró el GC y en 39 (40,6%) fue positivo.

El promedio de espesor de Breslow en los pacientes con GC positivo fue 5,01 mm +/- 6,6 (1,05-50), y en aquellos con GC negativos, de 4,7 mm +/- 5,3 (0,8-28). Se realizó prueba t de Student y resultó no significativo para estas variables: 1,675 (p 0,122).

La comparación de variables entre pacientes con GC positivo versus negativo se detalla en la tabla 1. El nivel de Breslow  $\geq$  3 mm fue elegido siguiendo la publicación de Sinnamon y cols.<sup>8</sup>

Se realizó el VG en los 39 pacientes con GC positivo: 23 axilares (59%), con un promedio de ganglios hallados de 11, 10 inguinales (25,6%) con promedio de 19 ganglios, y 6 cervicales (15,4%) con promedio de 22 ganglios.

En ellos se encontraron 23 casos (59%) con ganglio no centinela (GnC) positivo.

Se compararon las siguientes variables entre pacientes con GnC positivo versus GnC negativo: espesor de Breslow, presencia de ulceración, tipo histológico extensivo superficial, ubicación en miembros y sexo masculino, y los resultados se detallan en la tabla 2.

El espesor igual a 3 mm o mayor y la ulceración se presentaron simultáneamente en el 48,7% (19/39) de los pacientes con GC positivo en los mapeos linfáticos, y en el 65,2% (15/23) de quienes tenían GnC positivo en los VG.

## Discusión

La biopsia de GC en melanoma ha permitido una estadificación certera y la consecuente indicación de terapéutica sistémica en casos de ser positiva<sup>9</sup>.

El porcentaje de metástasis en el GC es variable entre distintas series, y está vinculado a las características de la población en la cual se realiza. Si bien inicialmente se indicó la biopsia del GC en melanoma de espesor intermedio, diferentes investigadores comunicaron beneficios de realizarla también en pacientes con melanomas de mayor espesor<sup>10-12</sup>.

Distintas guías de tratamiento del melanoma no señalan ningún límite máximo de espesor para hacer la biopsia del GC, en tanto no presenten evidencia de metástasis regionales ni a distancia<sup>1,13</sup>.

■ TABLA 1

Comparación entre pacientes con ganglio centinela (GC) positivo versus negativo.

	GC + n = 39	GC- n = 57	p
Breslow $\geq$ 3 mm	29 (74,3%)	15 (28,8%)	0,000017*
Ulceración	22 (56,4%)	12 (23%)	0,0011*
Tipo extensivo superficial	19 (48,7%)	22 (42,3%)	0,54*
Ubicación en miembros	17 (43,5%)	27 (52%)	0,43*
Edad $\geq$ 65 años	22 (56,4%)	20 (38,4%)	0,89*
Sexo masculino	24 (61,5%)	27 (51,9%)	0,36*

\* Prueba de Fisher

■ TABLA 2

Comparación entre pacientes con ganglio no centinela (GnC) positivos versus GnC negativos en los vaciamientos ganglionares de aquellos con ganglio centinela positivo

	GnC positivos n = 23	GnC negativos n = 16	p
Breslow $\geq$ 3 mm	18 (81,8%)	8 (47%)	0,022*
Ulceración	16 (72,7%)	6 (35,3%)	0,019*
Tipo extensivo superficial	11 (47,8%)	9 (56,2%)	0,74*
Ubicación en miembros	9 (39,1%)	8 (50%)	0,53*
Edad $\geq$ 65 años	12 (52,1%)	10 (62,5%)	0,74*
Sexo masculino	13 (56,5%)	10 (62,5%)	0,75*

\* Prueba de Fisher.

En la Argentina, en 2002 fue comunicada la experiencia inicial con el método. Se encontró un 17,5% de metástasis en el GC. Los factores predictivos fueron la ulceración, el espesor y el número de territorios de drenaje, y un porcentaje de 30% de GnC positivo en los VG<sup>14</sup>. Schlottmann y col., en 2015, tuvieron un 21,3% de metástasis en las biopsias de GC y los factores predictivos fueron espesor de Breslow y el tipo histológico nodular<sup>15</sup>.

