

Chirurgia w leczeniu czerniaków

Sławomir Trepka¹, Piotr Rutkowski², Zbigniew I. Nowecki², Janusz Słusznik¹

Chirurgia stanowi najważniejszy element postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na czerniaki. Najlepsze wyniki otrzymuje się przy prawidłowym leczeniu ogniska pierwotnego oraz przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. W ostatnich czterech dekadach przeprowadzono badania z losowym doбором chorych, które doprowadziły do osiągnięcia konsensusu odnośnie zakresu leczenia operacyjnego. Za wszystkimi tymi badaniami, bez względu na instytucje, które je prowadziły, stało założenie znalezienia najbardziej oszczędzającego postępowania chirurgicznego, dającego gwarancję takich samych wyników, co postępowanie bardziej okaleczające. Stanowiło to podstawę planowania badań zmierzających do określenia prawidłowego marginesu wycięcia ogniska pierwotnego. Technika węzła wartowniczego została obecnie przyjęta przez większość ośrodków jako standard, dlatego dokonała się swoista rewolucja w wytycznych dotyczących postępowania z regionalnymi węzłami chłonnymi w czerniakach skóry. Postawa „czekaj i obserwuj” została zastąpiona przez bardziej selektywne, choć inwazyjne, postępowanie, mające na celu uzyskanie dokładnych informacji odnośnie stanu regionalnych węzłów chłonnych. Technika biopsji węzła wartowniczego stanowi praktyczne wykorzystanie większości naukowych metod chirurgicznych: jest maksymalnie zachowawcza (w porównaniu do elektywnego wycięcia węzłów chłonnych), jest precyzyjna i wyrafinowana, i stanowi niezbędny etap, poprzedzający tak radykalną operację, jak radykalna uzupełniająca limfadenektomia.

Nie przeprowadzono badań prospektywnych oceniających rolę i miejsce chirurgii w leczeniu chorych z przerzutami odległymi oraz postaci pozaskórnymi czerniaków.

Surgical aspects of melanoma therapy

Surgery is still the most important treatment modality to guarantee the highest survival ratio of melanoma patients. The adequacy of the surgical approach is a crucial aspect in face of the initial clinical appearances of the disease. Best results are obtained with the correct treatment of primary melanomas and lymph node metastases. To reach a general consensus on the surgical indications in terms of extension and timing, a large number of randomized trials have been conducted in the last 3-4 decades. The rationale behind these trials, even if proposed by different institutions on different continents, has been to find the most conservative surgical approach able to guarantee the same results as those achieved with more aggressive treatment. This lay behind the design of trials designed to determine the correct excision margin around primary melanomas in the most important studies. A similar approach has been followed in the preparation of several trials dedicated to the definition of the importance of performing immediate dissection of the locoregional nodes in view of the absence of clinical evidence of metastases. Ever since the sentinel node technique has become the standard treatment in a majority of institutions, the guidelines for the treatment of locoregional nodes have undergone a kind of revolution. In fact the policy of “wait and see” introduced by the aforementioned trials has been overridden by a more specific and selective even if a more invasive approach to obtain precise information regarding the status of clinically non-invaded locoregional nodes. The sentinel node biopsy technique makes use of a majority of scientific surgical tools, is the most conservative (when compared to elective node dissection), extremely precise and sophisticated and provides crucial data necessary to make decisions regarding the necessity to perform radical surgery, i.e. therapeutic node dissection. Radical lymph node dissection is recommended in case of confirmed regional lymph node metastases. However still little is known of the role of surgery in the treatment of patients with distant metastases and with extracutaneous melanoma.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, chirurgia, węzły chłonne

Key words: melanoma, cutaneous, surgery, lymph nodes

¹ Dział Chirurgii Onkologicznej

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

² Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Wstęp

Nowotwory złośliwe są jednym z głównych problemów zdrowotnych w krajach rozwiniętych. W ostatnich latach zachorowalność na czerniaki gwałtownie wzrosła, szczególnie w odniesieniu do rasy kaukaskiej. Czerniaki są przyczyną większości zgonów wśród chorych na nowotwory skóry [1, 2].

Leczenie chirurgiczne pozostaje główną metodą terapii czerniaków. Tylko wczesne rozpoznanie w powiązaniu z odpowiednim zabiegiem chirurgicznym daje obecnie szanse na wyleczenie chorych na ten nowotwór.

Zakres zabiegu chirurgicznego zależy od stopnia zaawansowania czerniaka, a głównym celem leczenia chirurgicznego jest zapewnienie miejscowej i regionalnej kontroli nowotworu, bez znaczących zaburzeń czynnościowych i estetycznych.

Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących chirurgicznego leczenia chorych na czerniaki.

Leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego

Odpowiednie leczenie ogniska pierwotnego pozwala na osiągnięcie skutecznej miejscowej kontroli i może zapewnić trwałe wyleczenie chorych bez przerzutów. Istnieją dwa główne czynniki, które należy wziąć pod uwagę w związku z leczeniem chirurgicznym ogniska pierwotnego: odpowiednio wykonana biopsja wycinająca i radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka (tzn. wycięcie blizny po biopsji wycinającej) [3-6]. Z drugiej strony chirurgiczny zabieg powinien być dobrany do indywidualnej sytuacji klinicznej.

Biopsja wycinająca

Prawidłowo wykonana biopsja wycinająca ma kluczowe znaczenie w leczeniu czerniaków, ponieważ potwierdza rozpoznanie i wytycza sposób dalszego postępowania terapeutycznego. Preferowanym rodzajem biopsji podejrzanej zmiany skórnej jest biopsja wycinająca (z pewnymi wyjątkami, patrz poniżej). Kliniczne podejrzenie czerniaka może zostać powzięte po szczegółowym badaniu całej skóry, w oparciu o dobrze znane objawy kliniczne, zawarte np. w zasadach systemu ABCD/E lub Glasgow [7, 8]. W zmianach wczesnych (nie spełniających ww. kryteriów) trafność rozpoznań klinicznych może być znacząco poprawiona przy zastosowaniu nieinwazyjnej metody, jaką jest dermatoskopia [9, 10]. Dermatoskopia pozwala na zwiększenie czułości rozpoznań o 28%.

Główne cele biopsji wycinającej ogniska pierwotnego to potwierdzenie rozpoznania czerniaka w badaniu patologicznym, z pełnym jego mikrostopniowaniem (pT).

Te informacje pozwalają na określenie podstawowych czynników rokowniczych i decydują o wyborze metody dalszego leczenia [11].

Raport patologiczny, opracowany w oparciu o wyciętą i zbadaną całą zmianę, powinien składać się z dwóch części: makroskopowego opisu przesłanego materiału,

a w części szczegółowej (badanie mikroskopowe) powinien zawierać przynajmniej ocenę grubości nacieku wyrażoną w mm (Breslow), obecności lub braku owrzodzenia na powierzchni zmiany, głębokości naciekania warstw skóry właściwej i tkanki podskórnej (według Clarka) oraz ocenę wskaźnika mitotycznego, marginesów chirurgicznych (w mm/cm) i obecności ognisk satelitarnych. Inne cechy, które powinny zostać uwzględnione w wyniku badania patologicznego to także: stopień regresji, obecność nacieku limfocytarnego, typ naciekania, inwazja naczyń chłonnych, neurotropizm, podtyp histologiczny.

Biopsja wycinająca wykonywana jest w warunkach ambulatoryjnych, w znieczuleniu miejscowym nasiękowym. Wokół ogniska pierwotnego zmiany skórnej podejrzanej o czerniaka należy wykonać cięcie eliptyczne, z makroskopowym marginesem od 1 do 3 mm otaczającej skóry i z kilkoma milimetrami tkanki podskórnej (nawet do połowy warstwy tkanki podskórnej), nie można wyciąć powięzi. Według doświadczenia autorów u 90-95% chorych z podejrzeniem czerniaków skóry możliwe jest wykonanie tego zabiegu w warunkach ambulatoryjnych.

W przypadku rozległych zmian, trudnych do usunięcia w znieczuleniu miejscowym z uwagi na lokalizację lub rozmiar (np. czerniak z plamy soczewicowatej, czerniak podpaźnokciowy), dopuszczalne jest zastosowanie biopsji nacinającej. Takie postępowanie pozwala na uzyskanie tylko weryfikacji histopatologicznej, potwierdzającej czerniaka, przed dalszym leczeniem radykalnym. Nie można uzyskać na podstawie tego badania wiarygodnych wyników oceny ogniska pierwotnego (pT).

