



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LINFADENECTOMÍA
COMPLEMENTARIA POSITIVA EN MELANOMA ACRAL
LENTIGINOSO”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
DR. FRANCISCO ULISES PASTOR SIFUENTES**



**TUTOR DE TESIS:
DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Marco teórico.....	3 - 5
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	6
Objetivos.....	6 - 7
Pacientes y métodos.....	7 - 9
Resultados.....	10 - 14
Discusión.....	14- 17
Conclusiones.....	17 - 18
Referencias.....	18 - 20

MARCO TEÓRICO

El melanoma es una neoplasia que tiene marcadas diferencias en presentación, incidencia, mortalidad cuando se estratifica por países, y/o grupo socioeconómico¹. Esto puede ser explicado por la baja sospecha, acceso inadecuado sistema de salud donde reconozcan y traten estas lesiones¹, lo que condiciona que en nuestro medio se diagnostique en etapas clínicas avanzadas; 52.9% en EC III-IV².

El melanoma de diseminación superficial es el subtipo histológico más común en Europa, y típicamente se desarrolla a partir de piel expuesta al sol. El melanoma nodular y el melanoma lentigo maligno también se asocian a exposición solar; este último con relación a exposición acumulada. Por el contrario el melanoma acral lentiginoso no está relacionado con la exposición a radiación UV; este ocurre en las palmas de las manos, plantas de los pies, y lechos ungueales³. Se presenta con mayor frecuencia en países de América Latina, África y Asia⁴. En México los principales subtipos histológicos son el melanoma acral lentiginoso (44.1%) y el melanoma nodular (37.3%)², siendo las extremidades el sitio más afectado en el 62.2% de los casos.

El melanoma acral lentiginoso se presenta con mayor frecuencia en personas con piel oscura³. Su edad de presentación es entre los 50-60 años, generalmente más avanzada en relación al melanoma nodular y de diseminación superficial³. Los estudios genómicos se han hecho predominantemente en población europea, con solo un pequeño porcentaje de representación hispánica; 2.4%, lo que supone que se tratan de lesiones genéticamente distintas en relación a otros subdtipos¹. El sitio

con mayor prevalencia de melanoma acral lentiginoso es la planta del pie; especialmente en las zonas de presión⁵, y trauma repetido⁴; como el talón.

El melanoma acral lentiginoso es biológicamente más agresivo, lo que condiciona que aún en etapas tempranas exista un peor pronóstico en relación con otros subtipos. El Breslow promedio al diagnóstico de los pacientes es de 3.65 mm (0.7-7.1 mm), 46.2% de ellos con > 4 mm.⁶ El 45.7% se presenta con ulceración, y con mayor presencia de metástasis ganglionares⁶. La supervivencia global a 5 años es del 79% en comparación con el melanoma de diseminación superficial que es de 94.7%.³ Algunos factores pronóstico descritos son Breslow, ulceración, tasa mitótica, nivel de Clark, microsatélites, invasión vascular, etapa patológica, ganglio centinela positivo, y metástasis ganglionar regional

El tratamiento es similar al resto de los melanomas; escisión local amplia para obtener márgenes negativos adecuados, y una apropiada etapificación incluyendo mapeo del ganglio centinela, y linfadenectomía selectiva cuando sea apropiada.⁷ La probabilidad de presentar ganglios centinelas positivos en pacientes con melanoma de grosor intermedio (1.5-3.5 mm) es de 16%, con una probabilidad de obtener 1.4 ganglios positivos en la linfadenectomía complementaria⁸ en el 12 a 20% de los casos.⁹ Si bien existe cierto grupo de pacientes en los que puede omitirse la linfadenectomía⁹⁻¹¹, la presencia de ganglios no centinelas positivos es un factor de riesgo para la recurrencia regional, por lo que el control local pudiera estar relacionado con el aumento de la supervivencia libre de enfermedad, pero no en la supervivencia global, ni melanoma específica de acuerdo con el MSLT-II¹².