La presencia de un GC positivo ha sido considerada hasta recientemente una indicación precisa de completar el VG, ya que el conocimiento del estado patológico de los GnC interesa por motivos pronósticos, además de disminuir la recidiva regional<sup>2</sup>.

El Manual de Estadificación de AJCC tiene en cuenta la cantidad de ganglios regionales positivos para la estadificación del melanoma cutáneo. Esto permite también formular un pronóstico e indicar un tratamiento adyuvante sistémico<sup>16</sup>.

Varios investigadores han comunicado bajas tasas de GnC positivos en las respectivas series. Ello ha inducido a establecer modelos predictivos, en general vinculados a factores del tumor primario (espesor, ulceración, índice mitótico, ubicación) y de la carga tumoral en el GC, a fin de disminuir la morbilidad y los costos

del VG<sup>8,17-19</sup>, aunque dicha morbilidad no sería igual en todos los territorios y pacientes<sup>20</sup>.

Por otra parte, los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados anteriormente mencionados demostraron que la observación con un seguimiento metódico permitiría evitar el VG sin afectar la supervivencia<sup>6,7</sup>.

En 2017 se publicaron los resultados del ensayo llamado MSLT-II, en el cual comparó el VG versus la observación en pacientes con GC positivo.

En los pacientes a los que se les realizó VG se encontró 11,5% de GnC positivo. Durante el seguimiento, estos pacientes tuvieron recurrencias regionales, en un 17,9% a 3 años y 19,9% a 5 años.

En el grupo de observación, el porcentaje de pacientes en los que la ecografía o el examen físico detectaron enfermedad en GnC llegó al 22,9% en 3 años y 26,1% a los 5 años.

No hubo diferencias en la supervivencia específica a 3 años entre ambos grupos ( $86 \pm 1,3\%$  y  $86 \pm 1,2\%$ ), se vio mayor porcentaje de linfedema en el grupo de disección (24,1% vs. 6,3%). A los 5 años, la recidiva regional fue mayor en el grupo de observación.

No se vio beneficio en la supervivencia en el grupo de vaciamiento ganglionar con GC positivo; sin embargo, la realización del vaciamiento proveyó información valiosa como la estadificación y el aumento en la tasa de control de la enfermedad regional<sup>6</sup>.

Debe tenerse en cuenta que este estudio se realizó en una población con algunas características precisas: el promedio de Breslow de los melanomas en los pacientes incluidos es de 2,76 mm en el grupo con vaciamiento y de 2,70 mm en el grupo de observación; en este último grupo, el 77,2% tenía un espesor de Breslow  $\leq 3,5$  mm.

Otro ensayo clínico similar, proveniente de Alemania, incluyó pacientes con melanoma y GC positivo que asignó a observación o VG. Así, comparó 233 en el primer grupo y 240 en el segundo; 311 (66% del total) tenían metástasis de 1 mm o menos. Con un seguimiento medio de 35 meses, la supervivencia libre de metástasis a 3 años fue 77,0% y 74,9%, respectivamente, con más complicaciones en el grupo con VG, por lo que concluyen desaconsejándolo<sup>7</sup>.

Nijhuis y col, de Australia, sobre 483 pacientes a quienes les realizaron biopsia de GC por melanoma, encontraron 61 con GC positivo (13%). De ellos, solo a 2 les efectuaron VG, y en ambos los GnC fueron negativos<sup>21</sup>.

Recientemente, un estudio retrospectivo analizó 166 pacientes con melanoma y GC positivo, fuera de las condiciones de inclusión para el MSLT-II por presentar características de alto riesgo (microsatelitosis, extensión extranodal, más de 3 GC positivos). Se sometieron a observación 114 (69%) y 52 a VG (31%). En un análisis de casos apareados entre ambos grupos, si bien encontraron diferencia en la recidiva regional (14% vs. 6%), no demostraron diferencia en mortalidad específica por melanoma. Los autores concluyen que, debido

al mayor riesgo de enfermedad a distancia, en estos pacientes sería conveniente evitar el VG para no demorar el inicio del tratamiento sistémico<sup>22</sup>.