Obecnie uważa się, że wykonanie biopsji nacinającej nie zwiększa ryzyka powstania przerzutów ani nie pogarsza rokowania, jeśli odpowiednie leczenie chirurgiczne zostanie przeprowadzone w ciągu 4-6 tygodni po tej biopsji [12].

Biopsja ścinająca lub łyżeczkowa nie powinna być stosowana w przypadku zmian skórnych podejrzanych o czerniaka, ponieważ techniki te ograniczają wartość pozyskanych do badania próbek. Planując wykonanie biopsji wycinającej należy pamiętać, że nie powinna ona utrudniać wykonania ewentualnej biopsji węzła wartowniczego (przesunięcie płata, cięcie w osi poprzecznej kończyny), jeśli pacjent może być kandydatem do takiego postępowania w przyszłości.

Radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego

Celem radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego jest całkowite usunięcie wszystkich komórek czerniaka ogniska pierwotnego w celu zabezpieczenia chorego przed wznową miejscową, a w przypadkach bez przerzutów – jego wyleczenie.

Planowany zakres radykalnego wycięcia opiera się o hipotezę, że zakres i częstość nawrotów miejscowych można przewidzieć na podstawie histopatologicznej charakterystyki ogniska pierwotnego, a za najważniejsze czynniki rokownicze uważa się: grubość nacieku i obecność owrzodzenia.

Zakres leczenia chirurgicznego w pierwotnych czerniakach stanowił przedmiot dyskusji naukowych w ciągu ostatnich lat. Zakres głębokości wycięcia nigdy nie był badany w prospektywnych badaniach klinicznych. Przeprowadzono natomiast kilka kontrolowanych, prospektywnych badań klinicznych dotyczących oceny marginesów resekcji. Wyniki tych badań pozwoliły na ustanowienie rekomendacji dotyczących radykalnego leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego [13-15]. Obecnie jest wyjątkowa sytuacja, ponieważ można zastosować standardy leczenia chirurgicznego pierwotnych czerniaków, oparte na aktualnych dowodach naukowych.

Aż do lat 70., do standardów leczenia chirurgicznego należało uzyskanie marginesów radykalnego wycięcia od 3 cm do ponad 5 cm. Gromadzone przez ostatnie trzy dekady dane z kontrolowanych badań klinicznych ograniczyły marginesy wycięcia pierwotnego czerniaka do wartości od 1 do 2 cm. Badania te pokazały, że węższe marginesy wycięcia nie mają ujemnego wpływu na przeżycia chorych i częstość występowania przerzutów. Analizy całkowitego przeżycia w badaniach z losowym doбором chorych wykazują takie same rokowanie dla czerniaków po radykalnym wycięciu z wąskimi i szerokimi marginesami. Założenie dla wykonywania szerszych marginesów wycięcia opierało się na obserwacji, że ryzyko wznów miejscowych korelowało ze zwiększoną grubością czerniaka. Jednak stwierdzono, że większość przypadków wznów miejscowych czerniaka [16-18] wykazywała raczej histologiczne cechy przerzutowania, niż była spowodowana niecałkowitym lub „nieodpowiednim” wycięciem ogniska pierwotnego. Oznacza to, że proces powstawania wznów miejscowych jest w większości poza możliwościami kontroli chirurga, ponieważ wiąże się z biologiczną agresywnością pierwotnego guza nowotworowego (co zależy głównie od grubości nacieku czerniaka i obecności owrzodzenia), manifestującą się jako rozsiew komórek czerniaka drogą naczyń chłonnych. Obecność ognisk mikros-

telitarnych sugeruje agresywność biologiczną czerniaka i koreluje z niekorzystnym rokowaniem, analogicznie, jak w przypadku chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [19-22] i dlatego szersze marginesy chirurgicznej resekcji z pewnością nie poprawią wyników leczenia w tej grupie pacjentów. Z drugiej strony wiadomo, że nieodpowiednie marginesy mogą zwiększyć ryzyko wznów miejscowych i regionalnych. Może to mieć wpływ na zmniejszenie przeżyć całkowitych. Współczesna taktyka postępowania, oparta o przeprowadzone w ciągu ostatnich trzech dekad badania kliniczne, polega na znalezieniu najbardziej oszczędzających metod chirurgicznych, dających takie same dobre wyniki, jak bardziej rozległe zabiegi.

W sześciu prospektywnych badaniach klinicznych z losowym doбором chorych (Tab. I) oceniano wpływ szerokości marginesów wycięcia (ustalanych ze względu na grubość pierwotnej zmiany) na przeżycia chorych i powstanie wznowy czerniaków [23-35]. Żadne badanie klinicznie nie wykazało pogorszenia przeżyć chorych przy zastosowaniu węższego, w porównaniu do szerokiego, marginesu radykalnego wycięcia dla czerniaków o każdej grubości.

Wnioski, które wynikały z wszystkich badań, były podobne – wycięcie czerniaków z węższymi marginesami chirurgicznymi zapewnia trwałą kontrolę choroby, podobną do obserwowanej w przypadkach bardziej rozległych operacji.

Trzy badania dotyczyły chorych z czerniakami nie grubszymi niż 2 mm: French Cooperative Group Trial [23, 24], Swedish Melanoma Group Study [25, 26] i World Health Organization (WHO) Melanoma Program Trial No 10 [27, 28]. Badania French Cooperative Group na grupie ponad 300 chorych i Scandinavian Trial obejmujące prawie 1000 pacjentów potwierdziły, że w czerniakach o grubości nie większej niż 2 mm, ostateczny 2-centymetrowy margines wycięcia jest równie

Tab. I. Badania kliniczne dotyczące chirurgicznych marginesów radykalnego wycięcia w pierwotnym ognisku czerniaka skóry

Badanie kliniczne	Liczba chorych	Grubość pierwotnego czerniaka (Breslow) mm	Marginesy (cm)	Przeżycia całkowite (lata)	Wyniki (różnice statystyczne dla przeżyć całkowitych)
French Cooperative Group Trial [23, 24]	336	≤ 2	2 cm vs 5 cm	87% vs 86% (10-letnie)	ns
Swedish Melanoma Group Study [25, 26]	989	≤ 2	2 cm vs 5 cm	90% vs 93% (5-letnie)	ns
WHO Melanoma Group Trial No 10 [27, 28]	612	≤ 2	1 cm vs 3 cm	87% vs 87% (10-letnie)	ns
Intergroup Melanoma Surgical Trial [31-33]	486	1-4	2 cm vs 4 cm	80% vs 82% (6-letnie)	ns
UK Melanoma Study Group & BAPS [34]	900	≥ 2	1 cm vs 3 cm	nie podano, ale generalnie podobne, gdyż iloraz hazardu dla zgonów był podobny w obu grupach (5-letni)	ns
Swedish Melanoma Trial Group [35]	1000	> 2	2 cm vs 4 cm	nie opublikowano ostatecznych wyników, ale wstępne wyniki wskazują na brak różnic (5-letnie)	ns

n.s. nieistotne statystycznie

bezpieczny, jak tradycyjnie stosowany margines o szerokości 5 cm. W badaniu francuskim 10-letni okres przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego wynosił 85% dla grupy z 2-centymetrowym marginesem i 83% dla grupy z marginesem 5-centymetrowym. Nie stwierdzono także różnicy w 10-letnim całkowitym przeżyciu (odpowiednio 87% vs 86%).

Długotrwałe obserwacje chorych w badaniu szwedzkim również nie wykazały znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do przeżyć wolnych od wznowy miejscowej i przeżyć całkowitych. Z kolei w badaniu WHO Melanoma Program Trial 10 porównywano marginesy przynajmniej 3-cm z 1-cm (dla których prawie zawsze pierwotne zamknięcie rany jest możliwe) dla czerniaków skóry nie grubszych niż 2 mm. Badanie to nie wykazało żadnych różnic dla przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu choroby pomiędzy obiema grupami, co pozwoliło ostatecznie ustalić zalecane marginesy radykalnego wycięcia jako 1 cm dla pierwotnego czerniaka o grubości ≤ 2 mm (pT1, pT2). W tym badaniu u żadnego chorego z pierwotnym czerniakiem o grubości ≤ 1 mm nie rozwinęła się wznowa miejscowa po radykalnym wycięciu z marginesem tylko 1-cm.

W odniesieniu do czerniaków o pośredniej grubości (1-4 mm) 486 dobranych losowo chorych w badaniu Intergroup Melanoma Surgical Trial [31-33] przydzielono do grupy z 2-cm vs 4-cm marginesami ostatecznego wycięcia. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami z wąskim i szerokim wycięciem pod względem wznów miejscowych (odpowiednio 2,1% vs 2,6%) i przeżyć całkowitych (odpowiednio 79% vs 81%). W grupie chorych z 2-cm marginesem przeszczep skóry był konieczny tylko u 11% chorych, w porównaniu z 46% przypadków w grupie z 4-cm marginesem ($p < 0,001$).