La incidencia promedio de ganglio centinela positivo en melanoma acral es 34.3%-37.5%^{13,14}, y cerca de un tercio de los pacientes sometidos a linfadenectomía completaría presentarán ganglios no centinela positivo. Factores de riesgo asociados a la presencia de ganglio no centinela positivo en pacientes con melanoma acral son el Breslow, nivel de invasión de Clark, ulceración, número de ganglios centinela positivos¹⁴. Los pacientes con melanoma acral y ganglios no centinelas positivos presentan una menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad incluso posterior a la linfadenectomía¹⁴, por lo cual debatible si las conclusiones del MSLT-II y DeCOG-SLT pudieran ser aplicadas para la población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los melanomas acrales lentiginosos tienen características clínicas y patológicas diferentes a los melanomas más prevalentes a nivel mundial. La mayoría de los ensayos clínicos respecto al manejo ganglionar regional posterior a ganglio centinela están hechos en población caucásica, por lo que sus conclusiones no pueden extrapolarse a la población mexicana en donde el subtipo acral lentiginoso es el más prevalente. Existen factores asociados a la probabilidad de afección ganglionar en pacientes con melanoma, por lo que usando una base de datos de población mexicana se responderá la siguiente pregunta de investigación. ¿cuáles son los factores pronósticos asociados a linfadenectomía complementaria positiva en melanoma acral lentiginoso?

JUSTIFICACIÓN

La mayoría de la información sobre el manejo de la enfermedad ganglionar en melanoma se basa en datos obtenidos sobre subtipos de melanomas con diferente prevalencia a la de la población mexicana. Se realizará una base de datos en pacientes con melanoma acral lentiginoso con ganglios centinelas positivos llevados a linfadenectomía complementaria y se analizarán los factores asociados a la presencia de ganglios centinelas no positivos o linfadenectomía complementaria positiva.

Hipótesis: Existen factores pronósticos asociados a linfadenectomía complementaria positiva en melanoma acral lentiginoso

OBJETIVOS

Objetivo Primario:

Identificar los factores pronósticos asociados a linfadenectomía complementaria positiva en melanoma acral lentiginoso.

Objetivo Secundario:

- Describir la demografía de los pacientes llevados a linfadenectomía complementaria.
- Analizar los factores asociados a recurrencia y progresión.
- Identificar los desenlaces de la enfermedad con la carga tumoral, y el sitio anatómico ganglionar afectado.

- Describir el porcentaje de complicaciones asociado a linfadenectomía en pacientes con melanoma acral.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte retrolectivo, con obtención de datos clinicopatológicos en sistema INCANET y/o expediente.

Análisis estadístico:

Se obtendrán medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (desviación estándar o rangos inter-cuartiles). Para buscar diferencia entre los grupos para las variables cualitativas con distribución normal se usará Chi-cuadrada y las que presenten distribución no paramétrica exacta de Fisher, y para las numéricas se utilizará T de Student. Se realizará un modelo de regresión de riesgos proporcionales (regresión de Cox). Estos datos se representaron mediante curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) para la presencia de ganglios positivos en la disección complementaria como factor pronóstico, se contrastara con periodo libre de enfermedad y supervivencia global. Para el análisis y procesamiento de los datos se empleó el programa SPSS 25

Criterios de Inclusión:

- Expedientes completos de pacientes con melanoma acral tratados en el INCAN desde el 2004 al 2022, con ganglios clínicamente negativos, sometidos a escisión local amplia y ganglio centinela que requirieron disección complementaria.

- **Melanoma acral:** melanoma que ocurre en palmas, plantas, dedos de pies y/o manos, y lecho ungueal.
- **Ganglio centinela:** primer relevo ganglionar de drenaje linfático de la zona afectada por el tumor. En el Instituto se realiza con doble técnica; radio trazador y colorante azul.
- Pacientes mayores de 16 años

Criterios de Exclusión:

- Melanoma in situ; sin presencia de ganglio centinela positivo.
- Pacientes con progresión de la enfermedad en menos de 6 meses.
- Pacientes con enfermedad ganglionar al diagnóstico; EC III.
- Pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico; EC IV.
- Presencia de segundos primarios
- Pacientes no sometidos a GC
- Pacientes que no se sometieron a linfadenectomía complementaria

