



## Original

# Biopsia del ganglio centinela en el melanoma. Análisis de nuestra experiencia (125 pacientes)<sup>☆</sup>



Edelmira Soliveres Soliveres<sup>a,\*</sup>, Andrés García Marín<sup>a</sup>, Manuel Díez Miralles<sup>a</sup>,  
Carmen Nofuentes Riera<sup>a</sup>, Asunción Candela Gomis<sup>a</sup>, Manuel Moragón Gordon<sup>b</sup>,  
María Ángeles Antón Leal<sup>c</sup> y Salvador García García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Juan, Alicante, España

<sup>b</sup>Unidad de Dermatología, Hospital Universitario San Juan, Alicante, España

<sup>c</sup>Unidad de Medicina Nuclear, Hospital Universitario San Juan, Alicante, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2013

Aceptado el 12 de agosto de 2013

On-line el 21 de diciembre de 2013

## Palabras clave:

Melanoma maligno  
Biopsia ganglio centinela  
Linfogammagrafía  
Drenaje linfático

## RESUMEN

**Introducción:** El objetivo del estudio es analizar nuestra experiencia en el uso de la biopsia del ganglio centinela (BGC) en el melanoma y determinar la existencia de factores predictores de resultado positivo y de drenaje múltiple.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo y analítico de aquellos pacientes a los que se les realizó BGC por melanoma, en el período entre agosto de 2000 y febrero de 2013.

**Resultados:** Se incluyó a 125 pacientes con una media de edad de 55,6 ( $\pm$  15) años. La distribución anatómica de los ganglios centinelas (GC) fue: 44 (35,2%) en miembros inferiores, 24 (19,2%) en miembros superiores, 53 (42,4%) en tronco y 3 (2,4%) en cabeza y cuello. La mediana del índice de Breslow fue de 1,81 (0,45-5). El número de ganglios aislados fue entre 1 y 6, siendo en 98 casos (78,4%) de localización única y en 27 (21,6%) múltiple, de los que 25 (92,6%) se localizaron en el tronco. El estudio definitivo de la BGC fue positivo en 18 casos (7,1%), siendo el factor predictivo relacionado el espesor tumoral ( $p = 0,01$ ).

**Conclusiones:** La BGC seleccionó de forma adecuada a los candidatos a linfadenectomía. El melanoma de tronco fue la principal localización de drenaje múltiple. El único factor predictor de resultado positivo del GC fue el espesor tumoral.

© 2013 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Sentinel node biopsy for melanoma. Analysis of our experience (125 patients)

## ABSTRACT

**Introduction:** The objective of this study is to analyze our experience in the use of sentinel node biopsy (SNB) in melanoma and identify the predictive factors of positive SNB and multiple drainage.

**Material and methods:** Retrospective study of patients who underwent SNB for melanoma between August of 2000 and February of 2013.

## Keywords:

Malignant melanoma  
Sentinel node biopsy  
Lymphoscintigraphy  
Lymphatic drainage

<sup>☆</sup> Trabajo presentado como póster en el 29 Congreso Nacional de Cirugía, del 12 al 15 de noviembre de 2012, Madrid.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [edel\\_soliveres@hotmail.com](mailto:edel_soliveres@hotmail.com) (E. Soliveres Soliveres).

0009-739X/\$ - see front matter © 2013 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.004>

Results: SNB was performed in 125 patients with a median of age of 55,6 ( $\pm$  15) years. The anatomic distribution was: 44 (35,2%) in legs, 24 (19,2%) in arms, 53 (42,4%) trunk and 3 (2,4%) in head and neck. The median Breslow index was 1,81 (0,45-5). Between 1 and 6 nodes were isolated. The drainage was unique in 98 (78,4%) and multiple in 27 (21,6%). The trunk was the localization of 25 (92,6%) nodes with multiple drainage. The definitive result of sentinel node (SN) was positive in 18 cases (7,1%). Breslow thickness ( $p = 0,01$ ) was statistically significant predictor of a positive SNB.

