

Fenómeno de regresión como factor pronóstico en melanoma

Regression as a prognostic factor in melanoma

Premio Aarón Kaminsky 2014

Julia Fernández,¹ María Laura Marchese,² María Clara de Diego,³ Javier Anaya,⁴ Osvaldo Stringa⁵ y Raúl Valdez⁶

RESUMEN

Antecedentes. La regresión histológica se encuentra en un 10 a un 35% de los melanomas cutáneos. Su valor como factor pronóstico de la enfermedad es aún controvertido.

Objetivo. Evaluar si la presencia de regresión en el melanoma muestra algún impacto en el compromiso ganglionar.

Diseño. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Método. Se revisaron las historias clínicas de nuestro hospital de pacientes con diagnóstico de melanoma que fueron sometidos a biopsia del ganglio centinela (BGC) entre mayo de 2000 y marzo de 2014. Éstos fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de regresión y se analizó el estado del ganglio centinela en cada grupo. El método estadístico utilizado fue el test de chi cuadrado.

Resultados. De 108 pacientes con BGC, 19 (18%) informaron regresión presente y 89 (82%) regresión ausente. Del grupo que presentó regresión, en 5 pacientes la BGC resultó positiva (26%). En el grupo sin regresión, 21 pacientes presentaron BGC positiva (24%). En el análisis estadístico no se encontró asociación entre la presencia de regresión y la positividad del ganglio centinela ($p = 0,80$).

Conclusiones. En nuestra muestra la presencia de regresión no influyó en el resultado del estudio de ganglio centinela. Se requieren estudios de mayor tamaño muestral para sacar conclusiones acerca de esta relación (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (6): 384-390).

Palabras clave:

melanoma, regresión, ganglio centinela.

¹ Médica residente de Dermatología

² Jefa de Residentes de Dermatología

³ Médica dermatóloga. Médica de planta

⁴ Médico patólogo

⁵ Médico dermatólogo. Subjefe del Servicio de Dermatología

⁶ Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Dermatología

Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Dermatología, Pilar, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Julia Fernández. julferna@cas.austral.edu.ar

ABSTRACT

Background. Histologic regression is present in about 10 to 35% of cutaneous melanomas. The prognostic significance is controversial.

Objective. To evaluate whether the presence of regression in cutaneous melanoma has an impact on the sentinel lymph node status.

Study design. Observational, descriptive, retrospective study

Methods. We analyzed the medical history of patients with melanoma diagnosis that underwent sentinel lymph node biopsy from May 2000 to March 2014.

These were divided into two groups based on the presence or absence of histologic regression, and sentinel lymph node status was evaluated in each group. Chi square test was performed as a statistical analysis.

Results. We evaluated a total of 108 patients, regression was present in 19 (18%). Among the patients with regression, sentinel lymph node was positive in 5 (26%). On the other hand, the group of patients without regression presented a positive lymph node in 21 cases (24%). We did not find a significant association between the presence of regression and the positivity of the sentinel lymph node ($p = 0.80$).

Conclusions. In our sample, the presence of regression did not have an impact upon sentinel lymph node status. Studies with larger sample sizes are needed to draw conclusions about the relationship (*Dermatol. Argent., 2014, 20 (6): 384-390*).

Keywords:

melanoma, regression, sentinel lymph node.

Fecha de recepción: 21/01/2015 | **Fecha de aprobación:** 24/02/2015

Introducción

La regresión en el melanoma cutáneo se define como la desaparición parcial o total del tumor sin tratamiento alguno. Debido a la pérdida de la pigmentación, clínicamente se evidencia con una coloración gris-azulada o blanquecina. Se encuentra en un 10-35%¹ de los melanomas primarios; es más frecuente en el melanoma fino y más raro en el melanoma nodular² (foto 1).

Está asociada con distintos grados de cambios estromales e inflamación. A nivel histológico generalmente se evidencia con un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, edema en la dermis, fibrosis y melanófagos³ (foto 2). Este fenómeno se interpreta como una respuesta inmune mediada por células T, en donde se inhibe la angiogénesis y se genera apoptosis de las células tumorales.⁴

La influencia de la regresión en el pronóstico del melanoma ha sido tema de controversia por décadas.

