



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Linfadenectomía tras una biopsia positiva del ganglio centinela en el melanoma: un cambio de paradigma

Lymphadenectomy After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma: A Paradigm Shift

Á. Pizarro



Unidad de Prevención y Diagnóstico Precoz de Melanoma, Clínica Dermatológica Internacional, Madrid, España

En la actualidad y en nuestro medio a casi todos los pacientes con melanoma y un resultado positivo en la biopsia del ganglio centinela (BGC) se les recomienda una linfadenectomía regional completa (LRC) adicional. Yo mismo lo he hecho así desde que se practica esta técnica, aunque siempre he mantenido una posición crítica respecto a la magnitud de su valor terapéutico¹⁻³. Y he procurado que mis pacientes y mis colaboradores entendieran que esta opción facilitaba un mejor control de la enfermedad locoregional, pero probablemente sin influir sobre su potencial diseminación sistémica, que es lo que en mayor medida condicionará la supervivencia final de los pacientes.

Las últimas versiones de las guías del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma⁴ y de la Sociedad Española de Oncología Médica⁵, publicadas en 2015, consideran la LRC tras una BGC positiva (también denominada linfadenectomía regional selectiva) como la pauta estándar para pacientes con melanoma. Sin embargo, otras guías, como la NICE británica (año 2015)⁶, la ESMO europea (año 2015)⁷, la NCCN norteamericana en sus versiones más recientes⁸ o la guía francesa publicada en 2017⁹ dejan claro que el beneficio sobre la supervivencia final de la LRC tras una BGC positiva no está demostrado y que se deben discutir con el paciente las ventajas y los inconvenientes de la LRC antes de decidir sobre ello. A la vista de los datos más recientes que a continuación comentaré, me parece que ha llegado el

momento de reconocer abiertamente que la LRC tras una BGC positiva en pacientes con melanoma no contribuye a mejorar su supervivencia final. Creo que todos los pacientes afectados deben ser conscientes de este hecho antes de tomar una decisión al respecto y creo también que ha llegado el momento de abandonar esta opción como pauta de tratamiento estándar para estos pacientes. Algunos autores en nuestro medio se han pronunciado muy recientemente en este mismo sentido^{10,11}.

La creencia de que una intervención quirúrgica precoz sobre el territorio linfático de drenaje podría aumentar la supervivencia en pacientes con melanoma se ha sustentado en gran medida en un hecho clínico bien descrito en la literatura médica al respecto: la aparición de metástasis linfáticas regionales suele preceder a la aparición de metástasis a distancia^{12,13}. Esto ha llevado a muchos autores a considerar un modelo secuencial para la diseminación del melanoma, según el cual en muchos pacientes el melanoma se diseminaría inicialmente por vía linfática hacia los ganglios linfáticos regionales. Tras un periodo de latencia variable, el melanoma iniciaría desde ahí su diseminación sistémica. En trabajos previos he discutido ampliamente esta cuestión¹⁻³. No hay razones ni biológicas ni clínicas que sostengan este modelo de diseminación del melanoma, a pesar de su obvia popularidad. Con base en este modelo se propuso la opción de la linfadenectomía regional profiláctica (LRP) o electiva, creyendo que esta intervención precoz aumentaría la supervivencia final comparada con una linfadenectomía regional terapéutica o diferida. Ninguno de los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados llevados a

Correo electrónico: angelpizarro84@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.01.005>

0001-7310/© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

cabo a lo largo del último tercio del pasado siglo demostró tal beneficio¹⁴. El modelo de la diseminación secuencial del melanoma estaba mortalmente herido, aunque muchos no supieron verlo en aquel momento.

La técnica de la biopsia del ganglio centinela vino a solucionar 2 importantes problemas de la LRP. En primer lugar, permitía dirigir la cirugía hacia la verdadera región linfática de drenaje (en ocasiones más de una), algo especialmente relevante en los melanomas de cabeza, cuello y tronco. En segundo lugar, permitía evitar las secuelas innecesarias de una LRC en cerca del 80% de los pacientes con BGC negativa, que no la necesitaban. Las ventajas de la BGC en comparación con la LRP en ambos puntos son innegables¹⁻³. Pero ¿era esperable un beneficio de la BGC sobre la supervivencia final de los pacientes? ¿Y sería esperable un beneficio de la linfadenectomía selectiva guiada por un resultado positivo en la BGC sobre la supervivencia final de los pacientes? Siempre pensé que no y así lo manifesté^{1,2} antes de conocer los resultados finales de los 2 ensayos clínicos prospectivos aleatorizados más importantes al respecto, los denominados MSLT-1¹⁵ y MSLT-2¹⁶. Ahora que ya los conocemos resulta obvio que quienes nos hemos ido pronunciando en este sentido a lo largo de los últimos 20 años estábamos en lo cierto.