Conclusions: The SNB allows patients to be selected for lymphadenectomy. Melanoma of the trunk was the principle location of multiple drainage. The only predictive factor of positive SNB was Breslow thickness.

© 2013 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La incidencia del melanoma ha aumentado de forma rápida en los últimos años. Dado que afecta a personas jóvenes y con una tasa de mortalidad no despreciable, supone un problema de salud pública en el mundo<sup>1-3</sup>.

En 1992, Morton et al. publicaron el primer trabajo sobre la utilización de la biopsia del ganglio centinela (BGC) en el melanoma. La técnica se basa en la hipótesis de que las metástasis linfáticas siguen una progresión ordenada, secuencial y no aleatoria. Por tanto el estudio del ganglio centinela (GC), primera estación de drenaje linfático, reflejaría de forma segura el estado del resto de los ganglios linfáticos regionales<sup>2,4</sup>. Es un método, mínimamente invasivo, para identificar a aquellos pacientes con metástasis ganglionares ocultas y evitar la linfadenectomía a un gran número de pacientes sin afectación ganglionar<sup>4</sup>.

La BGC aporta una importante información para estadificar el tumor, permitiendo detectar micrometástasis<sup>5</sup>. Está indicada en pacientes con enfermedad localizada (estadios I-II). Los pacientes con un melanoma menor de 0,75 mm tienen un riesgo de afectación ganglionar del 1% y no se recomienda la realización de la misma<sup>3</sup>. Otros autores defienden incluir a pacientes con un espesor  $< 1$  mm con factores asociados a mayor riesgo de micrometástasis como son la ulceración del tumor primario, el índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$  o nivel Clark IV/V<sup>5</sup>.

La linfogammagrafía ha cambiado el concepto clásico de drenaje linfático de Sappey, que divide la anatomía en 4 cuadrantes mediante 2 líneas perpendiculares que atraviesan el ombligo, las cuales marcan el límite que teóricamente no podía atravesar el drenaje linfático de lesiones situadas en dichos cuadrantes<sup>2</sup>. La linfogammagrafía preoperatoria ha permitido demostrar gran discordancia entre la localización anatómica y el flujo real del drenaje, sobre todo en el tronco, siendo dicha prueba imprescindible para la correcta localización del GC<sup>3</sup>.

El objetivo del estudio es analizar nuestra experiencia en el uso de BGC en el melanoma y determinar la existencia de factores predictores de resultado positivo y de drenaje múltiple.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo, analítico, observacional, de aquellos pacientes a los que se les realizó BGC por melanoma en

nuestro centro, en el período comprendido entre agosto del 2000 y febrero del 2013. En nuestro centro se realiza la BGC de pacientes derivados de otros centros que carecen de dicha técnica, por lo que en algunos apartados no hemos conseguido el 100% de los datos.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos mediante revisión de las historias clínicas. Los criterios de inclusión empleados fueron: estadio Ia con factores de riesgo (satelitosis, invasión vascular, ulceración, Clark IV-V, regresión tumoral  $> 75\%$  o extirpación incompleta con margen profundo afecto), Ib, IIa, IIb y IIc (si buen estado general). Tras haber descartado afectación ganglionar mediante exploración y, en caso de duda, estudio histológico tras punción. Todos los casos se incluyeron para BGC una vez discutidos en un comité multidisciplinar. En aquellos con metástasis en GC se realizó posteriormente linfadenectomía.

El protocolo de estudio anatomopatológico incluyó BCG diferido, secciones seriadas de 4  $\mu\text{m}$ ; en cada nivel se realizaron 4 cortes: 2 para tinción con hematoxilina-eosina (HE) y 2 para inmunohistoquímica (IHQ) proteína S-100 y HMB-45, hasta agotar la muestra.