Clásicamente se la ha considerado un factor de mal pronóstico. La interpretación de la regresión más aceptada

en la actualidad se basa en el fundamento de que este fenómeno podría enmascarar el real espesor de Breslow.⁵ Es importante destacar que el espesor de Breslow continúa siendo el principal predictor para medir la agresividad local del tumor, y configura uno de los tres factores, junto con la ulceración y el índice mitótico, que se utilizan para estadificar en la última clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁶ Al subestimar el Breslow, el tumor se estadificaría de forma incorrecta y esto podría conducir a la toma de decisiones inapropiadas en cuanto a la solicitud de estudios de diagnóstico y plan terapéutico.

Por este motivo en muchas de las guías de práctica clínica de melanoma la presencia de regresión en la anatomía patológica puede influir en la decisión de realizar estudio o biopsia de ganglio centinela (BGC) en los melanomas finos.⁷

Incluso en nuestra guía creada por la Unidad de Melanoma del hospital, la presencia de regresión es un criterio obligatorio para realizar dicho estudio.



FOTO 1. Hallazgos clínicos de la regresión. Muslo derecho. Melanoma maligno. Se observan áreas eritematosas y grisáceas que abarcan más del 50% de la lesión, correspondiente al fenómeno de regresión.

Sin embargo, se ha planteado otra corriente que propone la regresión como un factor protector o de buen pronóstico. Si la regresión es el resultado de una respuesta inmunológica del huésped, se asume que el tumor fue reconocido como extraño y el organismo intentaría destruirlo.^{4,8,9,19}

Se ha visto que la regresión se presenta más frecuentemente en melanomas finos.^{2,9-11} Si bien este hecho sugiere la presencia de regresión en los melanomas de mejor pronóstico, el fenómeno podría deberse, como mencionamos anteriormente, a que la regresión ha subestimado el espesor tumoral por desaparición de su componente profundo.

Todas estas hipótesis discordantes nos han llevado a plantearnos qué factor pronóstico real tiene la presencia del fenómeno de regresión en el melanoma cutáneo. Si éste es protector, de riesgo o como tercera posibilidad si directamente no influiría en el curso de la enfermedad. En caso de comprobarse un peor pronóstico, nos preguntamos si la regresión no debería incluirse en los protocolos como indicación de BGC en las guías de melanoma. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar si la presencia de regresión en melanoma tuvo algún impacto en el compromiso ganglionar regional a través de la BGC, considerado el principal factor pronóstico de la enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, a través de la revisión de las historias clínicas de nuestro hospital (sistema PECTRA 2000) de pacientes con diagnóstico de melanoma (de acuerdo con el código 172, que corresponde al diagnóstico de melanoma en la