Criterios de Eliminación:

- Muerte no relacionada a melanoma
- Abandono de tratamiento

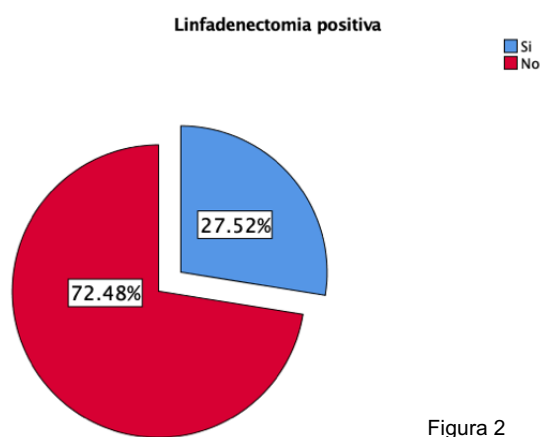
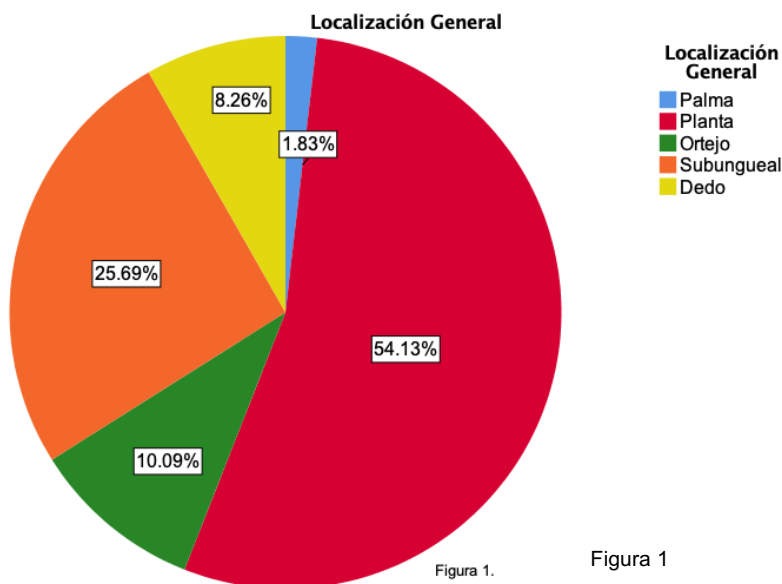
Variables

- **Edad:** en años. Cuantitativa discreta.
- **Género:** masculino o femenino. Dicotómica.

- **Sitio:** palmas, plantas, dedo de pie, dedo de mano, lecho ungueal. Nominal.
- **Etapa clínica al diagnóstico¹⁵:** cT, cN, cM. Ordinal.
- **Breslow:** en milímetros. Cuantitativa continua.
- **Ulceración:** presente o ausente. Dicotómica.
- **Mitosis:** mm². Cuantitativa discreta.
- **Número de ganglios centinelas biopsiados:** ordinal.
- **Número de ganglios centinelas positivos:** ordinal
- **Número de ganglios disecados (incluidos los ganglios centinelas biopsiados):** ordinal
- **Número de ganglios disecados positivos (incluidos los ganglios centinelas positivos biopsiados):** ordinal
- **Índice ganglionar:** ganglios positivos/ganglios disecados. Cuantitativa continua.
- **Localización anatómica ganglionar de la metástasis:** subcapsular, intraparenquimatoso, multifocal, extenso, combinado. Nominal
- **Periodo libre de recurrencia en meses:** cuantitativa continua (fecha de cirugía a fecha de documentación clínica, radiológica o patológica)

RESULTADOS

Se obtuvo información de un total 109 pacientes con diagnóstico de melanoma acral lentiginoso que fueron sometidos a disección complementaria entre el año 2004 y 2022. Las plantas y las regiones subungueales fueron los sitios predominantemente afectados en un 54.7% y 25.5% respectivamente. (Figura 1).