El estudio linfogammagráfico se realiza con 1,5 mCi de <sup>99m</sup>Tc-nanocoloide de albúmina, que se inyecta perilesionalmente el día de la intervención. A los 5 min se obtienen imágenes planares en proyecciones anteroposteriores de ingles, abdomen y axilas. En caso de positividad se realiza proyección lateral en ingles y abdomen, y oblicua en las axilas. Se realiza el mismo estudio seriado cada 15 min hasta su positividad. En quirófano se identifica el GC mediante sonda gamma manual.

Las variables analizadas fueron la edad, sexo, antecedentes personales, características del melanoma primario (localización, estudiando la localización BANS de forma independiente (back: parte superior de la espalda, arm: zona posterior de los brazos, neck: parte posterior y lateral del cuello, scalp: zona posterior y superior del cuello cabelludo), espesor tumoral de Breslow y GC.

Los datos fueron analizados mediante el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows, empleando para las variables cuantitativas la prueba de Mann-Whitney, para las cualitativas el test de Chi cuadrado, la prueba exacta de Fisher en el análisis univariante y la regresión logística binaria en el multivariante. Se consideró resultado estadísticamente significativo cuando  $p < 0,05$ . El cálculo del tamaño muestral necesario para dicho estudio fue de 252 GC a analizar.

**Tabla 1 – Características del melanoma**

Tamaño del melanoma (cm)	1,31 (± 0,6)
Tipo de crecimiento (n = 89) (%)	
Radial	10 (8)
Vertical	79 (63,2)
Localización (%)	
Piel	124 (99,2)
Mucosas	1 (0,8)
Localización cutánea (n = 124) (%)	
Miembros inferiores	44 (35,2)
Miembros superiores	24 (19,2)
Tronco	53 (42,4)
Cabeza y cuello	3 (2,4)
Distribución (%)	
Glúteo	6 (4,8)
Muslo	7 (5,6)
Pierna	24 (19,2)
Pie	7 (5,6)
Hombro	8 (6,4)
Brazo	13 (10,4)
Antebrazo	3 (2,4)
Pectoral	6 (4,8)
Abdominal	5 (4)
Espalda alta	31 (24,8)
Espalda baja	8 (6,4)
Cara	3 (2,4)
Mama	3 (2,4)
Anorrectal	1 (0,8)
Localización BANS (%)	
No	91 (72,8)
Sí	34 (27,2)
Espesor Breslow (mm)	1,81 (0,45-5)
Nivel Clark (n = 117) (%)	
I	1 (0,8)
II	7 (5,6)
III	59 (47,2)
IV	47 (37,6)
V	3 (2,4)
Ulceración (n = 124) (%)	
No	90 (72)
Sí	34 (27,2)

**Tabla 2 – Características de la biopsia del ganglio centinela**

N.º de ganglios identificados (%)	
1	44 (35,2)
2	53 (42,4)
3	17 (13,6)
4	5 (4)
5	5 (4)
6	1 (0,8)
Drenaje (%)	
Único	98 (78,4)
Doble	25 (20)
Triple	2 (1,6)
Resultado definitivo (%)	
Positivo	18 (7,1)
Negativo	234 (92,9)

El estudio analítico se dividió en:

- Factores predictores en la positividad del GC (tabla 3). La odds ratio para positividad en el GC para melanoma Breslow 2-4 mm fue de 1,797 (0,557-5,798; p = 0,327) y para los de Breslow  $\geq$  4 mm fue de 4,643 (1,232-17,498; p = 0,023).
- Factores predictores de drenaje múltiple del GC (tabla 4). En la tabla 5 se refleja la distribución anatómica de los melanomas con drenaje múltiple.

