

VALIDACIÓN DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN TNM DE MELANOMA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI"

EMILIO MARTIRENE R, JORGE CASTILLO, ALEJANDRO CORDERO, JOSÉ CARLOS RODRÍGUEZ, GUSTAVO GOTERA, AMÉRICA MONTES, ÁNGELA RUIZ, ARMANDO GIL, VÍCTOR BRITO, JESÚS FELIPE PARRA

SERVICIO DE VÍAS DIGESTIVAS Y PARTES BLANDAS, SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En mayo de 2002 fue presentada en la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology la nueva clasificación TNM de melanoma. **OBJETIVOS:** Utilizar la nueva clasificación TNM en pacientes con melanoma para evaluar su aplicabilidad y su valor pronóstico. **MÉTODOS:** En este estudio se recopilaban los datos de las historias clínicas de 35 pacientes que ingresaron al Instituto de Oncología Luis Razetti entre 1997 y 2001 con diagnóstico de melanoma para adaptarlos a la nueva clasificación. Se evaluaron: sexo, edad, lugar de diagnóstico, tipo de biopsia, tiempo de evolución, ubicación superficie, satelitosis, metástasis ganglionares o a distancia, profundidad de invasión, ulceración, subtipo histológico, modalidad de tratamiento, para compararlos en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad. **RESULTADOS:** La superficie tumoral ($P < 0,01$), satelitosis ($P < 0,05$), ganglios positivos ($P < 0,05$), metástasis a distancia ($P < 0,01$) y profundidad de invasión ($P < 0,01$) fueron factores que influyeron significativamente en la evolución de la enfermedad. El sexo masculino ($P = 0,054$) y las metástasis en tránsito ($P = 0,057$), fueron factores de mal pronóstico. El tipo de biopsia, tiempo de evolución, ubicación de la lesión, subtipo histológico, presencia de ulceración, modalidad de tratamiento, no fueron factores determinantes en el comportamiento de la lesión. **CONCLUSIONES:** Nuestros resultados, en su mayoría, son comparables con los de la literatura internacional, a excepción de la superficie de la lesión primaria, que fue factor determinante en el comportamiento de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, melanoma, clasificación TNM, factores pronóstico, tratamiento, sobrevida.

SUMMARY

INTRODUCTION: In May of 2002 it was displayed in the annual meeting of American Society of Clinical Oncology the new TNM classification of melanoma. **OBJECTIVES:** To use new classification TNM in patients with melanoma to evaluate its applicability and its prognosis value. **METHODS:** In this study the data of clinical histories of 35 patients were compiled who entered to the Instituto Oncológico Luis Razetti between 1997 and 2001 with diagnosis of melanoma. We evaluated: sex, age, place of diagnosis, biopsy type, time of evolution, location surface, satellitosis, nodes metastasis in or remote transit, depth of invasion, ulceration, histologic subtype, treatment modality, to compare them as far as global and disease free survival rate. **RESULTS:** The surface of the primary lesion ($P < 0.01$), satellitosis ($P < 0.05$), positive nodes ($P < 0.05$), distant metastases ($P < 0.01$) and depth of invasion ($P < 0.01$) were factors that influenced significantly the evolution of the disease. Male sex ($P = 0.054$) and the in transit metastases ($P = 0.057$), were factors of bad prognosis. The type biopsy, the evolution time, the injury location, the histologic subtype, presence of ulceration or the treatment modality, were not determining factors in the behavior of the lesions. **CONCLUSIONS:** Our results, in their majority, are comparable with those of international literature, with the exception of the surface of the primary lesions, which was determining factor in the behavior of the disease.

PALABRAS CLAVE: Cancer, melanoma, TNM staging system, prognostic factors, treatment, survival.

Correspondencia: Dr. Emilio Martirené
Servicio de Vías Digestivas. Instituto de Oncología
"Luis Razetti", calle Real de Cotiza, San José, Caracas,
Venezuela.
e-mail: martirene@cantv.net

Recibido: 16/10/2003 Revisado: 15/11/2003
Aprobado para Publicación: 01/12/2003

INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo corresponde al tumor maligno originado en los melanocitos localizados en la epidermis y procedentes de la cresta neural, cuya función es la síntesis de melanina para determinar la tonalidad de la piel, siendo esta su localización más frecuente, representando el 95 %. Existen además melanomas de localización intraocular y en mucosas del ano, vagina, boca y nariz entre otros que requieren un criterio separado en cuanto a epidemiología y tratamiento, el cual, escapa del objetivo de este trabajo.