El objetivo básico del estudio MSLT-1¹⁵ era comparar las supervivencias a largo plazo entre pacientes con melanoma sometidos a BGC de entrada frente a los sometidos a observación. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados finales se publicaron con notable retraso respecto a los plazos inicialmente previstos. El estudio estadístico empleado y la interpretación de sus resultados por parte de los autores del estudio han sido objeto de controversia^{3,17-19}. Resulta obvio que para los autores del estudio era duro reconocer el fracaso del modelo secuencial sobre la diseminación del melanoma (de hecho, no lo hacen en ese trabajo), así como la ausencia de beneficio de la BGC sobre la supervivencia final. El objetivo básico del estudio MSLT-2¹⁶ ha sido comparar la supervivencia específica por melanoma entre pacientes con melanoma y BGC positiva sometidos a LRC frente a los pacientes con BGC positiva sometidos a observación. Probablemente por la contundencia de los resultados estos han visto la luz incluso algo antes de lo previsto y en este caso sin controversia alguna entre los resultados observados y la interpretación que de los mismos hacen sus autores. La supervivencia específica por melanoma a los 3 años en ambos grupos de pacientes es similar¹⁶. Por lo que añado yo: la hipótesis de la diseminación secuencial del melanoma (primero hacia los ganglios linfáticos regionales y desde ahí hacia las vísceras y otros territorios, ya por vía hemática) es necesariamente incorrecta.

En un trabajo publicado en el año 2008 en esta misma revista² ya adelanté que este sería el resultado final del estudio MSLT-2. En mi opinión, ya teníamos entonces suficientes indicios tanto clínicos como biológicos de que el modelo de la diseminación secuencial del melanoma era incorrecto. Este modelo era el defendido por Donald L. Morton²⁰ (uno de los principales impulsores de los ensayos MSLT-1 y MSLT-2) y era ampliamente aceptado por gran parte de la comunidad médica implicada en el manejo de los pacientes con melanoma. Morton merece nuestro más sincero reconocimiento y agradecimiento por sus enormes aportaciones en la lucha contra el melanoma, pero en este punto estaba equivocado.

Además, algunos estudios retrospectivos ya indicaban entonces que la supervivencia de los pacientes con BGC positiva sometidos a LRC o a observación era similar². Otros estudios retrospectivos adicionales han ido mostrando resultados similares a lo largo de los últimos años^{21,22}. Y finalmente, 2 estudios prospectivos aleatorizados recientemente publicados, el ya mencionado MSLT-2¹⁶ y el DeCOG-SLT²³, coinciden en corroborar este resultado. Los autores de ambos estudios mencionan que la baja carga tumoral presente en el ganglio centinela de muchos de los pacientes incluidos en estos ensayos podría haber generado un efecto de dilución sobre el posible efecto terapéutico de la linfadenectomía selectiva, infraestimando dicho efecto^{16,23}. Los autores del ensayo MSLT-2 también mencionan en relación con este punto el porcentaje menor del esperado de pacientes con afectación tumoral en los ganglios no centinela tras la linfadenectomía¹⁶. En cualquier caso, los autores de ambos estudios concluyen que sus resultados no demuestran un beneficio terapéutico de la linfadenectomía selectiva sobre la aparición de metástasis a distancia y sobre la supervivencia específica por melanoma, y por ello no apoyan su uso rutinario tras una BGC positiva. Hay un tercer estudio prospectivo al respecto en marcha (EORTC 1208 MINITUB). Pienso que sus resultados serán muy similares a los de los ensayos clínicos antes mencionados.