La edad promedio al diagnóstico fue de 59 años (rango de 23 a 97), el sexo femenino fue predominante en la población. (61.5%). El grosor promedio fue de 6.1 mm (rango 0 – 35 mm). La etapa clínica inicial de los pacientes con ganglio centinela

positivo fue 0 (9.5%), IA (2.7%), IB (10.7%) II (77.1%). Otras características histológicas del tumor y de los ganglios linfáticos se describen en la tabla 1. Comparado con los pacientes con linfadenectomía (LND) complementaria negativa (Figura 2), aquellos con LND positiva tuvieron una carga tumoral en el ganglio centinela mayor (3.3 vs. 2.2 mm, $p = 0.0001$). La LND positiva no se asoció con otros parámetros histopatológicos (Breslow, ulceración, mitosis, localización de metástasis).

Variable	Total n = 109	LND positiva n = 30 (27.5%)	LND negativa n = 79 (72.5%)	<i>p</i>
Sexo				
- Masculino	42 (38.5%)	12 (40%)	30 (38%)	$p = 0.5$
- Femenino	67 (61.5%)	18 (60%)	49 (62%)	
Edad (años)	59 años	64 años	57 años	$p = 0.53$
Localización general				
- Palma	2 (1.8%)	1 (3.3%)	1 (1.3%)	$p = 0.693$
- Planta	59 (54.1%)	18 (60%)	41 (51.9%)	
- Ortejo	11 (10.1%)	3 (10%)	8 (10.1%)	
- Subungueal	28 (25.7%)	5 (16.7%)	23 (29.1%)	
- Dedo	9 (8.5%)	3 (10%)	6 (7.6%)	
Breslow (mm)	6.1 mm	7.1 mm	5.8 mm	$p = 0.576$
Ulceración				
- Si	85 (78%)	27 (90%)	58 (76.3%)	$p = 0.89$
- No	21 (19.3%)	3 (10%)	15 (23.7%)	
Mitosis	6	5	7	$p = 0.157$
EC al diagnóstico				
- EC 0	7 (9.5%)	0	7 (13.7%)	$p = 0.363$
- EC IA	2 (2.7%)	0	2 (3.9%)	
- EC IB	8 (10.8%)	2 (8.7%)	6 (11.8%)	
- EC IIA	17 (23%)	7 (30.4%)	10 (19.6%)	
- EC IIB	27 (36.5%)	10 (43.5%)	17 (33.3%)	
- EC IIC	13 (17.6%)	4 (17.4%)	9 (17.6%)	
Ganglios centinelas disecados	1.8	1.6	1.9	$p = 0.57$
Ganglios centinelas positivos	1.2	1	1	$p = 0.9$
Carga tumoral (mm)	2.5 mm	3.3 mm	2.2 mm	$p = 0.0001$
Ganglios disecados en linfadenectomía complementaria	14	16	13	$p = 0.052$
Ganglios positivos en disección complementaria	0.7	2.9	0	$p = 0.0001$
Ganglios positivos totales	2	4.1	1	$p = 0.0001$
Índice ganglionar (# ganglios positivos / # ganglios disecados)	0.14	0.2	0.09	$p = 0.0001$

Localización de metástasis ganglionar				
- No reportado	65 (59.6%)	20 (66.7%)	45 (57%)	$p = 0.236$
- Subcapsular	23 (21.1%)	6 (20%)	17 (21.5%)	
- Mixto	6 (5.5%)	0	6 (7.6%)	
- Intraparenquimatoso	14 (12.8%)	3 (10%)	11 (13.9%)	
- Multifocal	1 (0.9%)	1 (3.3%)	0	
Complicaciones				
- Si	35 (32.1%)	10 (33.3%)	25 (31.6%)	$p = 0.519$
- No	74 (67.9%)	20 (66.7%)	54 (68.4%)	

Tabla 1

La frecuencia de complicaciones posquirúrgicas no fue distinta entre ambos grupos, siendo más frecuentes aquellas con Clavien I y II. El seguimiento promedio de la población fue de 58 meses, al tiempo del análisis la mediana de supervivencia global, libre de enfermedad, y libre de metástasis ganglionares fueron diferentes entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global del grupo de LND negativa y positiva fue de 42 meses (rango 27 – 47), vs 17 meses (rango 8 – 26) respectivamente ($p = 0.015$). (Figura 3).