En Venezuela, la incidencia de melanoma para 1999 fue de 137 casos, siendo 85 de estos de sexo masculino, con una tasa cruda de 0,80 por 100 000 habitantes y 52 pacientes femeninos con una tasa de 0,44 por 100 000; la mortalidad para ese año fue de 0,34 y 0,20 por 100 000 habitantes, respectivamente; según datos aportados por el Registro Central de Cáncer del Ministerio de Salud y Desarrollo Social ⁽¹⁾. En EE.UU. ⁽²⁾, su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos años, variando entre 4 a 30 casos por 100 000 habitantes, afectando de forma similar a ambos sexos. El melanoma representa la neoplasia maligna más frecuente en mujeres entre 25 y 29 años y la segunda entre 30 y 34, luego del cáncer de mama. Se estima que para 1999 ocurrieron 44 200 casos de melanoma, siendo el noveno cáncer más frecuente con un total de 7 300 muertes para ese año. La sobrevida global ha ido en aumento desde 60 % entre 1960 y 1963, hasta un 85 % entre 1983 y 1990.

En los últimos años, han sido revisados nuevos factores clínicos y patológicos para predecir comportamiento de la enfermedad, tales como presencia de ulceración y metástasis ganglionares micro o macroscópicas, que hicieron necesaria su inclusión en la clasificación de esta patología, finalmente

aprobada y publicada en 2002, por la *American Joint Committee On Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) ⁽³⁾.

El objetivo del presente trabajo es el de aplicar la nueva clasificación de melanoma a los pacientes del Instituto de Oncología "Luis Razetti" (IOLR), en Caracas, evaluar la casuística de la Institución y determinar factores pronóstico de la enfermedad.

MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias médicas de 40 pacientes, 26 de ellos consecutivos que ingresaron al Instituto de Oncología Luis Razetti entre enero de 2000 y diciembre de 2001, los 14 restantes fueron algunos de los admitidos entre 1997 y 1999, esto fue debido al extravío de un buen porcentaje de los registros de los pacientes y del material archivado de anatomía patológica en diciembre de 1999 a causa de catástrofes naturales.

Fueron excluidos aquellos pacientes con melanoma ocular y de mucosas, así como, los que no siguieron un control estricto en el centro. Se revisaron las variables: sexo, edad, lugar del diagnóstico, es decir, en el Instituto o fuera de él, la toma de biopsia: incisional versus escisional, tiempo de evolución, ubicación, tamaño, presencia de satelitosis, metástasis en tránsito, ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia, profundidad de invasión, ulceración, subtipo histológico; diseminación superficial, nodular, léntigo maligno, acral lentiginoso u otros, modo de tratamiento: resección, ampliación de márgenes o amputación, margen e inclusión o no de la fascia en la resección, clasificación TNM e indicación y cumplimiento de adyuvancia, para compararlos en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad. Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) no fueron tomados en cuenta debido a su reciente inclusión en la clasificación TNM, por tanto, esta prueba no

había sido realizada en la mayoría de los pacientes.

Se adoptó la nueva clasificación TNM publicada en la sexta edición del manual de estadificación del cáncer por la *American Joint Committee On Cancer* (AJCC).

El tamaño de la lesión fue calculado según su superficie en centímetros cuadrados, utilizando la fórmula $\pi \times r^2$ cuando la forma la lesión era circular, y $\pi \approx a \times b$, donde a es el radio mayor y b el radio menor, cuando la lesión fue considerada como una elipse. La resección fue catalogada como satisfactoria, cuando el margen de resección era negativo para las lesiones *in situ*, de al menos 1 cm en aquellas con 1 mm o menos de invasión en profundidad, al menos 2 cm en las de 1 a 4 mm y mayor de 2 cm en las mayores de 4 mm de profundidad.

Las curvas de sobrevida fueron calculadas por el método de Kaplan-Meier y comparados usando el log-rank test, los valores de $P < 0,05$ fueron considerados como significativos y los de $P < 0,01$ como altamente significativos.