La clave para predecir con acierto el nulo efecto sobre la supervivencia final de la linfadenectomía selectiva guiada por un resultado positivo en la BGC estaba en el modelo de diseminación del melanoma considerado. He discutido este punto ampliamente en trabajos previos¹⁻³. Durante años el debate se centró entre los partidarios de un modelo de diseminación secuencial y los partidarios de un modelo de diseminación simultánea^{1,2,20}. Desde el año 2004 vengo apoyando un modelo alternativo que en 2006 denominé «el modelo de los patrones diferenciales de diseminación». Este modelo está bien descrito en mis trabajos previos¹⁻³. Otros autores han propuesto o discutido modelos de características parecidas^{13,24}. Wallace H. Clark fue especialmente claro al respecto²⁵, y mi propuesta es muy similar y posterior a la suya. El concepto básico del modelo que defiendo es que el desarrollo de las metástasis linfáticas regionales y de las metástasis sistémicas son eventos independientes en los pacientes con melanoma. El resultado de complejas interacciones biológicas entre el tumor y el huésped hará que el paciente desarrolle solo metástasis linfáticas regionales, solo metástasis sistémicas por vía hemática, ambos tipos de metástasis (aunque de forma independiente) o ninguna metástasis. Estudios biológicos y genéticos en melanoma muy recientes favorecen un modelo como este^{26,27}. Por supuesto, ningún modelo simple como este puede dar cabida a toda la enorme complejidad del proceso de formación de metástasis, y siempre habrá algunos pacientes cuya evolución no encaje en el modelo. Pero el modelo de los patrones diferenciales de diseminación se adapta bien a lo observado en la mayoría de nuestros pacientes con melanoma y permite explicar lo observado en todos los ensayos clínicos prospectivos tanto sobre LRP como sobre LRC guiada por la positividad en la BGC.

Los partidarios del modelo secuencial no han podido ofrecer una explicación plausible a los resultados observados en todos los ensayos clínicos prospectivos que implicaban alguna forma de linfadenectomía precoz en pacientes con

melanoma. ¿Por qué la linfadenectomía precoz no logra reducir la frecuencia de aparición posterior de metástasis a distancia y no logra aumentar la supervivencia final? La respuesta me parece simple: porque la formación de metástasis linfáticas y sistémicas en el melanoma son procesos complejos e independientes. Y se desarrollarán de manera independiente incluso en aquellos pacientes en los que a lo largo de su evolución se presenten ambos tipos de metástasis, de manera consecutiva o simultánea.

Algunos de los autores que se han expresado en contra del modelo de la diseminación secuencial se han decantado por un modelo de diseminación simultánea hacia los ganglios linfáticos regionales y a distancia^{2,11,28} que, en mi opinión, es demasiado simplista y no es generalizable a la totalidad de los pacientes con melanoma². Un modelo de diseminación simultánea deja sin explicación satisfactoria algunos hechos, como por ejemplo que alrededor de un tercio del conjunto de los pacientes con melanoma en estadio III nunca presentarán metástasis a distancia, que en los pacientes con tumores de Spitz atípicos y melanomas spitzoides es mucho más frecuente de lo esperado la positividad en la BGC pero las metástasis a distancia son infrecuentes, y que en algunos pacientes con BGC negativa aparecen finalmente metástasis a distancia, fenómeno más frecuente en pacientes de edad avanzada. La presencia de una BGC positiva no es un marcador inexorable de la diseminación visceral del melanoma y una BGC negativa no garantiza la ausencia de metástasis a distancia, aunque su aparición sea menos probable¹⁻³. La diseminación simultánea existe en muchos pacientes con melanoma, pero con seguridad no en todos. Y, por supuesto, la diseminación simultánea no implica que las metástasis en diferentes órganos y tejidos se desarrollen luego simultáneamente.

Es interesante mencionar que algunos estudios efectuados en otros tumores, como cáncer de colon y cáncer de mama, ofrecen resultados que van en esta misma línea. Las metástasis linfáticas y viscerales en pacientes con cáncer de colon parecen ocurrir en muchos pacientes de forma independiente y estarían en relación con poblaciones celulares biológicamente diferentes^{29,30}. En mi opinión, es cuestión de tiempo encontrar resultados similares en muchos otros tumores si este tipo de estudios se hacen extensivos a otros tipos de cáncer. En cáncer de mama, 2 ensayos clínicos prospectivos, ACOSOG Z0011³¹ e IBCSG 23-01³², han mostrado que en muchas de estas pacientes con BGC positiva se puede omitir la linfadenectomía axilar completa sin afectar a la supervivencia final. También en este caso parece claro que la presencia de extensión precoz sistémica subclínica es lo que acaba determinando el pronóstico final del paciente, y esta extensión sistémica sería independiente de la extensión subclínica linfática. En el caso del cáncer de mama, la eficacia de la radioterapia local adyuvante puede facilitar la decisión de prescindir de una linfadenectomía axilar completa tras una BGC positiva³³.