En la presente serie se registró la diferencia entre el promedio de espesor de los pacientes con GC negativo y el de aquellos con GC positivo: 4,7 mm vs. 5,01 mm, que no resultó significativa. Esto se debió a la inclusión en el primer grupo de un caso con espesor de 28 mm.

El 66% de los pacientes aquí presentados con GC positivos tienen un espesor mayor de 4 mm. Ello explicaría el mayor porcentaje de GnC positivos (59%) en los VG realizados.

La biopsia del GC en los pacientes con melanoma con espesor mayor de 4 mm ha sido objeto de atención recientemente.

El Sharouni y cols. estudiaron una cohorte de 1150 pacientes con melanoma con espesor mayor de 4 mm, a quienes se les realizó la biopsia de GC, y encontraron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 48,1% cuando el GC fue positivo, y del 70,5% cuando el GC fue negativo, lo que resultó similar al 71,5% hallado en 1877 pacientes con espesor  $\leq 4$  mm con GC positivo, por lo que sugieren incluirlos en ensayos clínicos de tratamiento sistémico<sup>23</sup>.

Han y cols. investigaron los factores pronósticos en 1235 pacientes con melanomas con espesor mayor de 4 mm. Separaron 3 grupos según el espesor: mayor de 4 a 6, mayor de 6 a 10 y mayor de 10, y establecieron con un estudio multivariado que el estado del GC tuvo valor predictivo de supervivencia global en todos los grupos<sup>24</sup>.

Si bien los resultados iniciales de una conducta de observación de los pacientes con GC positivos proveniente de las publicaciones extranjeras, como el estudio de Nijhuis y los ensayos MSLT-II y DeCOG-SLT antes mencionados, parecen ser alentadores para prescindir del VG y evitar su morbilidad, sin cambiar la supervivencia alejada, esta conducta podría encontrar dificultades para ser implementada en otros países, ya que requiere la adherencia a un estricto seguimiento clínico y ecográfico que no siempre es accesible.

La observación rigurosa, tanto en la frecuencia como en la calidad de los estudios, de pacientes con GC positivo sin VG destinada a diagnosticar el mayor porcentaje de recidiva regional temprana resulta de difícil cumplimiento por una población asistida en un hospital público, con amplia dispersión geográfica y limitaciones económicas, agravada por la reciente emergencia sanitaria por la pandemia de COVID-19, y con barreras para poder acceder a otros tratamientos sistémicos de alto costo.

El estudio aquí presentado tiene las limitaciones de su diseño retrospectivo y del tamaño de la muestra, así como la falta de un seguimiento alejado. Tiene la fortaleza de abarcar todos los territorios ganglionares con un criterio uniforme en una población local.

En conclusión, sobre la base de los resultados encontrados, es posible afirmar que la ulceración está asociada a la presencia de GC positivo y de GnC positivo en los VG, al igual que la presencia de Breslow mayor de 3 mm, aunque no se ha podido establecer la relación en conjunto de ambas variables, debido a la falta de análisis multivariado. La presencia de un alto porcentaje

de ganglios no centinela positivos y la dificultad de un seguimiento estricto sugieren no abandonar el vaciamiento ganglionar en pacientes con ganglio centinela positivo.

El futuro desarrollo y mejoría en la accesibilidad a terapéuticas adyuvantes probablemente conduzcan a una reformulación de esta estrategia quirúrgica.

## ■ ENGLISH VERSION

### Introduction

In the United States, 84% of patients with melanoma present with localized disease, 9% with regional lymph node disease, and 4% with distant metastatic disease. Lymph node metastases constitute the most important prognostic factor in the early stages and their incidence increases with increasing Breslow thickness, presence of ulceration and mitotic index<sup>1</sup>.

Sentinel lymph node (SLN) biopsy is currently recommended for the diagnosis of lymph node involvement in melanoma patients with a Breslow thickness  $\geq 0.80$  mm and absence of clinically suspicious lymph nodes<sup>1</sup>.