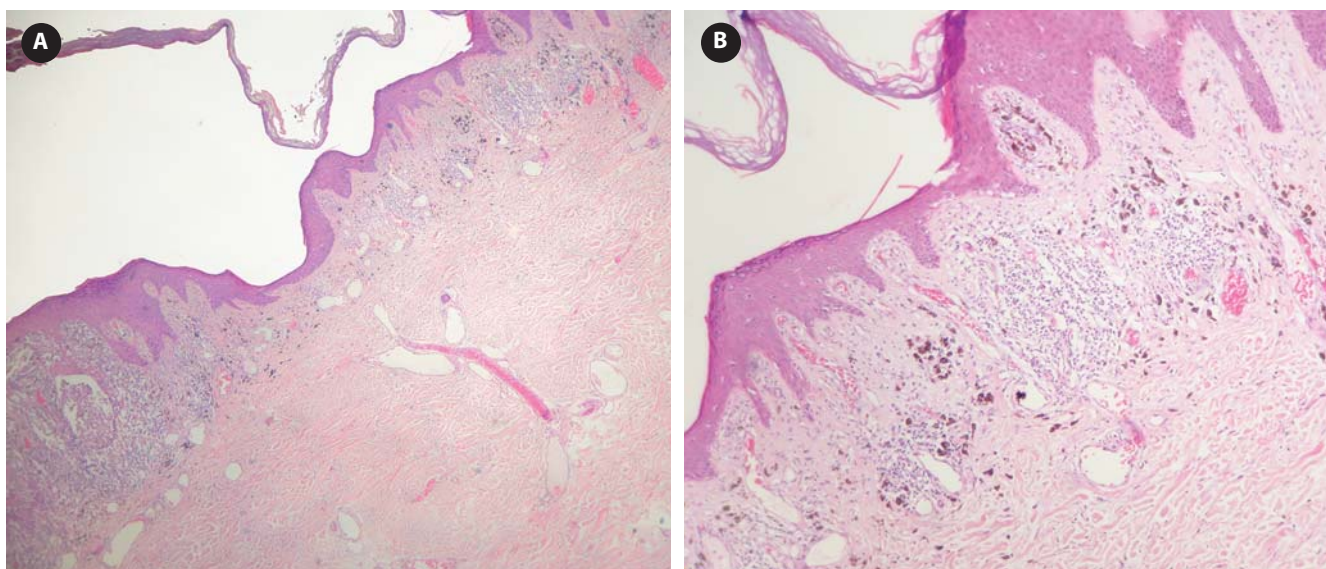


FOTO 2. Hallazgos histopatológicos de la regresión. **A.** En la mitad izquierda del preparado se observan nidos neoplásicos de melanoma que comprometen la dermis y en la mitad derecha zona de regresión (HyE, 40x).

B. Se observa en dermis papilar fibrosis, infiltrados linfocitarios, melanófagos y vasos prominentes. No se visualizan nidos neoplásicos (HyE, 100x).

guía ICD-9 que utilizamos en nuestro hospital) desde mayo de 2000 hasta marzo de 2014. Se excluyeron los melanomas mucosos, melanomas metastáticos de tumor primario desconocido y aquellas historias clínicas en donde no se constató el dato de regresión (ya sea presente o ausente) en el informe histopatológico de la biopsia (incisional o escisional) o de la pieza quirúrgica del melanoma cutáneo primario. El estudio no presentó restricción de edad, e incluyó únicamente a los pacientes a los que se les realizó la BGC por cumplir alguno de los criterios pautados en la guía de práctica clínica de melanoma de nuestro hospital: espesor de Breslow > 0,75 mm, Clark > III, presencia de ulceración, presencia de regresión, índice de Breslow no confiable (por haberse realizado una biopsia por afeitado) e índice mitótico ≥ 1 mitosis/mm². Éstos fueron divididos en dos grupos: en los que se observó regresión en la anatomía patológica y aquellos sin regresión.

Se analizó el pronóstico de la enfermedad en cada grupo a través del resultado de la BGC. Además, se evaluaron en cada grupo otras variables de la muestra como sexo, edad, localización del melanoma primario y espesor de Breslow. El método estadístico utilizado fue la prueba de chi cuadrado.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética de nuestro hospital (Comité Institucional de Evaluación –CIE–).

Resultados

Se reclutaron 559 pacientes con melanoma, de éstos se descartaron 306 casos debido a que no constaba el dato de regresión en los informes histopatológicos. De los 253 restantes sólo 108 pacientes se incluyeron en el estudio, ya que fueron sometidos a la BGC por cumplir al menos un criterio de los pautados en nuestra guía de práctica clínica de melanoma. La edad promedio de los pacientes fue de 53 años (6-85 años) y el grupo estaba constituido por 49 (45%) mujeres y 59 (55%) hombres.

Del total de los pacientes incluidos, 19 (18%) informaron regresión presente y 89 (82%) regresión ausente. Del grupo que presentó regresión, en 5 pacientes la BGC resultó positiva (26%) y en 14 fue negativa (74%). En el grupo con regresión ausente, 21 pacientes (24%) presentaron BGC positiva y 68 (76%) negativa. En el análisis estadístico no se encontró asociación entre la presencia de regresión y el estado del ganglio centinela ($p = 0,80$) (figuras 1 y 2).

De forma secundaria se analizó el espesor de Breslow en nuestra muestra. En 102 pacientes se halló este dato. Cuando los melanomas fueron divididos en melanomas finos (Breslow ≤ 1 mm) y melanomas gruesos (Breslow > 1 mm), la regresión estuvo presente en el 22% (9/41) de los melanomas finos y en el 13% (8/61) de los melanomas gruesos.