## Discusión

El tratamiento del melanoma es quirúrgico. Hay acuerdo general en que la lesión primitiva debe ser extirpada, pero no sobre qué hacer con los ganglios linfáticos regionales. La linfadenectomía terapéutica en los pacientes con melanoma estadio III, una vez descartada las metástasis a distancia, ha demostrado mejorar la supervivencia<sup>3</sup>. La mayor polémica reside en la indicación de la misma en los pacientes con estadio I y II, con enfermedad clínicamente localizada, centrándose el debate en los melanomas de grosor intermedio 0,76-4 mm, puesto que los < 0,76 mm presentan una buena tasa de supervivencia a 5 años (96-99%) mientras que los > 4 mm presentan un elevado riesgo de desarrollar metástasis sistémicas, reduciéndose el beneficio de la linfadenectomía electiva<sup>2</sup>. Varios estudios se diseñaron para discernir si la linfadenectomía profiláctica mejoraba el pronóstico, llegando a la conclusión de que únicamente aquellos pacientes con metástasis ocultas presentaban mejoría en la supervivencia. La BGC supone una herramienta que permite localizar metástasis<sup>6</sup>. La información temprana de la presencia de micrometástasis ganglionares permite realizar inmediatamente la linfadenectomía regional, influyendo en la supervivencia de los enfermos<sup>3</sup>.

El concepto del GC consiste en que cada zona de piel presenta una vía de drenaje linfático específica y secuencial, por lo tanto, el análisis del primer ganglio permitiría descartar metástasis en el resto. Se publicó en 1992 el primer trabajo de su empleo para el melanoma<sup>6</sup>. La BGC es la técnica menos agresiva y más efectiva con una sensibilidad del 94,4% y una especificidad cerca del 100%<sup>3</sup>. En la literatura existe

## Resultados

Nuestro estudio incluyó a 125 pacientes con una media de edad de 55,6 ± 15 años, de los que 64 (51,2%) fueron mujeres y 61 (48,8%) hombres. Presentaron algún tipo de comorbilidad 55 (44%), de las que las más frecuentes fueron 35 (28%) hipertensión arterial, 6 (4,8%) diabetes mellitus, 6 (4,8%) cardiopatía, 5 (4%) neumopatía y 2 (1,6%) inmunosupresión activa (corticoterapia crónica).

La tabla 1 recoge las características del melanoma. El estadio tumoral de nuestros pacientes se dividió de la siguiente forma: Ia (T1aNO), 19 (15,2%); Ib (T1b-T2aNO) 49 (39,2%); IIa (T2b-T3aNO) 27 (21,6%); IIb (T3b-T4aNO) 17 (13,6%) y IIc (T4bNO) 12 (9,6%). La tabla 2 muestra el estudio de las características del GC.

**Tabla 3 – Factores asociados a positividad del ganglio centinela**

Variabes	Positivo (n = 18)	Negativo (n = 107)	p
Varón/mujer	9/9	52/55	0,912
Edad	55,6 (± 15)	55,5 (± 16)	0,960
Miembros inferiores/superiores/tronco	7/2/8	37/22/45	0,722
Localización BANS no/sí	12/6	79/28	0,527
Tamaño del melanoma (cm)	1,5 (± 0,5)	1,3 (± 0,6)	0,180
Espesor tumoral (mm)	2,5 (1,1-5)	1,65 (0,45-4)	0,010
<b>Niveles Clark: (n = 117)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
I	0 (0)	1 (100)	0,163
II	0 (0)	7 (100)	
III	9 (15,3)	50 (84,7)	
IV	6 (12,8)	41 (87,2)	
V	2 (66,7)	1 (33,3)	
Ulceración no/sí (n = 124)	12/6	78/28	0,543

variabilidad en la positividad del GC (10-27%), dependiendo de la utilización únicamente con técnicas de HE, empleadas inicialmente, o con técnicas de IHQ, que forman parte del protocolo actual de estudio anatomopatológico, precisando su estudio diferido<sup>6</sup>. En nuestra serie tan solo el 7,1% de los pacientes precisaron linfadenectomía, al presentar positividad la BCG, evitando así la morbilidad que supone esta en el 92,9% de los pacientes. La tasa de falsos negativos alcanza el 6% en la literatura. En nuestro caso fue imposible calcularla por el carácter retrospectivo del estudio, dado que los pacientes proceden de distintos centros y realizan su seguimiento postoperatorio en ellos<sup>6</sup>. Cabe destacar que presentamos un 8,8% de casos en los que se localizan más de 3 ganglios, probablemente en relación con el elevado porcentaje de casos con drenaje múltiple (21,6%) de nuestra serie.