Zalecenia dla grupy chorych na czerniaka skóry o grubości powyżej 4 mm mogą opierać się o jedno badanie nierandomizowane i dwa badania z losowym doborem chorych. Pierwsze z nich, przeprowadzone przez Heaton i wsp. [36], było nierandomizowane i wykazało brak wpływu marginesów wycięcia szerszych niż 2 cm na powstanie wznów miejscowych, przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych u pacjentów mających czerniaki o grubości > 4 mm.

W prospektywnym badaniu z losowym doborem chorych, przeprowadzonym przez United Kingdom Melanoma Study Group British Association of Plastic Surgeons [34], 900 pacjentów z pierwotnymi czerniakami o grubości przynajmniej 2 mm było przydzielonych do grupy o wąskim marginesie radykalnego wycięcia – 1 cm lub do grupy o szerokim marginesie wycięcia – 3 cm. Całkowite przeżycie było podobne w obu grupach, chociaż nieznacznie więcej wznów miejscowych odnotowano w grupie z wąskim marginesem (iloraz hazardu wznowy miejscowej dla marginesu 1 cm wyniósł 1,26; $p = 0,05$). Innym problemem jest to, że dwie trzecie chorych z grupy o marginesie wycięcia 3 cm było operowanych w znieczuleniu ogólnym, w porównaniu z jedną trzecią w grupie z marginesem wycięcia 1 cm ($p < 0,001$). To badanie potwierdza również hipotezę, że wznowy związane są

z biologiczną agresywnością czerniaka, ponieważ długość całkowitego przeżycia po wznowie miejscowo-regionalnej była niższa w grupie z 3-cm marginesem wycięcia niż w grupie z 1-cm marginesem wycięcia: odpowiednio, 18,5 miesięcy i 27,9 miesięcy. Wznovy miejscowo-regionalne w tym badaniu były częstsze w grupie o marginesie 1-cm niż w grupie 3-cm, dlatego autorzy zalecili zastosowanie marginesów radykalnego wycięcia szerszego niż 1 cm dla czerniaków o grubości powyżej 2 mm. Wyniki tego badania były statystycznie istotne tylko wtedy, kiedy wznowy miejscowe i nawroty w regionalnych węzłach chłonnych oceniano łącznie.

Na możliwość ujednoczenia rekomendacji odnośnie szerokości radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego dla chorych na czerniaki o grubości większej niż 2 mm wskazuje najbardziej aktualne badanie: Scandinavian-Baltic Trial. W badaniu wzięło udział 936 chorych na pierwotne czerniaki skóry o grubości powyżej 2,0 mm (pT3, pT4), dobranych losowo do wycięcia czerniaków z ostatecznym marginesem 2 cm lub 4 cm. Wstępne wyniki (wyniki końcowe dotychczas nieopublikowane), zaprezentowane podczas 6th World Congress on Melanoma [35], wskazują na brak różnic w leczeniu pomiędzy dwoma analizowanymi grupami.

Biorąc pod uwagę wszystkie analizowane powyżej badania uzasadniony wydaje się wniosek, że 2-cm margines radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego jest właściwy dla wszystkich czerniaków o grubości powyżej 2 mm. Natomiast dla czerniaków o grubości nie większej niż 1 mm margines wycięcia 1 cm jest wystarczający. Dane dla inwazyjnych czerniaków o grubości od 1 mm do 2 mm nie są rozstrzygające, ponieważ badania porównujące 1-cm i 2-cm marginesy radykalnego wycięcia nie zostały wykonane. Autorzy niniejszego opracowania nie mają informacji o tym, żeby takie badanie było gdziekolwiek planowane.

Tab. II. Polskie wielospecjalistyczne zalecenia odnośnie ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości wg Breslowa [37]

Grubość czerniaka (wg Breslowa)	Zalecany margines kliniczny ostatecznego wycięcia
<i>in situ</i>	0,5 cm
$\leq 2,0$ mm	1 cm
$> 2,0$ mm	2 cm

W wielu narodowych wytycznych ustalono, że 1 cm margines radykalnego wycięcia może być stosowany u chorych w czerniakach o grubości większej niż 1 mm (poparte wynikami badania WHO), szczególnie w regionach anatomicznych ograniczeń, związanych z oczekiwanymi dysfunkcjami czynnościowymi i deformacjami kosmetycznymi (np. twarz, dystalne części kończyn) [37]. Węższe marginesy wycięcia czerniaków umożliwiają pierwotne zamknięcie rany, w większości przypadków zmniejszając

szają potrzebę wykonywania przeszczepów skóry oraz redukują koszty leczenia pacjentów, a ponadto, umożliwiają uzyskanie lepszych czynnościowo i estetycznie wyników, dając jednocześnie identyczne wyniki leczenia, jak w przypadku szerszych wycięć miejscowych.

Istnieje kilka podgrup pacjentów, dla których zalecenia dotyczące wykonywania radykalnych wycięć z zalecanymi marginesami oparte są tylko na opinii ekspertów. Marginesy mogą być również modyfikowane w zależności od indywidualnych warunków anatomicznych lub kosmetycznych.

W grupie pacjentów chorych na czerniaki *in situ* zalecany jest tylko 5-mm margines radykalnego wycięcia. Jednak istnieją pewne dane, że w niektórych sytuacjach także szersze marginesy mogą być uzasadnione [38, 39].

Rozważa się także inne niż grubość i owrzodzenie cechy ogniska pierwotnego, które powinny być brane pod uwagę przy decyzji o wyborze szerokości marginesów wycięcia czerniaków.

Uważa się, że czerniaki desmoplastyczne mają tendencję do nawrotów miejscowych i dlatego zaleca się zastosowanie szerokich marginesów ich wycięcia. Badania Sydney Melanoma Unit tego nie potwierdzają [40]. Cechy regresji pierwotnego ogniska czerniaka nie zostały ustalone jako wiarygodny czynnik rokowniczy i dlatego nie powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o wyborze marginesów radykalnego wycięcia.

Problem głębokości definitywnego wycięcia ogniska pierwotnego nigdy nie był przedmiotem randomizowanych i prospektywnych badań. Sugeruje się, że głębokość radykalnego wycięcia powinna wynosić przynajmniej 1 cm, chociaż w niektórych anatomicznych lokalizacjach, z cienką tkanką podskórną, takie postępowanie mogłoby wymagać wycięcia części mięśnia. Dlatego lepiej jest rozważyć głębokość wycięcia czerniaka w odniesieniu do naturalnej bariery anatomicznej, jaką jest położona poniżej powięź. W oparciu o ograniczoną liczbę badań retrospektywnych wydaje się jednak, że wycięcie lub zachowanie powięzi nie ma wpływu na rokowanie [41-43].

Z technicznego punktu widzenia w radykalnym leczeniu czerniaka można wyróżnić dwa główne elementy: definitywne marginesy wycięcia i rekonstrukcję powstałego ubytku. Należy pamiętać, że w większości przypadków radykalne leczenie chirurgiczne czerniaka pierwotnego polega na wycięciu blizny po biopsji wycinającej do marginesu ustalonego na podstawie grubości guza pierwotnego. Dyskutowane powyżej marginesy definitywnego wycięcia powinny być mierzone we wszystkich kierunkach od linii blizny. Linia cięcia powinna przebiegać w kierunku spływu chłonnego i być zbliżona do długiej osi kończyny, co obniża ryzyko obwodowego obrzęku chłonnego (szczególnie w przypadku następowego wycięcia węzłów pachwinowych). Prawidłowe zszycie rany zwykle wymaga, aby dłuższa oś eliptycznego nacięcia była przynajmniej 3 razy dłuższa niż oś krótsza (stosunek szerokości do długości = 1:3). Margines wycięcia w głąb dotyczy także fragmentu podskórnej tkanki tłuszczowej, ale rutynowo nie obejmuje leżącej pod nią powięzi. Większość ran po wycięciu z 1-2 cm marginesem może