¿Cuáles son las implicaciones prácticas de todo esto en el manejo de los pacientes con melanoma? Teniendo en cuenta la ausencia de beneficio de la BGC sobre la supervivencia final, algunos autores consideran que se debería prescindir de la propia BGC en el manejo rutinario de los pacientes con melanoma^{17,34}. No estoy de acuerdo. Mi criterio es que la BGC debe seguir considerándose como la opción estándar en aquellos pacientes donde la probabilidad de disemina-

ción linfática subclínica sea relevante, aunque el paciente debe ser informado de que dicha intervención nos va a ofrecer información de valor pronóstico y nos va a facilitar el manejo de la posible extensión locorregional linfática de su melanoma, pero no va a influir en su posible extensión sistémica y, por consiguiente, no va a modificar sus expectativas de supervivencia final¹⁻³. Con esta información, el paciente debe decidir.

La BGC nos ofrece 2 datos de incuestionable interés para el manejo de los pacientes con melanoma¹⁻³. En primer lugar, nos permite conocer cuáles son las regiones linfáticas de drenaje de ese melanoma y, por ello, nos marca las zonas donde podría aparecer con mayor probabilidad una recurrencia linfática locorregional. En segundo lugar, nos permite conocer si efectivamente las células del melanoma se han diseminado de forma subclínica por esa vía alcanzando al ganglio centinela, información de elevado valor pronóstico y de potencial utilidad a la hora de decidir la indicación de un tratamiento adyuvante. Adicionalmente, la BGC nos permite eliminar las células tumorales que hubieran alcanzado dicho ganglio. Esto supone un valor terapéutico en sí mismo¹⁻³. Y todo esto se consigue con una intervención quirúrgica de escasa morbilidad y con pocas secuelas. Por todo ello, en mi opinión la BGC debe seguir siendo ofrecida de forma rutinaria a todos los pacientes con melanoma donde el riesgo de metástasis linfáticas adquiera cierta relevancia. Esto incluye todos los melanomas con un espesor superior a 1 mm y a algunos casos seleccionados con un espesor inferior. Dado que la octava edición de la clasificación por estadios del *American Joint Committee on Cancer*³⁵ reclasifica los melanomas con espesor comprendido entre 0,8 y 1 mm como categoría T1b, es probable que la tendencia futura sea considerar candidatos a BGC todos los melanomas con un espesor igual o superior a 0,8 mm (por el diseño de esta nueva edición del *American Joint Committee on Cancer*, a los melanomas con un espesor comprendido entre 0,75 y 0,80 mm se les asigna 0,8 mm de espesor porque, en este caso, se redondea hacia arriba y se registra el espesor solo con un decimal)³⁵.

En contraste con la BGC, la LRC tras un resultado positivo en la BGC supone una intervención quirúrgica con mayor morbilidad y potenciales secuelas, sobre todo en forma de linfedema. En torno al 80% de los pacientes sometidos a LRC tras una BGC positiva no muestran micrometástasis en el resto de sus ganglios linfáticos, luego para ellos la LRC es de nulo beneficio; solo les aporta una mayor morbilidad junto con posibles e incómodas secuelas. Y como han demostrado los ensayos clínicos MSLT-2¹⁶ y DeCOG-SLT²³, no supone ningún beneficio terapéutico en términos de supervivencia final. ¿Bajo qué tipo de argumentos se puede seguir defendiendo que la LRC debe ser la conducta estándar tras una BGC positiva en pacientes con melanoma?

Sí parece razonable ofrecer a todos los pacientes tras una BGC positiva un seguimiento clínico y ecográfico de las regiones linfáticas de drenaje, como de hecho se hace en los ensayos clínicos antes mencionados^{16,23}. En torno a un 20% de estos pacientes podrían presentar una recidiva linfática regional posterior. Su detección precoz (antes de que los ganglios afectados sean numerosos, de gran tamaño y con probable extensión extracapsular) se resolverá con una LRC que no debería presentar mucha mayor dificultad ni morbilidad que la efectuada tras una BGC positiva si el seguimiento

del paciente ha sido correcto. Y en términos de supervivencia final resultará equivalente^{16,23}. Además, la posibilidad futura de nuevos tratamientos adyuvantes más eficaces que los actuales no solo podría beneficiar a los pacientes con BGC positiva en términos de supervivencia final, sino que también podría reducir la aparición de recurrencias linfáticas regionales, reduciendo aún más el porcentaje de los pacientes que finalmente deberán ser sometidos a una LRC, con importantes beneficios para la calidad de vida de los pacientes.