The presence of SLN metastases is an important prognostic factor and has been considered an indication for completion lymph node dissection (LND) of the territory involved to improve staging as the presence of positive non-sentinel lymph nodes (NSLN) is another important prognostic factor, and to reduce regional recurrences<sup>2</sup>.

However, in some series only 20% of positive SLN-patients present metastases in the NSLN<sup>3-5</sup>.

In 2017, the results of the international MSLTII and DeCOG-SLT studies showed that melanoma-specific survival does not change significantly when SLN-positive patients are regularly observed with ultrasound and undergo therapeutic LND compared with the group with immediate completion LND<sup>6,7</sup>.

Because of this possible paradigm shift in the management of SLN-positive melanoma patients and the convenience of its implementation, the aim of this study was to describe the percentages and factors associated with SLN metastasis and NSLN metastases in LNDs of SLN-positive patients.

### Material and methods

We conducted a retrospective, descriptive and observational study in a tertiary university-based hospital. The electronic pathology records entered between June 2012 to December 2019 were reviewed, using the term "melanoma and the filter "cutaneous location". Mucosal and ocular melanomas and those

only seen in a medical visit were excluded. The demographic and clinical variables and pathological characteristics of the primary tumor and lymph nodes of 139 patients operated on during the aforementioned period were recorded. Thirteen patients underwent regional LND without SLN biopsy as initial treatment because they had suspicious lymph nodes with positive fine needle aspiration (FNA) biopsy. In 30 cases lymph nodes were not examined due to melanoma thickness  $< 0.75$  mm in 17 cases and melanoma in situ in 13 patients.

Sentinel lymph node biopsy was performed in 96 patients (69%) who constitute the study population. Sentinel lymph node biopsy was indicated in all patients with thickness  $\geq 0.75$  mm and absence of clinically suspicious lymph nodes after 2014, and in those with thickness  $\geq 1$  mm after 2014.

Mean age was  $61.7 \pm 17.5$  years (range: 19-93 years) and 55.2% (n = 53) were men.

Fifty-six (40.3%) patients lived in the city of Buenos Aires (CABA), 44 (31.7%) in outskirts and 39 (28%) in inland cities.

Preoperative lymphoscintigraphy was performed in all the cases; the radiotracer was used alone or with 3% patent blue for intraoperative identification, and indocyanine green was used in two occasions. Those patients with positive SLN biopsy underwent immediate completion LND or delayed LND of the territory involved.

Lymph node dissection was performed during the same surgery the biopsy was done in those cases in which the intraoperative examination showed a clear positive diagnosis: when the SLN was macroscopically suspicious (black and hard), it was excised and a touch imprint cytology was done. When the SLN was not macroscopically suspicious, it was submitted for delayed histology with immunohistochemistry. Frozen section examination with cryostat was not performed in any case.

Data were incorporated into a database and were later analyzed using SPSS 16 BY SPSS® statistical software package. Appropriate descriptive statistics and significance tests were determined for each variable according to its scale of measurement and distribution. The significance level established was an alpha error of 0.05.

The study was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki and revised in Tokyo. The clinical data were protected so as not to identify to whom they belong and not to be accessible to persons not bound by professional secrecy. All the patients signed an informed consent approved by the Committee on Ethics of the institution.

## Results

Melanomas were located in the extremities in 47 (49%) cases, in the trunk in 39 (40.6%), and in the head and neck in 10 (10.4%).

The histological types found were superficial spreading ( $n = 45$ ; 46.9%), nodular ( $n = 24$ ; 25%), acral lentiginous ( $n = 13$ ; 13.6%), epitheloid ( $n = 4$ ; 4.1%), and others ( $n = 10$ ; 10.4%).

Mean Breslow thickness was 5.08 mm (0.8-50 mm), and ulceration was found in 46 patients (33%).

Lymphatic mapping was done in 96 cases with Breslow thickness  $\geq 0.75$  mm and absence of suspicious regional nodes.

A combination of 3% patent blue and a radiotracer based on  $^{99m}\text{Tc}$  labelled colloid (Linfofast<sup>®</sup>) was used in 68 patients (70.6%), patent blue 3% alone in 15 patients (15.7%), radiotracer alone in 11 patients (11.5%) and indocyanine green in 2 patients (2.2%).