być zamknięta szwem pierwotnym. Niekiedy planowo preparujemy brzegi rany, zmniejszając napięcie na jej brzegach i umożliwiając ich zbliżenie. Natomiast w przypadku, kiedy rany nie można zamknąć szwem pierwotnym, stosujemy bardziej złożone techniki rekonstrukcji: przeszczepy skóry oraz zastosowanie lokalnych i odległych płatów. Wolne przeszczepy skóry zalecane są, jeżeli istnieje większe ryzyko nawrotów miejscowych (przerzuty *in-transit*), ponieważ pooperacyjna kontrola miejsca wycięcia jest wówczas łatwiejsza. Przeszczep powinien pochodzić z innego miejsca, potencjalnie niezagrożonego obecnością przerzutów *in-transit* (np. przeciwległe udo). Przeszczep pełnej grubości skóry jest powszechnie stosowany w obrębie twarzy i rąk dla uzyskania lepszych wyników estetycznych, i może być pobrany zza ucha, z okolicy nadobojczykowej lub z okolicy poddawanej otwartej biopsji węzła wartowniczego. Rola mikrograficznego zabiegu Mohs'a jest kontrowersyjna i generalnie nie jest rekomendowana przy leczeniu czerniaka. Wynika to z faktu, że margines wycięcia zmian stosowany w chirurgii Mohs'a jest węższy niż zalecany w przypadku zmian z dużym ryzykiem nawrotów. Mimo, że chirurgia mikrograficzna nie jest metodą, którą rutynowo stosuje się w leczeniu czerniaków, są jednak kliniczne sytuacje, kiedy zastosowanie tej metody wydaje się korzystne, np. w czerniakach zlokalizowanych w miejscach, gdzie standardowe marginesy są niemożliwe do uzyskania, takich jak: powieki, nos czy uszy.

W celu poprawy wyników chirurgicznego leczenia czerniaków w lokalizacji kończynowej zaproponowano stosowanie profilaktycznej perfuzji izolowanej (*Isolated Limb Perfusion* – ILP) kończyny z użyciem melfalanu. Mimo, że pierwsze retrospektywne badania wykazały lepsze wyniki leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, to wyniki dużego, prospektywnego, badania z losowym doбором chorych u 832 ocenianych pacjentów nie wykazały żadnego wpływu profilaktycznej ILP na czas wystąpienia przerzutów lub całkowite przeżycie i sugerowały jedynie poprawę kontroli lokoregionalnej [44-46]. Procedura ta jest kosztowna i towarzyszy jej znaczna ilość powikłań, dlatego profilaktyczna ILP nie może być rekomendowana jako leczenie uzupełniające po chirurgicznym wycięciu czerniaka o wysokim ryzyku.

Leczenie pierwotnego czerniaka w szczególnych lokalizacjach

Czerniaki występujące w szczególnych miejscach anatomicznych wymagają zindywidualizowanego podejścia chirurgicznego i stanowią większe wyzwanie dla klinicysty. Ponadto miejsca te (np. głowa i szyja, stopy, ręce, powierzchnia błony śluzowej) nie były uwzględniane w badaniach klinicznych oceniających marginesy radykalnego wycięcia zmiany pierwotnej.

Czerniaki błon śluzowych

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą (mniej niż 3% wszystkich czer-

niaków [47, 48]), o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%;) okolicach odbytu (około 20%) [49-52]. Najrzadsze są pierwotne czerniaki wywodzące się z dróg moczowych i żołądka/jelit. Wczesne wykrycie tych nowotworów jest trudne ze względu na ich anatomiczną lokalizację.

Rozpoznanie musi opierać się na pełnej grubości biopsji podejrzanego ogniska, z wyjątkiem małych zmian odpowiednich dla biopsji wycinającej. Biopsja wycinkowa powinna zawierać reprezentatywną próbkę z granicy zmiany, aby pomóc patologowi w rozróżnieniu pierwotnego czerniaka śluzówki od przerzutu. Badania w grupie chorych na czerniaki śluzówki są konieczne, ponieważ mniej niż 20% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie przyjętą zasadą postępowania terapeutycznego jest próba wycięcia pierwotnej zmiany (niezmienione marginesy), po której stosowana jest pooperacyjna radioterapia, w przypadku stwierdzenia mikro- lub makroskopijnych pozostałości czerniaka oraz zajęcia węzłów chłonnych.

Czerniaki błon śluzowych głowy i szyi zajmują głównie jamę nosową i ustną. Pierwotnym sposobem leczenia czerniaka śluzówki jest szerokie wycięcie, chociaż 5-letnie przeżycia całkowite pozostają w granicach 13-22% [53-56]. Chociaż wiele czerniaków błon śluzowych leczonych jest jedynie chirurgicznie, uzupełniająca radioterapia lub chemioterapia jest tu częściej stosowana niż w skórnych lokalizacjach czerniaka [57].

Wśród czerniaków kobiecych narządów płciowych najczęściej występuje czerniak sromu [58-63]. Podobnie do innych czerniaków błon śluzowych zmiany te wykazują wysoką zdolność do tworzenia wznów miejscowych i odległych przerzutów (drogą naczyń krwionośnych i chłonnych). Kilka badań, obejmujących ponad 350 przypadków, sugerowało, że radykalne wycięcie sromu (z lub bez limfadenektomii udowo-pachwinowej) nie poprawia przeżycia (zarówno całkowitego, jak i przeżycia bezobjawowego), w porównaniu z bardziej ograniczoną resekcją (szerokie wycięcie lub częściowe wycięcie sromu z odpowiednimi marginesami) [64-68]. Radykalne wycięcie sromu, w przeciwieństwie do szerokiego wycięcia miejscowego, związane jest z dużą liczbą powikłań, takie jak obrzęk limfatyczny i unikanie stosunków seksualnych po zabiegu w większości przypadków, jak również rozęście rany, przepuklinę pęcherza moczowego, przepuklinę odbytu, niemożność utrzymania moczu, zwężenie pochwy i dyspareunię (bolesne współżycie płciowe). W konsekwencji udowodniono, że zastosowanie szerokiego wycięcia miejscowego jest równie skuteczne jak usunięcie sromu. Szerokość marginesów wycięcia w czerniakach sromu jest rzadko określana w centymetrach, dlatego jest to czynnik, którego nie można poddać analizie statystycznej. W większości opisywanych przypadków czerniaka prącia dokonywano jego amputacji [69].

W czerniakach narządów płciowych należy rozważyć wykonanie biopsji węzła wartowniczego.

Większość czerniaków okolicy odbytniczej powstaje poniżej linii grzebieniastej i podobnie jak w innych czerniakach śluzówki lokalizacja ta powoduje, iż jest on rozpoznawany w zaawansowanych stadiach [70-75]. Śmiertelność chorych na ten typ czerniaków jest wysoka, dlatego większość badań sugeruje, że rozległe zabiegi mają niewielki wpływ na przeżycie chorego. Nie stwierdzono znaczących różnic w przeżyciach bezobjawowych i całkowitych pomiędzy chorymi poddanymi amputacji brzuszno-kroczonej i chorymi, u których wykonano miejscowe wycięcie zmiany [76-78]. Chirurgia oszczędzająca obejmuje miejscowe wycięcie czerniaka z lub/bez wycięcia pachwinowych węzłów chłonnych. Niektóre ośrodki zamiast wycięcia miejscowego stosują miejscowe zniszczenie guza przy pomocy kriochirurgii lub elektrokoagulacji.

Procedurą z wyboru jest szerokie radykalne wycięcie czerniaka (ultrasonografia może być pomocna w określeniu zakresu wycięcia), należy jednak unikać wykonania trwałej kolostomii. Amputacja brzuszno-kroczoza powinna być stosowana tylko w przypadku dużych pierwotnych guzów, niemożliwych do leczenia przy zastosowaniu wycięcia miejscowego oraz wznów miejscowych z udokumentowanymi przerzutami odległymi.

Czerniak podpaznokciowy

Czerniak podpaznokciowy ręki i stopy stanowi mniej niż 1% czerniaków skóry [79]. Jednym z głównych problemów jest opóźnione rozpoznanie, przyczyniające się do występowania bardzo zaawansowanych przypadków. Tradycyjne zalecenia obejmują amputacje zajętego palca [80, 81]. Ostatnie badania sugerują wykonanie tylko dystalnych amputacji, z zachowaniem funkcji. Takie postępowanie nie ma wpływu na przeżycia i częstość nawrotów [82]. Palce, poza kciukiem, wymagają amputacji w stawie międzypaliczkowym dalszym. Palce stóp (poza paluchem) można amputować w stawie śródstopno-paliczkowym, ponieważ taki poziom amputacji wywołuje jedynie nieznaczną dysfunkcję czynnościową.

W jednym z badań, w celu zminimalizowania kalectwa, zaproponowano wykonanie ograniczonego wycięcia miejscowego czerniaka z rekonstrukcją płatem skórnym [83].