RESULTADOS

Se revisaron las historias médicas de 26 pacientes consecutivos que fueron tratados entre enero de 2000 y diciembre de 2001, y otros 14 no consecutivos entre agosto de 1997 y diciembre de 1999, para un total de 40. Fueron excluidos 5 pacientes, 3 de ellos (7,5 %) con diagnóstico de melanoma ocular, un paciente (2,5 %) con melanoma de ano y otro esofágico. Treinta y cinco (87,5 %) de los 40 pacientes cuyas historias se revisaron tenían melanoma cutáneo. Un paciente ingresó al Instituto, pero se negó al tratamiento en el mismo, y en otro el seguimiento fue de apenas 1 mes, por lo tanto, fueron incluidos en los datos epidemiológicos, más no en los cálculos de sobrevida.

La edad promedio de los 35 pacientes estudiados fue de 54 años, con rango de 22 a 97

años, 14 mujeres (40 %) y 21 hombres (60 %), la lesión estuvo localizada en las extremidades 71,4 % (n = 25), cabeza y cuello 17,1 % (n = 6) y tronco 11,5 % (n = 4). En 12 pacientes, el diagnóstico fue realizado en el Instituto, mientras que fueron referidos de otros centros, los restantes 23. El método de biopsia fue escisional en 16, incisional en el mismo número (45,7 %), en los restantes 3 pacientes el diagnóstico fue realizado por biopsia ganglionar. El tiempo de evolución de las lesiones varió entre 1 y 240 meses con mediana de 9. La superficie de las lesiones varió entre 0,07 cm² y 23,56 cm², con una media de 3,5 cm² y una mediana de 1,41 cm². El 14,3 % (5/35) de las lesiones presentaron satelitosis y 11,4 % (4/35), metástasis en tránsito. Trece pacientes tuvieron ganglios clínicamente positivos (37,1 %) y tres (8,6 %), metástasis a distancia.

La profundidad de invasión mínima fue de 0 milímetros en 3 pacientes: Uno con melanoma *in situ*, otro con hiperplasia melanocítica y el último con melanoma en regresión, este presentándose como un plastrón inguinal, que fue positivo para melanoma, sin otra lesión identificable como el primario. La profundidad máxima de invasión fue de 25 mm, con una media de 4,98 mm y una mediana de 3 mm. La lesión presentó ulceración en 18 casos (51,4 %), en 3 pacientes, este dato no fue reportado.

El subtipo histológico no fue especificado en 11 pacientes, de los restantes 24, el más frecuente fue el nodular con 41,6 %, seguido por diseminación superficial y acral con 20,8 % cada uno, y léntigo maligno en 1 paciente (4,2 %); en tres pacientes se reportó melanoma *in situ*, hiperplasia melanocítica y melanoma en regresión (12,5 %). El tamaño tumoral que se presentó con mayor frecuencia fue el T4 en 11 casos (31,4 %), seguido por los T3 con 8 (22,9 %) y T2 y T1 en 4 pacientes cada uno (11,4 %), en 5 pacientes, el T no fue clasificable.

El tratamiento de la lesión primaria consistió

en resección local en 14 pacientes, ampliación de márgenes en 11 y amputación en 7; en 2 pacientes no se realizó ningún tipo de resección quirúrgica: un primario no identificado y un plastrón inguinal irresecable. Los márgenes de resección fueron catalogados como satisfactorios en 14 pacientes (43,8 %), no satisfactorios en 17 (53,2 %) y no fue especificado en uno de los 32 pacientes que se sometieron a cirugía. De los 29 pacientes con diagnóstico de melanoma infiltrante en quienes se realizó resección del primario, en 25 (86,2 %) se incluyó la fascia en la pieza operatoria, en un paciente esto no fue así, y en los 3 restantes, no fue reportado.

Se realizaron 23 linfadenectomías regionales, 12 terapéuticas y 11 electivas. En 11 pacientes no se efectuó el procedimiento, de los cuales, en 4 pacientes no había indicación debido a presentar tumores con más de 4 mm, o bien, con un milímetro o menos de profundidad de invasión; otros 4 pacientes se les realizó la identificación del ganglio centinela, en los 2 pacientes restantes, la disección ganglionar no fue realizada a pesar tener indicación, el último paciente fue considerado como irresecable. La identificación del ganglio centinela se realizó en 7 pacientes, en tres de los cuales, se completó seguidamente la linfadenectomía, en uno de estos pacientes el corte congelado y el definitivo resultaron negativos, sin embargo, la inmunohistoquímica resultó positiva para enfermedad metastásica.