The variation in lymphatic mapping methods was due to the availability of materials and preferences of the operating surgeon. The SLN was found in all the cases and was positive in 39 (40.6%).

Mean Breslow thickness was  $5.01 \pm 6.6$  mm (1.05-50) in SLN-positive patients, and  $4.7 \pm 5.3$  mm (0.8-28) in SLN-negative patients. The Student's t-test was not significant for these variables: 1.675 ( $p$  0.122).

The comparison of variables between SLN-positive patients versus SLN-negative patients is detailed in Table 1. A cut-off point of Breslow  $\geq 3$  mm was chosen, following the recommendations of Sinnamon et al<sup>8</sup>.

Lymph node dissection was carried out in the 39 patients with positive SLN: axillary LND in 23 (59%), with a mean number of 11 nodes found, inguinal LND in 10 (25.6%) with a mean number of 19 nodes, and cervical LND in 6 (15.4%) with a mean number of 22 nodes.

Non-sentinel lymph nodes were positive in 23 cases (59%).

The following variables were compared between NSLN-positive patients versus NSLN-negative patients: Breslow thickness, presence of ulceration, spreading superficial histological type, location in the extremities and male sex; the results are detailed in Table 2.

Thickness  $\geq 3$  mm and ulceration occurred simultaneously in 48.7% (19/39) of patients with positive SLN on lymphatic mapping, and in 65.2% (15/23) of those with positive NSLN on LND.

■ TABLE 1

Comparison between sentinel lymph node (SLN) positive patients versus SLN-negative patients

	SLN (+) n = 39	SLN (-) n = 57	p
Breslow $\geq 3$ mm	29 (74.3%)	15 (28.8%)	0.000017*
Ulceration	22 (56.4%)	12 (23%)	0.0011*
Superficial spreading type	19 (48.7%)	22 (42.3%)	0.54*
Location in extremities	17 (43.5%)	27 (52%)	0.43*
Age > 65 years	22 (56.4%)	20 (38.4%)	0.89*
Male sex	24 (61.5%)	27 (51.9%)	0.36*

\*Fisher's test

■ TABLE 2

Comparison between non-sentinel lymph node (NSLN) positive patients versus NSLN-negative patients in SLN-positive patients

	Positive NSLN N = 17	Negative NSLN n = 16	p
Breslow $\geq 3$ mm	18 (81.8%)	8 (47%)	0.022*
Ulceration	16 (72.7%)	6 (35.3%)	0.019*
Superficial spreading type	11 (47.8%)	9 (56.2%)	0.74*
Location in extremities	9 (39.1%)	8 (50%)	0.53*
Age > 65 years	12 (52.1%)	10 (62.5%)	0.74*
Male sex	13 (56.5%)	10 (62.5%)	0.75*

\*Fisher's test

## Discussion

Sentinel lymph node biopsy in melanoma has enabled accurate staging and indication of systemic therapy in cases of positive results<sup>9</sup>.

The percentage of SLN metastases varies among the different series and is associated with the characteristics of the population analyzed. Although SLN biopsy was initially indicated for patients with intermediate thickness melanoma, different investigators have also reported benefits for patients with thicker melanomas<sup>10-12</sup>.

Different guidelines for the management of melanoma do not indicate any upper cutoff value of thickness to perform SLN biopsy in the absence of evidence of regional or distant metastases<sup>1,13</sup>.

In Argentina, the initial experience with the method was reported in 2002. Distant metastases in the SLN were found in 17.5% of the cases. The predictive factors were ulceration, thickness and number of draining nodal basins, and 30% positive NSLN in the LND<sup>14</sup>. In 2015, Schlottmann et al. reported metastases in 21.3% of SLN biopsies and the predictive factors were Breslow thickness and nodular histological type<sup>15</sup>.

Until recently, the presence of a positive SLN has been considered a precise indication for completion LND, since knowing the tumor status of NSLN provides prognostic information and reduces regional recurrence<sup>2</sup>.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual considers the number of positive regional nodes for cutaneous melanoma staging, to define prognosis and indicate systemic adjuvant treatment<sup>16</sup>.