Czerniaki twarzy i owłosionej skóry głowy

W przypadku czerniaków skóry twarzy, mimo braku odpowiednich prospektywnych badań klinicznych, akceptowane są wąskie marginesy (1 cm lub mniej) radykalnego wycięcia. Zalecenie to wynika ze specyficznych warunków anatomicznych (np. powieki, nos, usta), co może wiązać się z upośledzeniem funkcji z uwagi na obecność blizny pooperacyjnej [84, 85]. Czerniak ucha leczony jest poprzez klinowe wycięcie lub częściową amputację małżowiny usznej [86].

Najbardziej powszechnym typem czerniaka na twarzy u starszych pacjentów jest czerniak powstający w plamie soczewicowatej (LMM) [87]. Z uwagi na

względnie duży rozmiar LMM, bardzo ważne jest określenie marginesów (poprzez ocenę wzrokową, dermatoskopię lub iluminację pod lampą Wooda). Dostępne opcje chirurgiczne dla leczenia LMM obejmują: proste wycięcie i chirurgię mikrograficzną według Mohsa [88-90]. Ostatnio przeprowadzone badania retrospektywne na 117 przypadkach LM i LMM, leczonych przy użyciu techniki kontrolowanego marginesu wycięcia, wykazały, że średni całkowity margines chirurgiczny wymagany dla wycięć LMM wynosił 10,3 mm [91]. Alternatywną opcją terapeutyczną, oferującą dobre wyniki kosmetyczne, dla starszych pacjentów jest radioterapia. Schematy napromieniania w kilku frakcjach z zastosowaniem marginesów 7-10 mm okazały się skutecznym leczeniem, z odsetkiem nawrotów około 7% [92-95].

Czerniaki gałki ocznej

Czerniaki gałki ocznej najczęściej rozwijają się w błonie naczyniowej oka. Stanowią one najczęstsze pierwotne wewnątrzgałkowe nowotwory u dorosłych i drugi co do częstotności typ pierwotnego czerniaka. Patogeneza, histologia, naturalna historia i wzorzec przerzutowania (przerzuty drogą krwionośną głównie do wątroby) czerniaka gałki ocznej są całkowicie odmienne od czerniaka skóry lub błony śluzowej. Czerniak błony naczyniowej nie ma naturalnych barier dla głębokiej inwazji, co wynika z braku warstwy podstawnej błony naczyniowej oka. Jest on klasyfikowany jako guz powstający z naczyńki, ciała rzęskowego lub tęczówki oka. W przeciwieństwie do skórnych odpowiedników rozpoznanie czerniaka jagodówki opiera się głównie na technikach nieinwazyjnych (oftalmoskopia, angiografia fluorescencyjna, ultrasonografia), a nie na biopsji.

W przeszłości wyluszczenie gałki ocznej było leczeniem z wyboru, jakkolwiek ostatnie postępy w terapii umożliwiają w wielu przypadkach zachowanie oka i resztkowego widzenia, bez upośledzenia kontroli miejscowej nowotworu. Opublikowane badania, oceniające skuteczność przedoperacyjnej radioterapii przed wyluszczeniem gałki ocznej, sugerują niewielkie, ale statystycznie istotne różnice na korzyść radioterapii uzupełniającej (odpowiednio, 5-letnie przeżycie całkowite 62% vs 57% [96, 97], 15-letnie przeżycie całkowite 63,7% vs 51,0% [98]). Takie postępowanie opiera się na teoretycznych

przesłankach zmniejszenia przez zastosowanie radioterapii możliwości wznów miejscowych i rozsiewu krwionośnego. Alternatywą dla wyluszczenia gałki ocznej są przede wszystkim różne rodzaje radioterapii (naświetlanie zewnętrzną wiązką protonów lub jonów helu, brachyterapia), miejscowa przetwardówkowa lub przezsiatkówkowa resekcja guza, fototerapia laserowa i termoterapia przezręczniczna laserem diodowym [98-105]. Badanie Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) [106] ocenia różne metody leczenia w grupach: z małymi guzami (<3 mm grubości), średnimi guzami (3-10 mm grubości) i 15 mm średnicy – wyluszczenie vs brachyterapia i dużymi guzami (większymi niż 10 mm grubości i 16 mm średnicy) – przedoperacyjna radioterapia uzupełniająca lub tylko zabieg chirurgiczny. Przedstawione doświadczenia z tego i innych badań wskazują na podobne wyniki, uzyskiwane po zastosowaniu różnych metod miejscowego leczenia. Jednakże istotny wpływ na wyniki terapii czerniaka błony naczyniowej oka mogą mieć nowe metody kontroli ognisk przerzutowych.

Chirurgia regionalnych węzłów chłonnych

Regionalne węzły chłonne stanowią najczęstsze miejsce przerzutów czerniaka i ich chirurgiczne usunięcie może być zabiegiem potencjalnie leczniczym, jakkolwiek częstość przeżyć różni się znacznie w stopniu III, w zależności od zaawansowania nowotworu.

Biopsja węzła chłonnego wartowniczego

W ciągu ostatniego dziesięciolecia w większości ośrodków onkologicznych biopsja węzła wartowniczego z procedury badawczej stała się standardem postępowania. Wskazaniem do tej procedury jest obecność ogniska pierwotnego bez klinicznych, radiologicznych i cytologicznych cech przerzutów. Technika ta zastąpiła elektywne wycięcie węzłów chłonnych – metodę proponowaną przez lata do oceny i kontroli regionalnego układu chłonnego [107]. Elektywna limfadenektomia wykonywana u chorych na czerniaki skóry nie miała wpływu na wydłużenie czasu przeżycia tych chorych, lecz niestety była związana z dużą liczbą powikłań wczesnych i późnych (Tab. III) [108-114].

Tab. III. Prospektywne badania nad elektywną limfadenektomią (ELND) u chorych na czerniaki skóry

Badania kliniczne [pozycja piśmiennictwa]	Rok rozpoczęcia/rok publikacji	Liczba chorych	Lokalizacja czerniaka	Przeżycia całkowite	Uwagi
WHO Melanoma Group Trial Nr 1 [108, 110]	1967/1977; 1982	553	kończyny	n.s.	
WHO Melanoma Group Trial Nr 14 [111]	1982/1998	227	tułów	n.s.	w dłuższej obserwacji N0+ vs N1 (p=0,007)
Mayo Clinic Surgical Trial [112]	1972/1978	171	kończyny	n.s.	
Intergroup Melanoma Surgical Trial [113, 114]	1983/2000	740	cała skóra	n.s.	korzyść odnoszą: chorzy <60 r.ż, 1-2 mm wg Breslowa, bez owrzodzenia

n.s. nieistotne statystycznie

Biopsja węzłów wartowniczych powinna stanowić element operacji, podczas której, po biopsji, dokonuje się radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej).

Początkowo biopsja węzłów wartowniczych wykonywana była tylko techniką wybarwienia (pierwotnie zastosowana przez zespół D. Mortona), obecnie stosuje się tzw. metodę potrójną: limfoscintygrafia przedoperacyjna oraz śródoperacyjne wybarwienie wraz ze śródoperacyjną limfoscintygrafią.

Nie uzyskano konsensusu odnośnie wskazań do wykonywania biopsji węzła wartowniczego. W niektórych ośrodkach wskazaniem do wykonania tej biopsji jest grubość ogniska pierwotnego powyżej 0,75 mm, w innych grubością graniczną jest 1 mm według Breslawa [115-118]. Do biopsji węzłów wartowniczych kwalifikowani są także chorzy (bez względu na grubość czerniaka), u których stwierdza się obecność owrzodzenia, indeks mitotyczny powyżej 1/mm² lub IV/V stopień naciekania według Clarka.

Niepewne są wskazania do wykonywania tej procedury w cienkich czerniakach z cechami samoistnej regresji. Nie ma wskazań do biopsji węzłów wartowniczych w przypadku, gdy stwierdzana jest regresja radialna, natomiast należy wykonać tę biopsję, jeśli regresja zaczyna się w ognisku czerniaka na głębokości 1 mm.

W badaniach klinicznych biopsja węzłów wartowniczych powinna być wykonana w okresie 3 miesięcy od wykonania biopsji wycinającej. W praktyce żaden ośrodek onkologiczny wykonujący biopsje węzłów wartowniczych u chorych na czerniaki nie wprowadził rygorystycznej daty, po której te biopsje są niewykonywane.

Ze względu na fakt, że procedura ta ma charakter diagnostyczny, a teoretycznie nie można wykluczyć przerzutów u żadnego chorego, w każdym przypadku, gdy pacjent wyrazi wolę jej przeprowadzenia i są wskazania medyczne, powinno się ją przeprowadzić.