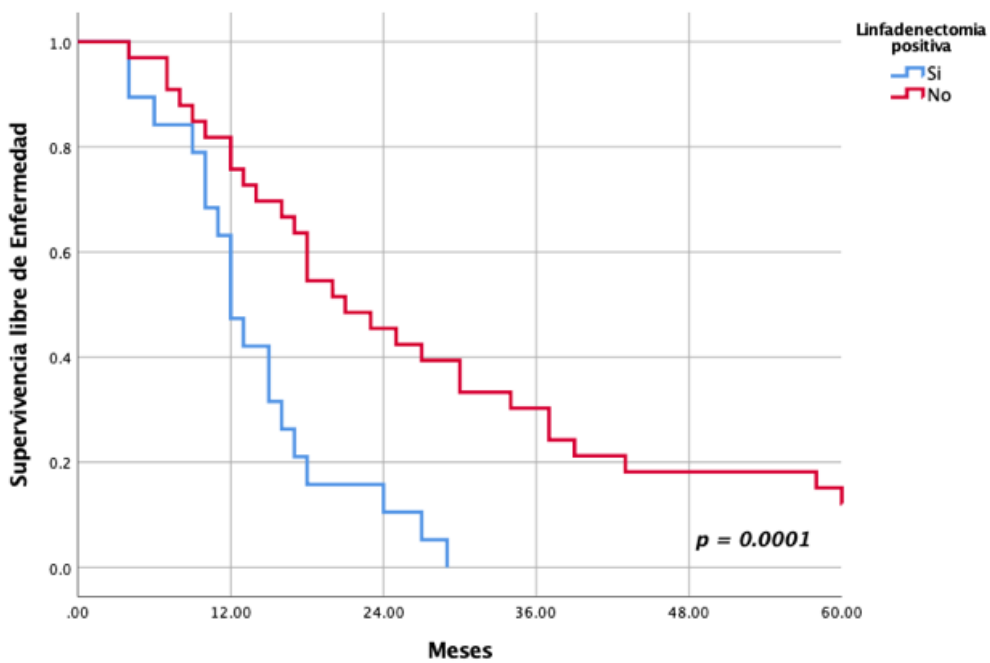
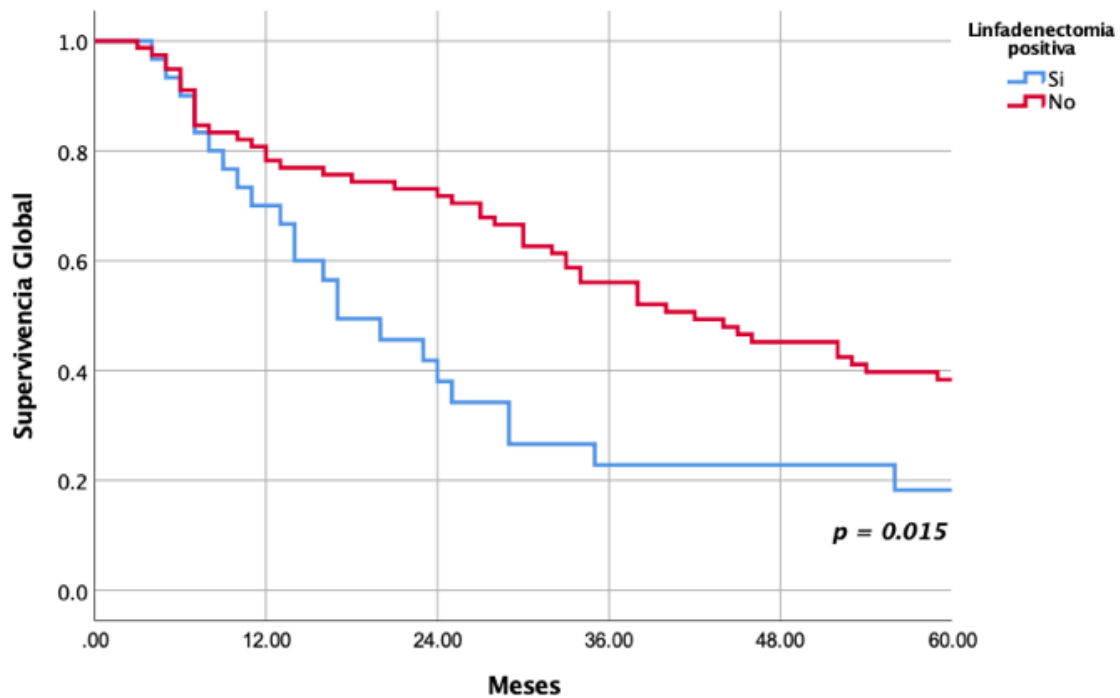