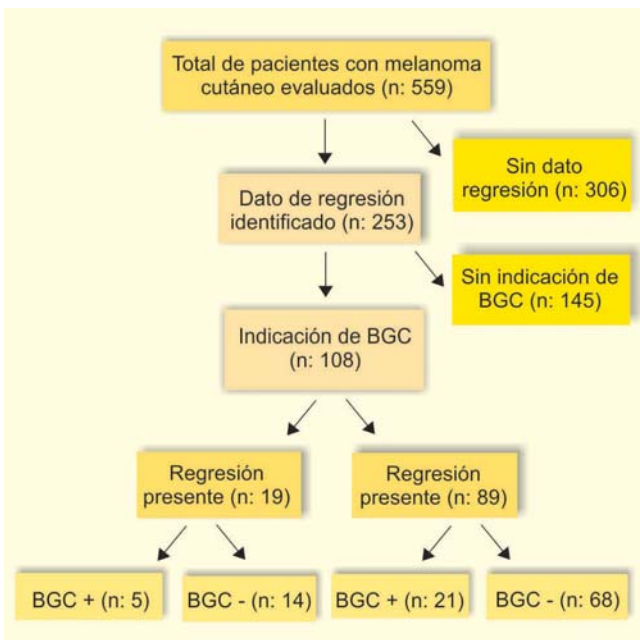


FIGURA 1. Selección de pacientes para el estudio y división por grupos.

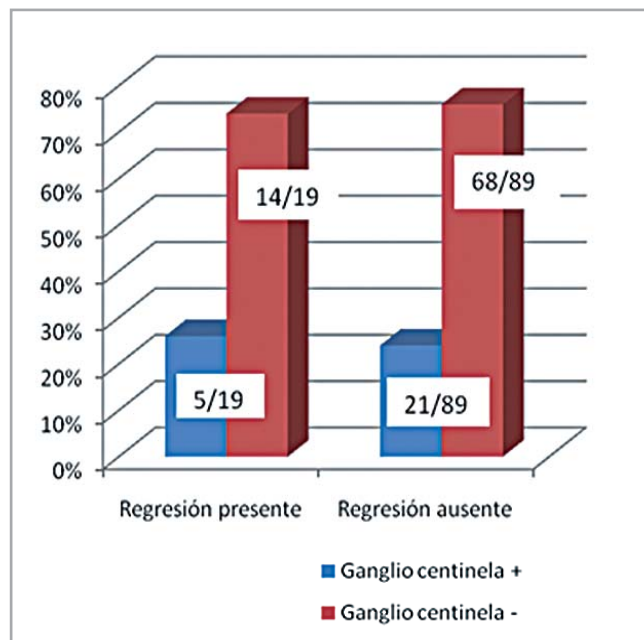


FIGURA 2. Correlación entre la regresión y el estado del ganglio centinela.

A pesar de observarse un leve predominio de regresión en los melanomas más delgados, no resultó un dato estadísticamente significativo ($p = 0,2404$).

De forma aleatoria y de acuerdo con la experiencia de otros autores,^{2,10,22} se decidió correr el punto de corte y estratificar a los pacientes en dos grupos según el espesor de Breslow con un punto de corte de 2 mm (Breslow ≤ 2 mm vs. > 2 mm). Se observó regresión en el 21% (15/71) del primer grupo y en el 6% (2/31) del segundo. Esta diferencia sí fue estadísticamente significativa a expensas de los tumores de menor Breslow ($p = 0,049$) (figura 3, tabla 1).

Por otro lado analizamos si el fenómeno de regresión se asociaba a otras características del paciente y del melanoma.

En cuanto al sexo, el grupo con regresión estaba constituido por 42 mujeres (47%) y 47 hombres (53%), mientras que el grupo sin regresión por 7 mujeres (37%) y 12 hombres (63%). No se encontró una asociación entre la regresión y el sexo ($p = 0,41$) (tabla 1).

La edad fue homogénea en ambos grupos, con un promedio de 52 años en el grupo sin regresión y de 53 años en los pacientes con regresión, con una mediana para cada uno de 52 y 46 años, respectivamente.