W części ośrodków biopsja węzłów wartowniczych nie jest wykonywana u kobiet w ciąży. W Sydney Melanoma Unit wykonuje się tę operację wykorzystując tylko technikę limfoscintygrafii śródoperacyjnej, unikając przy tym stosowania barwnika (ze względu na możliwość reakcji alergicznej po podaniu barwnika).

W niektórych ośrodkach przeciwskazaniem do wykonania biopsji węzłów wartowniczych jest wcześniejsze radykalne wycięcie ogniska (blizny po biopsji wycinającej) pierwotnego czerniaka, szczególnie jeśli dokonano przesunięcia płatów skórnych lub przeszczepów skóry w celu pokrycia rozległych ubytków.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie najlepszą metodą, wykorzystywaną do oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych, najważniejszego czynnika w rokowaniu i zaawansowaniu chorych na czerniaki skóry.

Nie określono natomiast wartości terapeutycznej tej procedury. W celu uzyskania rozwiązania tego nurtującego problemu przeprowadzono wieloośrodkowe prospektywne badanie – *Melanoma Selective Lymphadenectomy Trial I (MSLT-I)*, koordynowane przez John Wayne Cancer Center [119]. Wstępne wyniki analizy

potwierdziły, że metoda ta ma istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Nie wykazano poprawy przeżyć do wznowy i przeżyć całkowitych w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych, w porównaniu do grupy poddanej obserwacji. Jednakże w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych przeżycia 5-letnie były znamienne większe wśród chorych, którzy zostali poddani natychmiastowej limfadenektomii w przypadku stwierdzenia przerzutu do węzła wartowniczego, w porównaniu z chorymi poddanymi takiemu leczeniu później, z powodu wykrycia klinicznie jawnych przerzutów (72,3% vs 52,4%; p=0,04).

Przed rozpoczęciem leczenia chorych na czerniaki z zastosowaniem procedury biopsji węzła wartowniczego wymagana jest bliska współpraca między lekarzami różnych specjalności. Na podstawie przeprowadzonego badania MSLT I stwierdzono, że procedura może być stosowana w podobny sposób w różnych ośrodkach, jedynym warunkiem jest wypracowanie właściwej organizacji pomiędzy specjalistą medycyny nuklearnej, chirurgiem wykonującym operację i patologiem oceniającym pobrane węzły wartownicze [120].

W ciągu ostatnich dziesięcioleci technika limfoscintygrafii została dokładnie opracowana, co pozwoliło na wykorzystanie jej w biopsji węzłów wartowniczych [121-131]. Limfoscintygrafia śródoperacyjna poprawia znamienne czułość i swoistość badania, dlatego bez zastosowania „metody potrójnej” nie powinno wykonywać się biopsji węzła wartowniczego [132-136]. Limfoscintygrafię przedoperacyjną wykonuje się w zakładzie medycyny nuklearnej na 2 do 24 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W zależności od ośrodka do wykonania tego badania stosuje się różne rodzaje nośnika izotopu. Izotopem wykorzystywanym w badaniu limfoscintygrafii śródoperacyjnej jest ^{99m}Tc. Okres połowicznego rozpadu ^{99m}Tc wynosi 6 godzin, a jego energia promieniowania gamma 140 keV. Te właściwości oraz niska cena sprawiają, że jest on najczęściej stosowanym izotopem promieniotwórczym w medycynie nuklearnej.

Najczęściej wykorzystywanymi nośnikami ^{99m}Tc są: koloid antymonowy, albumina ludzka lub dekstran. Obecnie do limfoscintygrafii najczęściej wykorzystuje się nanokoloidy, tzn. cząstki o wielkości od 10 do 100 nm. Takim preparatem jest np. Nanocol®[®], którego cząsteczki mają wielkość < 80 nm. Podczas badania podaje się radiofarmaceutyk o aktywności 1,2 mCi w 3-4 wkłuciach śródskórnych. Aktywność podawanego w diagnostyce węzłów wartowniczych radiofarmaceutyku stanowi 1/20 aktywności potrzebnej do scyntygrafii kości. Rejestracje badania dynamicznego przeprowadza się w odstępach 30 sekundowych przez 20 minut natychmiast po podaniu radiofarmaceutyku. Po dwóch godzinach od podania leku wykonuje się tzw. badanie planarne. Scyntygraficzna metoda oceny spływu chłonki jest prosta, wymaga jednak bardzo starannego wykonania oraz, w przypadku nieuwidocznienia węzłów, przedłużenia badania.

Dla tułowia, głowy i szyi należy wykonywać obrazy w projekcji przednio-tylnej i bocznej, w celu lokalizacji wszystkich węzłów wartowniczych [137-140]. W niektó-

rych ośrodkach rzut węzła wartowniczego na skórze chorożego jest precyzyjnie oznaczany przez lekarza medycyny nuklearnej.

W zależności od doświadczeń ośrodka i możliwości organizacyjnych po 4-24 godzinach od wykonanej limfoscintygrafii zespół chirurgiczny przystępuje do operacji. Biopsję węzłów wartowniczych wykonuje się w znieczuleniu ogólnym, tylko niektóre ośrodki włoskie preferują operację przy wykorzystaniu nasiękowego znieczulenia miejscowego. Barwnik (Patentblau V lub Limphalazurin) w ilości około 1 ml podawany jest śródskórnym, wokół blizny, w tych samych miejscach, co radiofarmaceutyk [126, 141]. W celu uniknięcia ryzyka pozostawienia trwałego tatuażu unika się podawania barwnika podczas biopsji w obszarze głowy i szyi.

Jak dotychczas nie ustalono jednoznacznej śródoperacyjnej definicji węzła wartowniczego. Generalnie przyjmuje się, że węzły wartownicze to wszystkie wybarwione węzły chłonne, oraz te, które gromadzą izotop. W większości ośrodków za węzły wartownicze uznaje się węzły wykazujące trzykrotną wartość promieniowania tzw. tła spływu chłonnego, czyli wartość radioaktywności wskazywanej przez gamma-kamerę po usunięciu węzłów chłonnych.

Tuż przed nacięciem skóry, chirurg powinien sprawdzić, czy topograficzny rzut wzmożonej radioaktywności, wykrywanej sondą gamma, odpowiada miejscu zaznaczonemu na skórze. Miejsce nacięcia skóry powinno uwzględniać hipotetyczny przebieg linii cięcia do limfadenektomii.

Sonda gamma jest niezwykle przydatna do stwierdzenia resztkowej radioaktywności w operowanej okolicy. Jej zastosowanie może być trudne, gdy pierwotne ognisko leży bardzo blisko regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku gdy blizna rzutuje się na węzły chłonne dorzecza spływu, pomocne okazuje się wycięcie jej przed zakończeniem biopsji węzłów wartowniczych.

W przypadku śródoperacyjnego zastosowania gamma-kamery i metody „potrójnej” odsetek wykrytych SN, według różnych publikowanych danych, zbliża się do 100% [133, 135, 142].

Po zakończeniu operacji węzły wartownicze przesyłane są w celu wykonania standardowego badania histopatologicznego. Nie zaleca się wykonywania badania śródoperacyjnego węzłów wartowniczych [143-149]. Jak dotychczas nie ustalono definicji mikroprzerzutu (analogicznie do węzłów chłonnych wartowniczych w raku sutka [150]), dlatego bardzo ważne jest zidentyfikowanie nawet najmniejszego skupiska komórek czerniakowych w obrębie węzła wartowniczego. Z badań Van Akkooi i wsp. [150] wynika, że w grupie chorych, u których stwierdza się przerzuty do węzłów wartowniczych o wielkości poniżej 0,1 mm, obserwowano w ciągu 5 lat przerzuty odległe u 6% chorych, czyli porównywalnie do grupy chorych bez stwierdzanych przerzutów.

Przerzuty do węzłów wartowniczych stwierdza się u około 20-30% chorych poddanych tej procedurze. Przerzuty do węzłów wartowniczych są wskazaniem do wykonania uzupełniającej radykalnej limfadenektomii [151].

U około 20% chorych w materiale po radykalnej limfadenektomii stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych niewartowniczych. Jak dotąd nie udało się określić cech przerzutów w węzle wartowniczym, które miałyby wpływ na możliwość wystąpienia przerzutów w węzłach niewartowniczych operowanego spływu.