Figura 3

La mediana de supervivencia libre de enfermedad para LND negativa y positiva fue de 21 meses (rango 14 – 27) vs 21 (rango 9-14) respectivamente ($p = 0.0001$). (Figura 3). La supervivencia libre de metástasis ganglionares también fue mayor en

aquellos con pacientes con LND negativa 15 meses (rango 28-97) vs 3 (rango 9-22) respectivamente. (Figura 4)

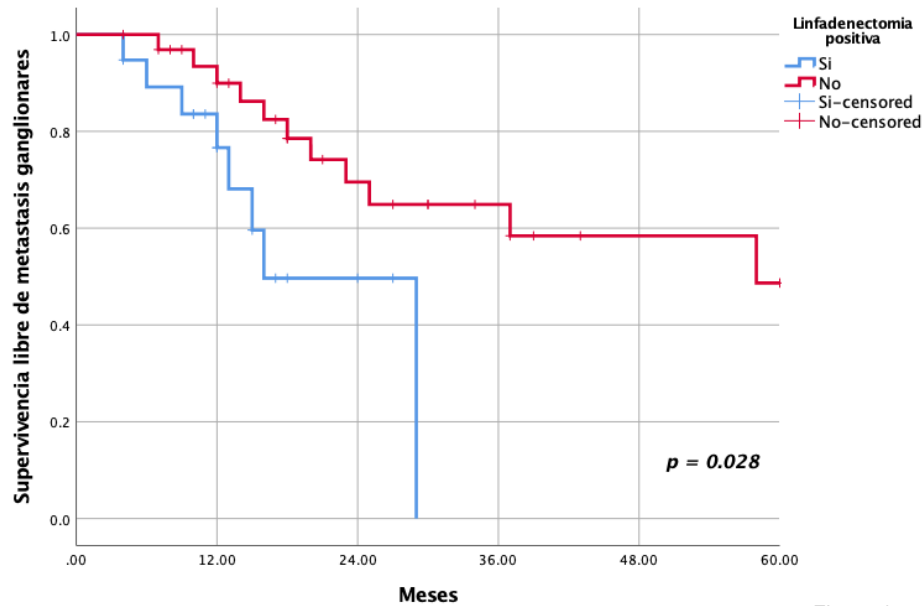


Figura 4

DISCUSIÓN

Los resultados demográficos obtenidos en esta cohorte son similares a los reportados anteriormente para población mexicana para todos los subtipos de melanoma cutáneo². La edad promedio previamente reportada fue de 57 años, en comparación con la edad promedio de 59 años del presente estudio, además el sexo femenino fue el más afectado en el 58.5% y 61.5% respectivamente. En población mexicana la profundidad de invasión promedio de Breslow para melanoma acral es de 3 a 6 mm^{2,6}, además 28% de los pacientes tendrán ganglio centinela (GC) positivo al momento de su evaluación⁶. El aumento de la profundidad de invasión esta relacionada con la afección ganglionar, como se demuestra en

aquellos melanomas > 3.5 mm los cuales pueden presentar hasta 32.9% de GC positivo¹⁶.