Several investigators have reported low rates of positive NSLN in their respective series. This has led to the development of predictive models, usually linked to factors concerning the primary tumor (thickness, ulceration, mitotic index and location) and tumor burden in LND to reduce morbidity and costs associated with LND<sup>8,17-19</sup>. Nevertheless, such morbidity would not be the same in all nodal basins and patients<sup>20</sup>.

Furthermore, the prospective randomized clinical trials previously mentioned demonstrated that observation with systematic follow-up could avoid LND without affecting survival<sup>6,7</sup>.

The results of the MSLT-II trial, which compared completion LND versus observation in SLN-positive patients were published in 2017.

Among patients who underwent LND, positive NSLN were detected in 11.5%. During follow-up, the rate of regional recurrences in these patients was 17.9% at 3 years and 19.9% at 5 years.

In the observation group, the percentage of patients in whom ultrasonographic or physical examination revealed NSLN involvement increased to 22.9% at 3 years and 26.1% at 5 years.

There were no differences in melanoma-specific survival at 3 years between both groups ( $86 \pm 1.3\%$  and  $86 \pm 1.2\%$ ). Lymphedema was more common in the dissection group (24.1% vs. 6.3%). At 5 years, regional recurrence was more common in the observation group.

Lymph node dissection did not increase survival in SLN-positive patients but provided valuable information about staging and increased the rate of regional disease control<sup>6</sup>.

It should be noted that this study was performed in a population with some precise characteristics: mean Breslow thickness was 2.76 mm in the completion LND group and 2.70 mm in the observation group, and in this latter group, 77.2% had Breslow thickness  $\leq 3.5$  mm.

Another similar study performed in Germany included patients with melanoma and positive SLN assigned to observation ( $n = 233$ ) or LND ( $n = 240$ ); 311 (66% of the entire sample) had metastases of 1 mm or less. After a median follow-up of 35 months distant metastasis-free survival at 3 years was 77.0% in the observation group and 74.9% in the LND group which had greater rate of complications. For this reason, the authors did not recommend LND in this group of patients<sup>7</sup>.

In Australia, Nijhuis et al. analyzed 483 patients who underwent SLN biopsy for melanoma and 61 had positive SLN (13%). Of these, only two underwent LND, and NSLN were negative in both patients<sup>21</sup>.

Recently, a retrospective study analyzed 166 patients with melanoma and positive SLNs excluded from the MSLT-II for presenting high-risk features (microsatellites, extranodal extension, or  $> 3$  positive SLNs). Of the 166 patients, 114 (69%) underwent observation while LND was done in 52 (31%). Analysis of matched data found differences in the regional recurrence rate (14% vs. 6%) but no differences in melanoma-specific mortality. The authors concluded that, due to the increased risk of distant metastases, LND should be avoided in these patients so as not to delay the initiation of systemic treatment<sup>22</sup>.

In the present series there was a non-significant difference in mean thickness between SLN-negative patients and SLN-positive patients (4.7 mm vs. 5.01 mm, respectively) This occurred because a case with a thickness of 28 mm was included in the first group.

In this series of SLN-positive patients, 66% have a thickness of 4 mm. This would explain the greater percentage of positive SLNs (59%) in the LNDs performed.

Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with Breslow thickness  $> 4$  mm has gained attention recently.

El Sharouni et al. studied a cohort of 1150 melanoma patients with thickness  $> 4$  mm who underwent SLN biopsy and found a disease-free survival of 48.1% at 5 years when SNL was positive, and 70.5% when SNL was negative, which was similar to the 71.5% found in 1877 patients with thickness  $\leq 4$  mm with positive SNL, and therefore suggest including these patients in clinical trials of systemic therapies<sup>23</sup>.

Hans et al. investigated the prognostic factors in 1235 melanoma patients with thickness  $> 4$  mm. The patients were divided by thickness into 3 groups:  $> 4$  to 6,  $> 6$  to 10, and  $> 10$ . On multivariate analysis, SLN status predicted overall survival in all the groups<sup>24</sup>.