La introducción de la linfogammagrafía preoperatoria cambió el concepto clásico de drenaje linfático de Sappey, por el de que una lesión puede tener más de un área de drenaje y ser distinta de la esperada<sup>3</sup>. La mayor diversidad en el drenaje lo presentan los melanomas situados en el tronco en sus diferentes subdivisiones, principalmente los situados en la espalda alta, y en cabeza y cuello<sup>6-8</sup>. En nuestra serie observamos que el 21,6% presentaron drenaje múltiple, siendo los pacientes con melanoma en tronco los que presentan una elevada tasa de drenaje múltiple (47,2%), lo que pone de manifiesto la importancia de la linfogammagrafía preoperatoria para la correcta localización del drenaje linfático. Solo se realizaron 3 casos con melanoma en cabeza y cuello: dada la complejidad del drenaje linfático en esta área, tuvimos mayor dificultad para la localización del GC como ya describen otros autores<sup>7-9</sup>.

**Tabla 4 – Factores asociados a drenaje múltiple del melanoma**

Variabes	Drenaje único (n = 98)	Drenaje múltiple (n = 27)	p
Edad	56,5 (± 15,3)	52,2 (± 17,6)	0,244
Sexo (%)			
• Mujer	54 (55)	10 (37)	0,093
• Varón	44 (44,9)	17 (63)	
Espesor tumoral (mm)	1,83 (0,45-4,6)	1,77 (0,72-5)	0,813
Tamaño del melanoma (cm)	1,29 (± 0,69)	1,36 (± 0,54)	0,553
Localización BANS n (%)	79 (80,6)	12 (44,4)	<0,001
No/Sí	19 (19,4)	15 (55,6)	
<b>Niveles Breslow (n = 124) (%)</b>			
• I	3 (60)	2 (40)	0,572
• II	39 (78)	11 (22)	
• III	46 (83,3)	9 (16,7)	
• IV	11 (73,3)	4 (26,7)	
<b>Niveles de Clark (n = 117) (%)</b>			
• I	1 (100)	0 (0)	0,821
• II	5 (71,4)	2 (28,6)	
• III	49 (83,1)	10 (16,9)	
• IV	36 (76,6)	11 (23,4)	
• V	2 (66,7)	1 (33,3)	

**Tabla 5 – Distribución anatómica de los melanomas con drenaje múltiple**

Localización del melanoma	Área de drenaje (%)	Frecuencia (%)
Tronco		25 (92,6)
Espalda alta (escapular)	Axilar bilateral: 9 casos (60) Axilar+clavicular: 3 casos (20) Axilar+laterocervical: 1 caso (6,6) Cervical+clavicular: 1 caso (6,6) Axilar+pared costal: 1 caso (6,6)	15 (55,6)
Espalda baja (lumbar)	Inguinal bilateral: 2 casos (33) Axilar+inguinal: 1 caso (16,6) Axilar bilateral: 2 casos (33) Axilar+submamario: 1 caso (16,6)	6 (22,2)
Pectoral	Axilar bilateral: 2 casos	2 (7,4)
Abdominal	Axilar bilateral: 1 caso (50) Axilar+inguinal: 1 caso (50)	2 (7,4)
Miembro superior (brazo)	Axilar+subescapular: 1 caso	1 (3,7)
Miembro inferior (pie)	Inguinal+poplíteo: 1 caso	1 (3,7)

Respecto a los factores pronósticos de la enfermedad, junto al Breslow, la afectación ganglionar es la más importante. El único factor predictor de resultado positivo del GC fue el espesor tumoral. En distintos estudios se observa el mismo fenómeno, de manera que a medida que aumenta el espesor también lo hace la proporción de GC positivos<sup>10-12</sup>.