En este estudio la población sometida a GC y disección complementaria fueron en su mayoría pacientes con EC II, sin embargo, existieron ciertos grupos de pacientes que por sus características fueron sometidos a dichos procedimientos incluso con Breslow < 1mm y/o carcinoma in situ. El melanoma acral lentiginoso tiene características clínico-patológicas distintas a lo demás subtipos, además la representación de este pudiera estar subestimada en los estudios realizados en población caucásica y/o de raza blanca donde su prevalencia es baja¹⁷. Estudios como el MSLT-1⁸ muestran una incidencia de GC positivo de 16%, y un número promedio de 1.4 ganglios afectados que eran clínicamente ocultos posterior a la realizar la linfadenectomía. En la población del presente estudio el promedio de ganglios positivos clínicamente ocultos fue de 2 en ambos grupos, y de 4.1 cuando la linfadenectomía complementaria fue positiva.

El estudio DeCOG-SLT⁹ donde se comparó la observación vs linfadenectomía complementaria en pacientes con GC positivo, encontró que 58% de los pacientes tendría ganglios negativos en la disección complementaria; sin embargo en otro 25% de la población los ganglios centinelas no fueron evaluables. Además, no se encontró diferencias entre ambos grupos respecto a supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia, y supervivencia libre de metástasis a distancia. Es importante señalar que la población en la que se pudiera sugerir llevar a observación; según el estudio DeCOG-SLT⁹ a los pacientes es aquella con una carga tumoral menor o igual a 1 mm, y nivel de invasión menor a 2 mm. La población

de nuestra cohorte muestra con carga tumoral de 2.5 mm, con una invasión de Breslow de 6.1 mm.

El estudio MSLT-II¹² comparó la linfadenectomía complementaria vs observación en pacientes con melanoma de grosor intermedio promedio de 2.76; solo un 22.2% de la población con un grosor > de 3.5 mm. En este estudio solo el 11.5% de los pacientes sometidos a disección presentó metástasis a ganglios no centinelas, siendo este último un factor pronóstico para la supervivencia en pacientes con melanoma¹⁸.

En nuestro estudio los grupos de población fueron todos aquellos pacientes con ganglio centinela positivo llevados a linfadenectomía. Nuestra población cuenta con características particulares, ya que solo se analizaron aquellos con melanoma acral, con un Breslow promedio de 6.1 mm, más de 2/3 de la población con ulceración, y con una carga tumoral promedio de 2.5 mm. Este último factor relacionado con la afección ganglionar, y posiblemente como un predictor de presencia de linfadenectomía complementaria positiva de acuerdo con nuestros resultados.

Existen otras variables asociadas a la presencia de ganglios no centinelas positivos en la linfadenectomía complementaria¹⁸. Un estudio realizado en centros italianos evaluó características clínicas e histológicas independientes del subtipo de melanoma: Breslow > 3.6 mm, localización en tronco, cabeza y cuello, número de ganglios centinelas involucrados, carga tumoral, e involucro extenso del ganglio por metástasis. En nuestro estudio el número de ganglios centinelas positivos no fue diferente entre ambos grupos, al igual que el sitio de metástasis en el ganglio

linfático; sin embargo, esta variable esta subrepresentada debido a que solo se reportó en un tercio de la cohorte.

Los datos en supervivencia en ambas cortes sugieren que la ausencia de ganglios no centinelas positivos es un factor pronóstico para sobrevida global, libre de recurrencia, y libre de metástasis ganglionares regionales. Esto es diferente a lo observado en estudio MSLT-II donde no se encontró diferencia en supervivencia melanoma especifico entre los grupos sometidos a observación vs linfadenectomía, sin embargo la carga tumoral fue $< 1 \text{ mm}^{18}$. Respecto a la recurrencia aquellos pacientes con linfadenectomía negativa presentaron menores recurrencia de la enfermedad y ganglionar; esto último observado también en los estudios MSLT-II y DeCOG SLT.