Radykalna limfadenektomia

Wycięcie węzłów chłonnych jest jednym z podstawowych leczniczych zabiegów chirurgicznych u chorych na czerniaki. Operacja ta wykonywana jest najczęściej w spływach chłonnych szyi, pachy i pachwiny. U niewielu chorych stwierdza się przerzuty w obrębie dołu podkolanowego lub łokciowego. Radykalna limfadenektomia jest obecnie standardem postępowania we wszystkich przypadkach przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, potwierdzonych cytologicznie (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa [BAC]) lub histologicznie (pozytywny wynik biopsji węzła wartowniczego lub biopsji wycinającej węzły wyczuwalne klinicznie, w przypadkach, gdy wyniki BAC są niejednoznaczne). Przed limfadenektomią należy wykonać staranną ocenę chorego w celu identyfikacji ewentualnych przerzutów odległych.

Limfadenektomia musi być zabiegiem radykalnym, a jednocześnie jak najmniej okaleczającym. Tradycyjne postępowanie chirurgiczne obejmuje usuwanie węzłów chłonnych z 5 poziomów w obrębie szyi, z 3 poziomów w zakresie pachy, a także węzłów chłonnych powierzchownych i głębokich pachwinowo-udowych i biodrowo-zasłonowych.

Limfadenektomia szyjna obejmuje wycięcie węzłów z 5 poziomów. Ślinianka przyuszna wchodzi w skład preparatu w przypadku, gdy czerniak lokalizuje się na twarzy lub owłosionej skórze głowy, pomiędzy okiem i okolicą wyrostka sutkowatego. Nie wszyscy jednak badacze wykonują wycięcie pięciu poziomów węzłów, jeśli ognisko pierwotne położone jest w znacznej odległości, np. oszczędzenie węzłów podbródkowych i podżuchwowych (poziom I), gdy przerzuty leżą w tylnym trójkącie (poziom V). Ta sama koncepcja może być zaproponowana w przypadku okolicy pachwinowej: węzły biodrowo-zasłonowe nie są usuwane przez wszystkich chirurgów, w związku z przekonaniem, że wycięcie przerzutów węzłowych miednicy nie zmienia rokowania u pacjentów z czerniakiem, zwiększa zaś ilość trwałych powikłań. Nie zgadzamy się z podejściem, że odległym powikłaniem tej operacji jest większy obrzęk chłonny kończyny, ponieważ w naszej opinii jest on identyczny, niezależnie od tego, czy limfadenektomia odnosi się tylko do pachwiny, czy obejmuje również miednicę, podczas gdy postępujące zmiany w węzłach miednicy powodują konieczność ich usunięcia w późniejszych, znacznie trudniejszych warunkach. Jak dotąd, limfadenektomia pachwinowo-biodrowo-zasłonowa powinna być uznana za standard postępowania w czerniaku skóry, z wyjątkiem specjalnych badań klinicznych [152].

Leczenie wznowy miejscowej

Wznowa miejscowa/satelitoza

Historycznie zmiany satelitarne zostały zdefiniowane jako zajęcie skóry w odległości do 2 cm od ogniska pierwotnego, jednak w rzeczywistości mogą to być zmiany trudne do odróżnienia od przerzutów *in-transit*, ponieważ oba te zjawiska stanowią formę rozprzestrzeniania się czerniaka drogami chłonnymi (stopień III), charakteryzują się złym rokowaniem i powinny być traktowane w podobny sposób (patrz: niżej). Wznowy miejscowe i przerzuty *in-transit*/satelitoza mogą być analizowane łącznie, ponieważ w wielu analizach tych podgrup chorych wykazano podobne rokowanie, jak również ponowny wzrost komórek czerniaka, określanych jako wznowa miejscowa, jest związany z rozprzestrzenianiem się komórek guza pierwotnego do otaczających naczyń chłonnych, więc mikrosatelitoza staje się makrosatelitozą i wznowa miejscowa jest formą przerzutu *in transit* [153].

Przerzuty *in transit*

Przerzuty *in-transit* to przerzuty drogą naczyń chłonnych do skóry lub tkanki podskórnej, pomiędzy ogniskiem pierwotnym a węzłami chłonnymi regionalnego spływu. W chwili powstania tych nawrotów mamy do czynienia z bardzo trudną klinicznie sytuacją. Podstawowym sposobem leczenia jest wykonanie resekcji tych zmian z marginesem mikroskopowo wolnym od utkania czerniaka (nie udowodniono korzyści z wykonywania szerszych marginesów). W przypadku zmian *in-transit* zlokalizowanych na kończynach nie zaleca się wykonywania amputacji, gdyż tak rozległe i radykalne leczenie nie ma wpływu na poprawę przeżyć. W przypadku nawrotu przerzutów *in-transit*, jeśli jest to technicznie wykonalne, wskazane jest ponownie ich wycięcie. W przypadku bardzo licznych zmian, które nie mogą zostać usunięte chirurgicznie, można zastosować laserową termoablację. Częstość nawrotów po zastosowaniu tego leczenia jest bardzo wysoka. Technika ta jest ograniczona do zmian mniejszych niż 1 cm średnicy.

Inne metody leczenia miejscowego, jak radioterapia, krioterapia, immunoterapia miejscowa, elektrochemioterapia, mogą być stosowane w wyjątkowych sytuacjach.

Techniką stosowaną od lat 50. XX wieku, w przypadku licznych przerzutów *in-transit*, jest izolowana perfuzja kończynowa (ILP) z użyciem melfalanu i TNF- α (czynnik martwicy guza), wykonywana w hipertermii [154]. Liczne badania wykazały wysoką skuteczność tej procedury w odniesieniu do miejscowej kontroli kończynowych przerzutów *in-transit* [155-161]. Jedyna próba z losowym doбором chorych, dotycząca izolowanej perfuzji kończyny z melfalanem \pm TNF- α , nie wykazała istotnych różnic w całej grupie, ale w podgrupie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem całkowita remisja po zastosowaniu ILP z melfalanem + TNF- α wyniosła 58% w porównaniu do 19% w grupie, gdzie w ILP zastosowano jedynie melfalan. Adiuwantowa ILP po wycięciu przerzutów *in-transit*

nie wykazała żadnego wpływu na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [162].

Techniczną odmianą ILP jest metoda izolowanej infuzji kończynowej (ILI), zaproponowana przez badaczy australijskich [163].

Obie techniki (ILP i ILI) mogą być powtórzone w wybranych przypadkach. Chociaż izolowana perfuzja kończyny z melfalanem w hipertermii pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych odpowiedzi u chorych z przerzutami *in-transit*, to ostateczne rokowanie u tych pacjentów jest złe; odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosi 20-32%.

Leczenie przerzutów do narządów odległych

W wybranych przypadkach przerzutów odległych można zastosować leczenie chirurgiczne. Najczęściej usuwane są pojedyncze, łatwo dostępne guzki skóry lub tkanki podskórnej. W niektórych, szczególnych przypadkach można wykonywać usunięcie przerzutów do narządów wewnętrznych [164]. Najważniejszym celem jest, aby zmiana została usunięta całkowicie (termin „radykalnie” nie może być zaproponowany w IV stadium czerniaka) i aby jakość życia chorych nie uległa pogorszeniu w dłuższym okresie czasu (w stosunku do średniej długości życia, wynoszącej mniej niż rok).

Nie ma badań prospektywnych dokumentujących użyteczność chirurgicznego leczenia wybranych (jednego lub kilku) ognisk czerniaka u chorych z rozsiewem choroby. Decyzja o takim leczeniu powinna być indywidualizowana.

Nie podlega dyskusji wykonywanie operacji „ratujących życie” w przypadku np. krwawienia z przewodu pokarmowego, perforacji, niedrożności nawet u chorych z licznymi ogniskami przerzutowymi.

Dyskusja, przyszłe kierunki badań

Właściwe leczenie chirurgiczne chorych na czerniaki jest najistotniejszym elementem, mającym wpływ na naturalną historię przebiegu tej choroby od chwili jej rozpoznania. Chirurgia spełnia zasadniczą rolę w początkowych stadiach choroby, tj. wycięciu ogniska pierwotnego i usunięciu w odpowiedni sposób przerzutów miejscowych i regionalnych. Z drugiej strony celowość leczenia chirurgicznego przerzutów odległych nigdy nie została potwierdzona w badaniach prospektywnych.