Como indiqué al principio de este trabajo, muchas guías sobre el manejo del melanoma ya no consideran que la LRC deba ser la conducta estándar tras una BGC positiva en pacientes con melanoma⁶⁻⁹. Sí parece razonable explicarle al paciente las ventajas e inconvenientes de la BGC y de la LRC versus la observación si el resultado de la BGC fuera positivo, y que el paciente decida, adecuadamente informado y asesorado por nosotros. La observación debería incluir controles ecográficos periódicos de la región linfática de drenaje. Debe también discutirse con el paciente la opción de recibir alguno de los tratamientos adyuvantes disponibles (aún poco eficaces y con efectos secundarios no despreciables) o preferentemente la opción de participar en algún ensayo clínico al respecto. Los prometedores resultados observados recientemente con nuevas modalidades de tratamiento adyuvante en el melanoma³⁶ auguran un activo campo de investigación para los próximos años en relación con el manejo de los pacientes con BGC positiva.

Para facilitar la toma de decisiones en nuestro medio, sería de gran ayuda que algunas de las sociedades científicas más directamente implicadas, como el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma o la Sociedad Española de Oncología Médica, reconsideraran pronto sus vigentes recomendaciones en relación con el manejo de los pacientes con melanoma y BGC positiva^{4,5}, a la luz de los resultados de los ensayos clínicos más recientes al respecto^{16,23}.

Bibliografía

- Pizarro A, Redondo P. Melanoma dissemination and the usefulness of sentinel lymph node biopsy: A reappraisal. *Skin Cancer*. 2004;19:221-30.
- Pizarro A. ¿Por qué la biopsia del ganglio centinela no aumenta la supervivencia en pacientes con melanoma? *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:323-30.
- Pizarro A. Modelos de diseminación del melanoma y resultado final del Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:82-5.
- Berrocal A, Espinosa E, Marín S, Malvehy J, Moreno D, Lozano MD, et al. Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM) guidelines for the management of patients with advanced melanoma. *Eur J Dermatol*. 2015;25:392-403.
- Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castaño AG, Cao MG, Larriba JLG, et al. SEOM guidelines for the management of malignant melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:1030-5.
- National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: Assessment and management. NICE guideline (NG14) [consultado 1 Nov 2017] July 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma version 1.2017 [consultado 1 Nov 2017] 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf
- Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, de la Fouchardiere A, et al. French updated recommendations in stage I to III melanoma treatment and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:594-602.
- Morgado-Carrasco D, Combalia A, Fustà-Novell X, Ferrandiz L. FR-La linfadenectomía inmediata tras la afectación tumoral del ganglio centinela no aumenta la supervivencia en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.07.010>
- Tejera-Vaquero A. Utilidad de la linfadenectomía completa tras una biopsia selectiva del ganglio centinela positiva en pacientes con melanoma. *Piel*. 2017;32:597-9.
- Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhaupt B, Schitteck B, Rasser G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147:62-70.
- Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:531-8.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2002;137:458-61.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599-609.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-22.
- Yang JC, Sherry RM, Rosenberg SA. Why is sentinel lymph node biopsy standard of care for melanoma? *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:245-6.
- Van Akooi AC, Eggermont AM. Melanoma: MSLT-1-SNB is a biomarker, not a therapeutic intervention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:248-9.
- Coit D. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: A plea to let the data speak. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3359-61.
- Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2012;29:699-706.
- Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res*. 2014;24:454-61.
- Bamboato ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3117-23.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicenter, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:757-67.
- Adler NR, Haydon A, McLean CA, Kelly JW, Mar VJ. Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2017;30:13-27.
- Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. *Br J Cancer*. 1991;64:631-44.
- Sanborn JZ, Chung J, Purdom E, Wang NJ, Kakavand H, Wilcott JS, et al. Phylogenetic analyses of melanoma reveal complex

- patterns of metastatic dissemination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:10995–1000.
27. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:345–58.
 28. Pharis DB, Zitelli JA. The management of lymph nodes in cancer. *Br J Dermatol*. 2003;149:919–25.
 29. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, van de Watering M, Rowan A, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*. 2017;357:55–60.
 30. Weixler B, Viehl CT, Warschkow R, Guller U, Ramser M, Sauter G, et al. Comparative analysis of tumor cell dissemination to the sentinel lymph nodes and to the bone marrow in patients with nonmetastasized colon cancer. A prospective multicenter study. *JAMA Surg*. 2017;152:912–20.
 31. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effects of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:918–26.
 32. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:297–305.
 33. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1303–10.
 34. Dixon A, Steinman H, Anderson S, Nurenberg A, Dixon J. Routine usage of sentinel node biopsy in melanoma must cease. *Br J Dermatol*. 2016;175:1340–1.
 35. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472–92.
 36. Schuchter LM. Adjuvant treatment of melanoma: Head-spinning progress. *N Engl J Med*. 2017;377:1888–90.