CONCLUSIONES

Las características clínico-patológicas del melanoma acral resultan de una mayor incidencia de enfermedad ganglionar clínicamente oculta cuando se diagnóstica en etapas tempranas. Si bien el número de ganglios centinelas identificados es similar a los otros subtipos de melanoma, existe una mayor identificación de ganglios positivos no centinelas respecto a lo reportado para otros estudios 27.5% vs 11.5-20%¹⁹. La evidencia actual demuestra que no existe diferencia en supervivencia en melanoma especifica en pacientes con ganglio centinela positivo llevados a linfadenectomía complementaria vs observación, sin embargo, nuestro estudio sugiere que los pacientes con linfadenectomía complementaria negativa tienen una mayor supervivencia global, y libre de enfermedad respecto a aquellos pacientes con linfadenectomía positiva. La linfadenectomía complementaria no debe ser

omitida en el tratamiento, ya que además de otorgarnos información pronóstica se asocia a una mayor supervivencia en aquellos pacientes en lo que no resultaron con ganglios no centinelas positivos. Los pacientes con melanoma acral lentiginoso y ganglio centinela positivo deben ser considerados como pacientes de alto riesgo, y la linfadenectomía complementaria es un estándar de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ossio, R., Roldán-Marín, R., Martínez-Said, H., Adams, D. J. & Robles-Espinoza, C. D. Melanoma: A global perspective. *Nat. Rev. Cancer* **17**, 393–394 (2017).
2. Lino-Silva, L. S. *et al.* Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 4189–4194 (2016).
3. Teramoto, Y., Martinez-Said, H., Guo, J. & Garbe, C. Acral Lentiginous Melanoma. in *Cutaneous Melanoma* vol. 167 1–28 (Springer International Publishing, 2019).
4. Basurto-Lozada, P. *et al.* Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* **34**, 59–71 (2021).
5. Costello, C. M., Pittelkow, M. R. & Mangold, A. R. Acral Melanoma and Mechanical Stress on the Plantar Surface of the Foot. *N. Engl. J. Med.* **377**, 395–396 (2017).
6. Lino-Silva, L. S., Zepeda-Najar, C., Salcedo-Hernández, R. A. & Martínez-

- Said, H. Acral Lentiginous Melanoma: Survival Analysis of 715 Cases. *J. Cutan. Med. Surg.* **23**, 38–43 (2019).
7. Goydos, J. S. & Shoen, S. L. Acral lentiginous melanoma. *Cancer Treat. Res.* **167**, 321–329 (2016).
 8. Morton, D. L. *et al.* Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1307–1317 (2006).
 9. Leiter, U. *et al.* Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 757–767 (2016).
 10. Herb, J. N., Dunham, L. N., Ollila, D. W., Stitzenberg, K. B. & Meyers, M. O. Use of Completion Lymph Node Dissection for Sentinel Lymph Node-Positive Melanoma. *J. Am. Coll. Surg.* **230**, 515–524 (2020).
 11. Bartlett, E. K. *et al.* Nodal and systemic recurrence following observation of a positive sentinel lymph node in melanoma. *Br. J. Surg.* **107**, 1480–1488 (2020).
 12. Faries, M. B. *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2211–2222 (2017).
 13. Egger, M. E. *et al.* Unique prognostic factors in acral lentiginous melanoma. *Am. J. Surg.* **204**, 874–880 (2012).
 14. Sun, W. *et al.* The prognostic significance of non-sentinel lymph node metastasis in cutaneous and acral melanoma patients—A multicenter retrospective study. *Cancer Commun.* **40**, 586–597 (2020).
 15. *AJCC Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging Manual* (Springer International Publishing, 2017). doi:10.1007/978-3-319-40618-3.

16. Morton, D. L. *et al.* Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **370**, 599–609 (2014).
17. Bello, D. M. & Faries, M. B. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). *Ann. Surg. Oncol.* **27**, 15–21 (2020).
18. Hieken, T. J., Kane, J. M. & Wong, S. L. The Role of Completion Lymph Node Dissection for Sentinel Lymph Node-Positive Melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* **26**, 1028–1034 (2019).
19. Rossi, C. R. *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.* **25**, 271–279 (2018).