Se dividieron los pacientes de acuerdo con la localización del melanoma primario, agrupándolos en axiales (cabeza, cuello, tronco) y periféricos (extremidades). El grupo de pacientes sin regresión estaba constituido por 55 (62,5%) melanomas axiales y 33 (37,5%) periféricos. El grupo con

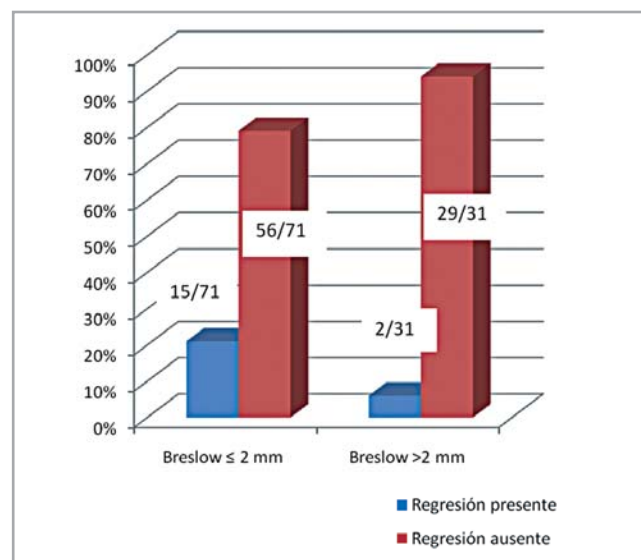


FIGURA 3. Correlación entre la regresión y el índice de Breslow (≤ 2 mm vs. > 2 mm).

regresión, por su parte, presentaba 11 (58%) tumores axiales y 8 (42%) periféricos. La diferencia entre ambos no fue significativa ($p = 0,70$) (tabla 1).

Comentarios

La regresión es un elemento histológico de gran valor en el melanoma cutáneo.⁷ Su importancia radica, como mencionamos previamente, en su tendencia a subestimar el espesor de Breslow real.

TABLA 1. Características de los pacientes con melanomas agrupados según la presencia o ausencia de regresión				
		Regresión presente n 19	Regresión ausente n 89	P valor (chi cuadrado)
Sexo	Mujeres	7 (37%)	42 (47%)	0,4108
	Hombres	12 (63%)	47 (53%)	
Edad*		52 años	53 años	
Localización	Axial	11 (58%)	56 (63%)	0,7093
	Periférica	8 (42%)	33 (37%)	
Breslow	≤ 1 mm	9 (53%)	32 (38%)	0,2404
	> 1 mm	8 (47%)	53 (62%)	
Breslow	≤ 2 mm	15 (88%)	56 (66%)	0,0494
	> 2 mm	2 (12%)	29 (34%)	

*Los valores corresponden al cálculo de la media.

Los trabajos iniciales¹²⁻¹⁴ estudiaron la asociación entre la regresión histológica, el potencial metastásico y la supervivencia. Los autores evaluaban posibles factores pronósticos en melanomas finos, en general considerados así en dichos trabajos por tener un espesor de Breslow menor a 0,76 mm. En la mayoría de los estudios se encontró una asociación significativa entre la presencia de regresión y la incidencia de metástasis en el seguimiento del paciente.¹²⁻¹⁴ Uno de los trabajos más significativos fue el de Slingluff *et al.*, en el cual se revisó una serie de 681 melanomas finos. Ellos observaron en el grupo de melanomas metastásicos un 40% de regresión frente a un 17% en los melanomas no metastásicos.¹⁴ Otros estudios similares también hallaron que los melanomas finos con regresión tenían una supervivencia global menor al grupo sin regresión.¹⁵ Desde entonces se adjudicó un rol de mal pronóstico a la regresión, especialmente en el melanoma delgado.

Existen varios mecanismos propuestos que justificarían un desfavorable pronóstico de la regresión en el melanoma. Una de las hipótesis sostiene que el tumor podría haber metastatizado antes de presentar regresión de sus células.¹² Incluso se ha postulado que la presencia de metástasis ganglionar regional sería el factor que gatillaría un mecanismo de retroalimentación con la consiguiente producción de linfocitos activados contra las células tumorales, lo que desencadenaría el fenómeno de apoptosis.¹⁶ Por lo tanto, la presencia de regresión sería consecuencia directa de la diseminación ganglionar de la enfermedad. Por último, se ha demostrado que los melanomas con regresión presentan mayor vascularización, lo que facilitaría la diseminación de la enfermedad a otros órganos.¹⁷