Al analizar el estado de los ganglios linfáticos, de los 34 pacientes estudiados 17 (50 %) correspondieron al estadio N0, 3 pacientes correspondieron al estadio N1, 1 paciente correspondió al N2 y los restantes 13 pacientes (38,2 %) fueron N3.

Treinta pacientes (88,3 %), no tenían enfermedad metastásica al diagnóstico, de los 4 restantes, 2 tenían enfermedad ganglionar no regional (M1a) y, 2 pacientes con metástasis no pulmonares (M1c). No hubo pacientes con

metástasis únicamente pulmonares (M1b). El estadio IIIC fue el más frecuente en nuestra serie (32,4 %), seguido por el IIa (14,7 %); en 2 pacientes el estadio no pudo ser precisado

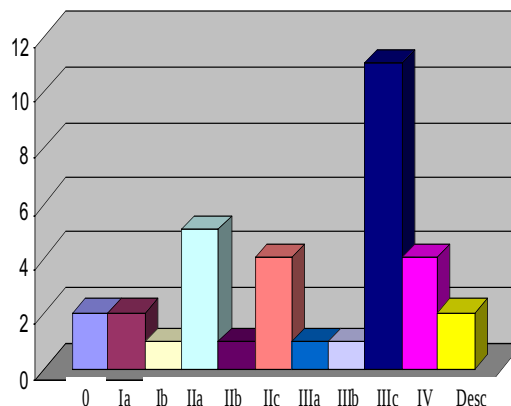


Figura 1. Clasificación por estadios de la enfermedad.

(Figura 1).

El tratamiento adyuvante fue indicado en 20 pacientes (66 %), la mitad de los cuales (10 pacientes), recibieron el tratamiento en forma adecuada. De los 10 pacientes restantes, en 3 fue cumplido solo parcialmente, bien por intolerancia, bien por razones de índole económica, 7 pacientes no recibieron adyuvancia a pesar de haber sido indicada. Trece pacientes no ameritaron tratamiento adyuvante.

La mediana de seguimiento fue de 15 meses, con rango de 2 a 79 meses, en este lapso, 22 pacientes se mantienen libres de enfermedad, hubo 8 recaídas (24 %): 1 local, 5 regionales y 2 a distancia. Se evidenció persistencia de la enfermedad en 3 pacientes. Diez pacientes (30 %) murieron por enfermedad, y uno falleció debido a un adenocarcinoma metacrónico de páncreas, para un total de 11 muertes. Uno de los pacientes de la muestra es portador de 3 primarios: pene (1980), laringe (1996) y melanoma (2000), encontrándose actualmente

libre de enfermedad de todos ellos.

Al analizar los factores que influenciaron en la evolución de estos pacientes, se encuentran: la presencia de metástasis, tanto a distancia como ganglionares, fueron los mayores predictores de evolución negativa ($P = 0,0001$ y $P = 0,0284$, respectivamente), para sobrevida libre de enfermedad y para sobrevida global ($P = 0,0002$ y $P = 0,0481$ respectivamente). De igual forma la profundidad de invasión de la lesión tiene un papel de importancia como predictor de la evolución negativa, tanto para la sobrevida libre de enfermedad como para la sobrevida global ($P = 0,0119$ y $P = 0,0088$, respectivamente). Al comparar los estadios TNM 0, I y II versus III y versus IV, igualmente se evidenció una fuerte significancia estadística ($P = 0,0009$). La presencia de satelitosis y la superficie de la lesión también fueron determinantes, tanto en sobrevida global, como libre de enfermedad. Las metástasis en tránsito y los pacientes cuyo diagnóstico fue realizado dentro de la Institución, tuvieron distinta sobrevida libre de enfermedad, más no hubo diferencias en la sobrevida global, mientras que el subtipo histológico tuvo influencia únicamente en la sobrevida global. El sexo femenino evidenció una tendencia hacia el mejor pronóstico ($P = 0,0595$). El tipo de biopsia, la ubicación de la lesión, la ulceración, el tamaño de los márgenes y el tiempo de evolución no fueron determinantes en la evolución de estos pacientes. (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