En nuestra serie se observa una tendencia a aumentar la positividad del GC conforme aumenta el nivel de Clark, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Aunque el nivel de Clark ha sido considerado factor pronóstico, incluyéndose en los distintos sistemas de clasificación tumoral, no se han conseguido reproducir los resultados con la misma fiabilidad que para el espesor tumoral<sup>12</sup>.

Analizamos la ulceración como factor de positividad, sin objetivar diferencias significativas, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. La presencia de ulceración conlleva mayor tiempo de evolución. Muchos estudios demuestran que su presencia supone una mayor agresividad, con mayor riesgo de metástasis y un peor pronóstico<sup>12</sup>.

En otros estudios se ha observado asociación con otros factores, como por ejemplo la edad, que alcanzó diferencias significativas en los estudios de Rosseau y McMaster, encontrando mayor proporción de casos positivos en los menores de 50 años, en el de van Akkooi en los menores de 60 años, y en el estudio multicéntrico italiano de Testori en el grupo entre 40 y 60 años<sup>13-16</sup>. En nuestra serie no se encontraron diferencias significativas respecto a la edad para la positividad del GC. Probablemente, en parte sea debido a nuestro pequeño tamaño muestral, aunque tampoco existe unanimidad en cuanto a la edad de riesgo en los distintos estudios publicados.

La BGC supone una herramienta de gran importancia para la localización de micrometástasis, al evitar la morbilidad que supone una linfadenectomía. Para su correcta localización es útil el uso de la linfogammagrafía, ya que las vías de drenaje linfático no son tan predecibles. El único factor que, en nuestra serie, fue predictor de resultado positivo fue el espesor tumoral.

### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III [consultado May 2013]. Disponible en: <http://cne.isiciii.es/>.
2. Pastor E, Turienzo A, González A, Simó V, Canseco R, Diago MV, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo. *Span J Surg Res*. 2006;9:10-3.
3. Lázaro Ochaita P, Bittini Copano A, Bueno Marco C, Escat Cortés JL, Lecona Echevarria M, Pérez Santos S. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:1-8.
4. Martí Carrera E, Díaz Gutiérrez AJ, Martín Díaz M, González Vecino ML, Sánchez Crespo O, Lagarón Comba EJ, et al. El ganglio centinela en el melanoma: nuestra experiencia. *Cir Plas Iberolatinoam*. 2006;32:117-26.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: The importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol*. 2011;104:379-85.
6. Perea J, Escat JL, Quijada B, Bueno C, Bittini A, de Tomás J, et al. Ganglio centinela en el melanoma cutáneo: nuevas perspectivas en el drenaje linfático. *Cir Esp*. 2002;71:224-7.
7. Vidal-Sicart S. Detección del ganglio centinela en el melanoma maligno: importancia de la localización del tumor primario. *Cir Esp*. 2005;78:65-7.
8. Piñero-Madrona A, Martínez-Escribano J, Nicolás-Ruiz F, Martínez-Barba E, Canteras-Jordana M, Rodríguez-González JM, et al. Localización anatómica del tumor primario como variable a considerar en la biopsia selectiva del ganglio centinela del melanoma cutáneo. *Cir Esp*. 2005;78:86-91.
9. Zurita M, Saus C, Sampol C, Vega F, Carme A, Morón JM, et al. Análisis estadístico de 134 casos consecutivos de ganglio centinela en el melanoma maligno cutáneo en las Islas Baleares. Utilidad terapéutica de la biopsia selectiva ganglionar e importancia de la localización anatómica del tumor primario (2000-2006). *Rev Esp Invest Quirúr*. 2010;12:112-9.
10. White RL, Ayers GD, Stell VH, Ding S, Gershenwald JE, Salo JC, et al. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3593-600.
11. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro Ochaita P. Biopsia del ganglio centinela como factor pronóstico en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:486-92.
12. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20:1-17.

13. Rosseau DJ, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American joint committee on cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:569-74.
14. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151-6.
15. Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Graveland WJ, van Geel AN, Kliffen M, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer*. 2006;42:372-80.
16. Testori A, de Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an italian multicentric study on 1313 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2018-27.