A partir de la utilización de la BGC en el abordaje del paciente con melanoma cutáneo, se incorporó una herramienta de gran utilidad para evaluar el estadio de la enfermedad. A través de este examen complementario es posible detectar el compromiso ganglionar subclínico, considerado uno de los principales factores pronósticos para la predicción de la supervivencia en melanoma.¹⁸ Se han realizado múltiples estudios que evaluaron la asociación entre regresión y el compromiso del ganglio centinela con resultados variables. Sorpresivamente, y contrariamente a lo descrito en las investigaciones anteriores, sólo un trabajo demostró el impacto negativo de la regresión en el estado del ganglio centinela. Oláh *et al.*, sobre 134 melanomas de 2 mm o menos de espesor de Breslow, encontraron un riesgo superior de metástasis en el ganglio centinela en el grupo con regresión (64%), en comparación con aquellos sin regresión (15%).⁵ La conclusión del trabajo fue que la presencia de regresión en

melanomas finos debe ser indicación independiente para realizar BGC.

Otros autores, en cambio, en estudios de similares diseños observaron un aparente factor protector de la regresión. En éstos se obtuvo una menor tasa de metástasis ganglionares en el grupo de melanomas con regresión en comparación con aquellos sin regresión al realizar la BGC.^{8,10,19} Sin embargo, los críticos de esta corriente aseguran que la diferencia en la frecuencia de metástasis hallada entre ambos grupos estaría condicionada exclusivamente por el espesor de Breslow y no por la regresión. Esto se debe a que los melanomas del grupo con regresión tienen un menor Breslow, ya que la indicación en estos pacientes para realizar la BGC estaría dada sólo por la presencia de regresión. El menor Breslow que tienen los melanomas del primer grupo actuaría como el principal factor pronóstico, como es bien conocido, y no la regresión.³ Uno de los estudios más grandes, realizado por Morris *et al.*, incluyó 1.349 melanomas. Ellos encontraron una mayor proporción de ganglios centinela positivos en melanomas sin regresión, y esta diferencia se mantuvo aun luego de estratificar el Breslow. Con el segundo análisis los autores descartaron la influencia del Breslow en los resultados y demostraron el papel protector de la regresión.¹⁰

Un tercer grupo de trabajos, con el mismo lineamiento de investigación, no pudo demostrar intervención alguna de la regresión en el pronóstico del melanoma.^{2,20,21} Entre éstos, Burton *et al.*, sobre un total de 2.220 pacientes con melanoma, encontraron que la presencia de regresión no se asoció al estado del ganglio centinela y tampoco a la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global.²¹

Todos estos trabajos mencionados realizados hasta el momento muestran resultados discordantes. En nuestra experiencia a través del presente trabajo, la presencia de regresión en el melanoma cutáneo no influyó en el estado del ganglio centinela. Los datos obtenidos hasta la fecha continúan siendo controvertidos, y se necesitarían estudios de mayor tamaño muestral para efectuar una recomendación certera en la toma de decisiones.

El melanoma fino se postula como el escenario más frecuente donde se presenta la regresión.^{2,9-11} Es difícil evaluar la relación entre regresión y pronóstico en este grupo, ya que no hay consenso acerca de la necesidad de realizar BGC en melanomas finos con regresión.^{8,18} La mayoría de los estudios evalúa únicamente melanomas de más de 1 mm de Breslow, que son aquellos con indicación certera de ganglio centinela. En estos trabajos existe una limitación seria, ya que dejan afuera melanomas de menor Breslow que presentan regresión, y sus resultados podrían estar sesgados.

En nuestro estudio no pudimos demostrar que la regresión se presente con mayor frecuencia en melanomas finos (índice de Breslow ≤ 1). Sin embargo, al correr el punto de corte a un índice de Breslow de 2 mm, la regresión resultó más prevalente en el grupo de melanomas más finos. Esto concuerda con observaciones previas.

La regresión se describe en la bibliografía como extremadamente rara en jóvenes, por lo que afecta principalmente a adultos y ancianos.^{3,21} También se ha encontrado predominio de hombres en los melanomas que presentan regresión.^{10,21} En nuestro trabajo no se observaron diferencias significativas en cuanto al promedio de edad ni al sexo al comparar los grupos con regresión y sin regresión. En cuanto a la localización del melanoma primario, algunos autores hallaron mayor proporción de regresión en melanomas que se localizaban en el tronco.^{9,10,19,21,22} En un trabajo reciente, Botella Estrada *et ál.* encontraron que los melanomas axiales eran más propensos a desarrollar regresión.² Por el contrario, en nuestra población no hubo asociación entre la presencia de regresión y la localización del tumor primario.