En agosto de 2001 ⁽⁴⁾, fue publicada la versión final de la AJCC para la estadificación del melanoma cutáneo, esta fue presentada en la reunión de la ASCO en mayo de 2002 e incluida en la sexta edición del manual para la estadificación del cáncer ⁽³⁾, y debe comenzar a utilizarse en todos los casos diagnosticados a partir del primero de enero del año 2003. Los

Cuadro 1. Análisis Univariante (Kaplan-Maier)

	SLE	SG
Sexo	0,0595	0,0812
Tipo biopsia	0,8197	0,1123
Diagnóstico	0,0461	0,0527
Ubicación	0,5663	0,8735
Tiempo evolución	0,5200	0,7080
Superficie	0,0430	0,0450
Satelitosis	0,0312	0,0479
Tránsito	0,0579	0,2045
Ganglios	0,0284	0,0481
Metástasis	0,0001	0,0002
Subtipo	0,1401	0,0362
Ulceración	0,8344	0,4527
Tratamiento	0,4222	0,2873
Margen	0,2786	0,0668
Satisfactorio	0,4796	0,8281
Estadio N	0,0102	0,0345
Estadio M	0,0001	0,0002
Estadio T	0,0119	0,0088
Estadio TNM	0,0001	0,0009

18.

cambios en la nueva clasificación incluyen: a. El grosor y ulceración de la lesión, como principales determinantes de la categoría T; el nivel de invasión, es decir la clasificación de Clark, no es utilizado a excepción de los melanomas T1 y los puntos de corte son establecidos en 1, 2 y 4 milímetros. b. En la categoría N es utilizado el número ganglios metastásicos en vez de su tamaño y, la diferenciación entre metástasis clínicamente ocultas o microscópicas y clínicamente aparentes o macroscópicas. c. El sitio de las metástasis a distancia y la presencia de lactato deshidrogenasa elevada, son utilizadas en la categoría M. d. Todos los pacientes con enfermedad en etapas I, II y III son ascendidos de estadio cuando la lesión se encuentra ulcerada. e. Las lesiones satélites y las metástasis en tránsito son reunidas en una entidad única, la etapa III-C. y, f. La

diferenciación entre las etapas clínicas y patológicas, que toman en cuenta la información obtenida mediante el mapeo linfático intraoperatorio y la resección del ganglio centinela.

La población que reúne el IOLR, bien sea por las características demográficas de la población venezolana o por tratarse de un centro de referencia nacional, es, en su mayoría, casos avanzados, los cuales constituyeron más del 50 % de la muestra, con 17 pacientes en etapas III y IV, igualmente 17 de nuestros pacientes tenían 3 o más milímetros de profundidad de invasión, siendo comparable, con la anterior publicación de nuestro centro donde Hollebecq y col. (5), presentaron 54 % de melanomas Clark III y IV y 49 % de metástasis ganglionares o a distancia, a diferencia de la numéricamente impresionante serie de Balch y col. (4), donde 14 914 de sus 17 600 pacientes (84,7 %) se encontraban en estadios I y II.

En la literatura internacional se menciona consistentemente a la profundidad de invasión, el estado ganglionar y la presencia de metástasis a distancia, como los principales factores implicados en el comportamiento de la enfermedad (6-11), la presencia de ulceración, el número de ganglios linfáticos positivos y su determinación micro o macroscópica han sido incluidos recientemente como factores de importancia (7,9-13). La edad, sexo, localización anatómica de la lesión, subtipo histológico, índice mitótico y la infiltración linfocitaria no son influyentes en todos los estudios (6,7,9,11,12,14,15).

En la serie presentada, la presencia de enfermedad metastásica fue el factor más influyente en la evolución de los pacientes, donde los 4 pacientes con esta característica fallecieron por enfermedad. El estado ganglionar tanto al comparar positividad contra negatividad como al hacerlo con N0 versus N1 y N2 versus N3 fueron estadísticamente significativos. La profundidad de invasión al comparar T0, T1 y T2 contra T3 y T4 fue significativo y altamente significativo, $P <$

0,0119 y $P < 0,0088$ en lo referente a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, respectivamente. La presencia de satelitis fue determinante en el comportamiento de la enfermedad, sin embargo las metástasis en tránsito no tuvieron influencia en este, demostrando solo una tendencia ($P = 0,0575$), en lo referente a sobrevida libre de enfermedad, a diferencia de las publicaciones internacionales (16). El sexo femenino tuvo una tendencia ($P = 0,0595$ y $P = 0,0812$), al mejor pronóstico, al determinar probabilidades de recaída y estado actual de los pacientes al igual que la serie de Kittler y col. (17) y, a diferencia de Gamel y col. (14) y Masback y col. (15).