The initial results of nodal observation in SLN-positive patients reported by international publications, such as the study by Nijhuis and the MSLT-II and DeCOG-SLT trials seem promising in terms of omitting LND and thus avoiding the associated complications, with no changes in long-term survival. However, this approach could be difficult to implement in other countries, as it requires adherence to strict clinical and ultrasound follow-up, which is not always available.

Strict observation, both in terms of frequency and quality of studies, of SLN-positive patients without LND, to detect the highest percentage of early regional recurrence is difficult to achieve in a population treated in a public hospital, with wide geographic dispersion and economic limitations aggravated by the recent health emergency due to the COVID-19 pandemic and access barriers to other expensive systemic treatments.

The limitations of our study are its retrospective design, the size of the sample, and the lack of long-term follow-up. Its strength is that it encompasses all the lymphatic territories with a uniform criterion in a local population.

In conclusion, and based on the results found, we can state that ulceration and Breslow thickness > 3 mm are associated with positive SLNs and positive NSLN in the LND, although it has not been possible to

establish the joint relationship of both variables due to the lack of multivariate analysis. The presence of a high percentage of positive non-sentinel nodes and the difficulty of strict follow-up suggest that completion lymph node dissection should not be omitted in patients with positive sentinel nodes.

Future development and improved accessibility to adjuvant therapies will likely lead to a reformulation of this surgical strategy.

## Referencias bibliográficas /References

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma. NCCN Evidence Blocks. Version 2. 2021 February.
- 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.
- Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, et al. Prognostic significance of a positive non sentinel lymph node cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):2978-84.
- Cadili A, Scolyer RA, Brown PT, Dabbs K, Thompson JF. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):3015-20.
- Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, et al. Non sentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):935-41.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or bervation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211-22.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus non dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicenter, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:757-6.
- Sinnamon AJ, Song Y, Sharon CE, et al. Prediction of residual node disease at completion dissection following positive sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:3469-75.
- González A. Sentinel lymph node biopsy: past and present implications for the management of cutaneous melanoma with node metastasis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(Suppl 1): S24-30. doi: org/10.1007/s40257-018-0379-0.
- Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2780-6.
- 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.
- Murtha TD, Han G, Han D. Predictors for use of sentinel node biopsy and the association with improved survival in melanoma patients who have nodal staging. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:903-11.
- Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1884-901.
- Falco JE, Mezzadri NA, Montesinos MR. Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica. *Rev Argent Cirug* 2002; Núm. Extraordinario:72-108.
- Schlottmann F, Sadava EE, Campos Arbulú A, Fernández Vila JM, Mezzadri NA. Predictores de metástasis de ganglio centinela en melanoma cutáneo. *Rev Argent Cirug* 2015;107(1):13-8.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>th</sup> edition New York: Springer; 2017. Chapter 47, pp. 563-85.
- Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-sentinel node risk score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2010;28:4441-9. doi: 10.1200/JCO.2010.30.9567. Epub 2010 Sep 7.
- Kibrité A, Milot H, Douville P, 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;211:89-94. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.016. Epub 2015 Jul 16.
- 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*. 2018;25:271-9.
- Postlewait LM, Farley CR, Seamens AM, et al. Morbidity and outcomes following axillary lymphadenectomy for melanoma: weighing the risk of surgery in the era of MSLT-II. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:465-70.
- Nijhuis AAG, Spillane AJ, Strehl JR, et al. Current management of patients with melanoma who are found to be sentinel node-positive. *ANZ Surg*. 2020;90(4):491-6. doi: 10.1111/ans.15491. Epub 2019 Oct 30.
- Broman KK, Hughes TM, Dossett LA, et al. Surveillance of sentinel node-positive melanoma patients with reasons for exclusion from MSLT-II: multi-institutional propensity score matched analysis. *J Am Coll Surg*. 2021;232:424-32.
- 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*. 2020;46(5):918-23.
- Han D, Han G, Morrison S, et al. Factors predicting survival in thick melanomas: Do all thick melanomas have the same prognosis? *Surgery*. 2020;168(3):518-26.