Nuestro estudio es el primero en la Argentina con valor estadístico que investiga el papel de la regresión en el pronóstico del melanoma cutáneo. Sin embargo, se deberían realizar estudios con mayor cantidad de pacientes para sacar conclusiones más sólidas. Como conclusión, el papel de la regresión en el pronóstico del melanoma es aún motivo de discusión.

Los trabajos publicados hasta el momento presentan resultados dispares, con la imposibilidad de unificar conclusiones. En nuestro trabajo el fenómeno de regresión no influyó en el resultado del ganglio centinela.

Bibliografía

- Blessing K., McLaren K.M. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance, *Histopathology*, 1992, 20: 315-322.
- Botella Estrada R., Traves V., Requena C., Guillen-Barona C. *et ál.* Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status, *JAMA Dermatol.*, 2014, 150: 828-835.
- Requena C., Botella Estrada R., Traves V., Nagore E. *et ál.* Problems in defining melanoma regression and prognostic implication, *Actas Dermosifiliogr.*, 2009, 100: 759-766.
- Tefany F.J., Barnetson R.S., Halliday G.M., McCarthy S.W. *et ál.* Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma, *J. Invest. Dermatol.*, 1991, 97: 197-202.
- Oláh J., Gyulai R., Korom I., Varga E. *et ál.* Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas, *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149: 662-663.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F. *et ál.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification, *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27: 6199-6206.
- Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Melanoma Cutáneo (en línea), <http://www.sad.org.ar/publicaciones/23/consensos>. Consulta: 18 de octubre de 2014.
- Kaur C., Thomas R.J., Desai N., Green M.A. *et ál.* The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status, *J. Clin. Pathol.*, 2008, 61: 297-300.
- Lizskay G., Orosz Z., Péley G., Csuka O. *et ál.* Relation ship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma, *Melanoma Res.*, 2005, 15: 509-513.
- Morris K.T., Busam K.J., Bero S., Patel A. *et ál.* Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy, *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15: 316-322.
- Brogelli L., Reali U.M., Moretti S., Urso C. The prognostic significance of histologic regression in cutaneous melanoma, *Melanoma Res.*, 1992, 2: 87-91.
- Gromet M.A., Epstein W.L., Blois M.S. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential, *Cancer*, 1978, 42: 2282-2292.
- Guitart J., Lowe L., Piepkorn M., Prieto V.G. *et ál.* Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases, *Arch. Dermatol.*, 2002, 138: 603-608.
- Slingluff C.L. Jr, Vollmer R.T., Reintgen D.S., Seigler H.F. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk, *Ann. Surg.*, 1988, 208: 150-161.
- Clark W.H. Jr, Elder D.E., Guerry D., Braitman L.E. *et ál.* Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81: 1893-1904.
- Shaw H.M., McCarthy S.W., McCarthy W.H., Thompson J.F. *et ál.* Thin regressing malignant melanoma: significance of concurrent regional lymph node metastases, *Histopathology*, 1989, 15: 257-265.
- Barnhill R.L., Levy A. Regressing thin cutaneous malignant melanomas (< or = 1.0 mm) are associated with angiogenesis, *Am. J. Pathol.*, 1993, 143: 99-104.
- Gershenwald J.E., Thompson W., Mansfield P.F., Lee J.E. *et ál.* Multi institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients, *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17: 976-983.
- Ribero S., Osella-Abate S., Sanlorenzo M., Savoia P. *et ál.* Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in stage I-II AJCC patients, *Br. J. Dermatol.*, 2013, 169: 1240-1245.
- Leiter U., Buettner P.G., Eigentler T.K., Garbe C. *et ál.* Prognostic factors of thin melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society, *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22: 3660-3667.
- Burton A.L., Gilbert J., Farmer R.W., Stromberg A.J. *et ál.* Regression does not predict nodal metastasis or survival in patients with cutaneous melanoma, *Am. Surg.*, 2011, 77: 1009-1013.
- Socrier Y., Lauwers-Cances V., Lamant L., Garrido I *et ál.* Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162: 830-834.