El subtipo histológico tuvo influencia sólo en la sobrevida global, mas no en la sobrevida libre de enfermedad, únicamente la serie de Zettersen y col. (12), hace mención a este factor en los análisis univariados. En nuestro estudio no se encontró diferencias en la sobrevida cuando se correlacionó con la ulceración de la lesión ($P = 0,83$ y $P = 0,45$), a pesar que hubo 7 muertes en los 18 pacientes con lesiones ulceradas (39 %) y, solo 2 en los 13 pacientes cuyas lesiones no presentaban ulceración (15 %), a diferencia de la gran mayoría de la literatura internacional (4,10), esto pudiera ser debido a lo pequeño de nuestra serie o las características de nuestra población, en contraposición a esto, se encontró diferencias cuando se tomó en cuenta la superficie de la lesión, esto debe ser tomado con cautela y esperar futuros estudios, ya que, este factor prácticamente no es mencionado en las demás series. El tipo de biopsia para realizar el diagnóstico, es decir incisional o escisional, la ubicación de la lesión, el tipo de resección quirúrgica, el tamaño de los márgenes de resección y el tiempo de evolución, no tuvieron influencia en la sobrevida, como en la mayoría de los demás estudios.

Recientemente se han estado reestructurando las estadificaciones de los distintos tipos de patología maligna, esto debido a avances en los

métodos diagnóstico, particularmente el ganglio centinela y la inmunohistoquímica, a veces, a expensas de la simplicidad, pero en búsqueda de información más precisa que permita unificar factores pronóstico y esquemas terapéuticos. En el caso particular del melanoma cutáneo, la nueva clasificación es fácilmente aplicable a todos los pacientes y, debe convertirse en el estándar a partir de enero de 2003, para poder comparar resultados a nivel internacional, los

estadios TNM, determinados fundamentalmente por la profundidad de invasión de la lesión, el estado ganglionar y la presencia de metástasis a distancia, son los principales factores pronóstico; la ulceración de la lesión y el número de ganglios linfáticos comprometidos por tumor, son secundariamente importantes, aun cuando la ulceración no demostró significancia estadística en nuestro estudio. La superficie de la lesión debe esperar confirmación por estudios más numerosos para probar su importancia.

REFERENCIAS

1. Anuario de Estadística y Epidemiología del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 1999.
2. Pan American Health Organization, Special Program for Health Analysis Technical Information System: Regional Mortality Database 2001 en <http://www.paho.org>.
3. AJCC Cancer Staging Manual. 6ª edición. 2002.
4. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3635-3648. Review
5. Hollebecq AM, Pérez JR. Melanoma cutáneo. Estudio retrospectivo de 10 años (1981-1991). *Rev Venez Oncol*. 1994;6(3):121-132.
6. Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, Brady MS, Coit DG. Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(7):637-645.
7. Ilmonen S, Asko-Seljavaara S, Kariniemi AL, Jeskanen L, Pyrhonen S, Muhonen T. Prognosis of primary melanoma. *Scand J Surg*. 2002;91(2):166-171.
8. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-term survival in 2 505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Ann Surg*. 2002;235(6):879-887.
9. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): Validation in a cohort of 1 284 patients. *Eur J Cancer*. 2002;38(4):511-516.
10. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622-3634.
11. 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(2):151-156.
12. Zettersten E, Sagebiel RW, Miller JR 3rd, Tallapureddy S, Leong SP, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (>4 mm). *Cancer*. 2002;94(4):1049-1056.
13. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ann Surg Oncol*. 2001;8(9 Suppl):38-40.
14. Gamel JW, George SL, Edwards MJ, Seigler HF. The long-term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer*. 2002;95(6):1286-1293.
15. Masback A, Olsson H, Westerdahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: A population-based study and review. *Melanoma Res*. 2001;11(5):435-445.
16. Schuchter, LM. Review of the 2001 AJCC staging system for cutaneous malignant melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2001;3(4):332-337.
17. Kittler H, Weitzdorfer R, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Compliance with follow-up and prognosis among patients with thin melanomas. *Eur J Cancer*. 2001;37(12):1504-1509.