Wycięcie ogniska pierwotnego czerniaka jest ogólnie uważane za niewielki zabieg chirurgiczny. Najważniejsze przeprowadzone badania kliniczne pozwoliły na ograniczenie marginesu radykalnego wycięcia pierwotnego czerniaka (a właściwie blizny po biopsji wycinającej) do 1 lub 2 cm, zamiast wykonywanego wcześniej 3-5 cm. Wszystkie badania potwierdziły, że zachowawcze postępowanie jest równie skuteczne, jak stosowane wcześniej agresywne leczenie chirurgiczne, zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, jak i kontroli miejscowej [13, 14, 165]. Polskie wytyczne wielospecjalistyczne [37], zgodne z rekomendacjami większości organizacji euro-

pejskich i WHO, zalecają ostateczny margines 1 cm dla czerniaków o grubości do 2 mm według Breslowa, a 2 cm margines jest zarezerwowany dla grubszych zmian. Tym niemniej margines 1 cm może być jednak zaproponowany niezależnie od grubości, jeśli szersze wycięcie zmiany może być czynnościowo lub kosmetycznie nie do zaakceptowania.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie wartościową i wiarygodną procedurą diagnostyczną, wykorzystywaną dla precyzyjnego stopniowania chorych na czerniaki skóry bez klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych [142, 165-170]. WHO w 1999 r. stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego jest standardem postępowania u chorych na czerniaki [167]. W 2002 r. klasyfikacja AJCC formalnie włączyła biopsję węzła wartowniczego jako niezbędne narzędzie dla oceny zaawansowania klinicznego u chorych w stopniu klinicznym I/II (rewizja 7 klasyfikacji AJCC, która zostanie wprowadzona w 2010 r. potwierdza to stanowisko) [115, 116, 153]. Wykonanie biopsji węzłów wartowniczych, mimo istniejącego niewielkiego ryzyka [1,2-7,9%] nawrotów w miejscu poddanym biopsji, nie ma wpływu na rokowanie pacjentów [171, 172].

Wykazano też, że biopsja węzła wartowniczego jako mało inwazyjna procedura diagnostyczna oferuje wiele korzyści w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na czerniaki: umożliwia dokładne stopniowanie; pozwala na rezygnację z elektywnej limfadenektomii; zapewnia otrzymanie bardzo wiarygodnej informacji co do rokowania chorego; ułatwia przeprowadzenie leczniczej limfadenektomii; pozwala na tworzenie jednorodnych populacji chorych, kwalifikowanych do badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym; oraz (z punktu widzenia pacjenta) pozwala na zwiększenie poczucia bezpieczeństwa i podniesienie jakości opieki. Obecność przerzutów do węzłów wartowniczych okazała się najważniejszym czynnikiem, wpływającym na rokowanie chorych bez klinicznych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Najważniejsze pytanie dotyczy możliwości dalszego ograniczenia konieczności wykonywania uzupełniającej limfadenektomii w wybranych przypadkach chorych z mikroprzerzutami do węzłów chłonnych wartowniczych [150, 173, 174] (znaczenie biologiczne submikroprzerzutów), jak również ostatecznego określenia metodologii badania histopatologicznego węzła wartowniczego (liczba przekrojów węzła, zastosowanie immunohistochemii i technik molekularnych). Weryfikacji wymaga również ocena badania ultrasonograficznego dla przedoperacyjnego uwidocznienia przerzutów do węzłów chłonnych [175, 176].

Dalsze kierunki badań w leczeniu chirurgicznym dotyczą np. wyjaśnienia roli leczenia operacyjnego w IV stopniu zaawansowania, które obecnie jest ograniczone do wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym z ograniczoną liczbą przerzutów. W przyszłości wprowadzenie nowszych, celowanych terapii czerniaków może zmienić znaczenie chirurgii w leczeniu ognisk przerzutowych.

Podziękowania

Autorzy dziękują prof. A.M.M. Eggermont i prof. A. Testori za krytyczne uwagi podczas powstawania manuskryptu tej pracy.

Doc. dr hab. med. Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

- Jemal A, Siegel R, Ward E i wsp. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M i wsp. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
- Blazer DG, Sondak VK, Sabel MS. Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Sem Oncol* 2007; 34: 270-80.
- Hauschild A, Rosien F, Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Hautarzt* 2001; 52: 1003-10.
- Rossi CR, Foletto M, Vecchiato A i wsp. Management of cutaneous melanoma M0: state of the art and trends. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2302-12.
- Testori A, Mozzillo N. Surgical techniques of melanoma and sentinel node biopsy. *Sem Oncol* 2002; 29: 328-35.
- Kopf A, Salopek T, Slade J i wsp. Techniques of cutaneous examination for the detection of skin cancer. *Cancer* 1995; 75: 684-90.
- Salopek TG, Slade J, Marghoob AA i wsp. Management of cutaneous malignant melanoma by dermatologist of the American Academy of Dermatology. I. Survey of biopsy practices of pigmented lesions suspected as melanoma. *J Am Ac Dermat* 1995; 33: 441-50.
- Argenziano G, Soyer P, Chimenti S i wsp. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679-93.
- Stanganelli I, Zago S, Testori A i wsp. Epiluminescence microscopy features of melanoma in relation to tumor thickness current concepts and clinical examples. *Derm Clin* 2001; 19: 285-97.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Melanoma. Version 1.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
- Drzewiecki KT, Ladefoged C, Christensen HE. Biopsy and prognosis for cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1980; 14: 141-4.
- Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem Oncol* 2007; 34: 509-515.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46:419-426.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002; 137: 1101-5.
- Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plastic Surg* 1999; 52: 209-13.
- Urist MM, Balch CM, Soong S-J i wsp. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985; 55: 1398-402.
- Singletery SE, Tucker SL, Boddie AW Jr. Multivariate analysis of prognostic factors in regional cutaneous metastases of extremity melanoma. *Cancer* 1988; 61: 1437-40.
- Leon P, Daly JM, Synnestvedt M i wsp. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with stage I melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1461-8.
- Cook J. Surgical Margins for Resection of Primary Cutaneous Melanoma. *Clin Dermatol* 2004; 22: 228-33.
- Harrist TJ, Rigel DS, Day CL i wsp. Microscopic satellites are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984; 53: 2183-7.

22. Day CL, Harrist TJ, Gorstein F i wsp. Malignant melanoma: prognostic significance of microscopic satellites in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981; 194: 108-12.
23. Khayat D, Rixe O, Martin G i wsp. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97: 1941-6.
24. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E i wsp. Wide versus narrow surgical excision in thin (< 2 mm) stage I primary cutaneous malignant melanoma: long term results of a french multicentric prospective randomized trial on 319 patients *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1993; 12: 387.
25. Ringborg U, Andersson R, Eldh J i wsp. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996; 77: 1809-14.
26. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R i wsp. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495-501.
27. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J i wsp. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm [published erratum appears in *N Engl J Med* 1991 Jul 25; 325 (4) 292] *N Engl J Med* 1988; 318: 1159-62.
28. Cascinelli N. Update WHO-10 trial. *WHO-program meeting*, May 1995, Albany, NY, USA: 317-21.
29. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-41.
30. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 272-5.
31. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP i wsp. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial [see comments]. *Ann Surg* 1993; 218: 262-7; discussion 267-9.
32. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM i wsp. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 446-52.
33. Balch CM, Soong SJ, Smith T i wsp. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 101-8.
34. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R i wsp. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757-66.
35. Ringborg U, Brahme EM, Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. *World Congress on Melanoma*, Vancouver, BC, Canada, September 6-10, 2005.
36. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE i wsp. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 322-8.
37. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59: 114-25.
38. Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ i wsp. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs micrographic surgery aided by rush permanent sections. *Cancer* 1994; 73: 2964-70.
39. Zitelli JA, Brown CD, Hanusa BH. Surgical margins melanoma for excision of primary cutaneous. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 422-9.
40. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF i wsp. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998; 83: 1128-35.
41. Kenady DK, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982; 92: 615-8.
42. Holmstrom H. Surgical management of primary melanoma. *Semin Oncol* 1992; 8: 366-9.
43. Olsen G. Some views on the treatment of melanoma of the skin. *Arch Chir Neerl* 1970; 22: 79-90.
44. McBride CM, Sugarbaker EV, Hickey RC. Prophylactic isolation perfusion as the primary therapy for invasive malignant melanoma of the limbs. *Ann Surg* 1975; 182: 316-24.
45. Grunhagen DJ, de Wilt JHW, van Geel AN i wsp. Isolated limb perfusion for melanoma patients—a review of its indications and the role of tumour necrosis factor—a *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 371-80.
46. Koops HS, Vaglini M, Suci S i wsp. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European organization for research and treatment of cancer malignant melanoma cooperative group protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2906-12.
47. Siegler HF. Mucosal melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86: 187-8.
48. Patrick, RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 828-34.
49. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83: 1664-78.
50. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncology* 2000; 36: 152-69.
51. Miner TJ, Delgado R, Zeisler J i wsp. Primary Vaginal Melanoma: A Critical Analysis of Therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 34-9.
52. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the Gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3427-33.
53. Gorsky M, Epstein JB. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 715-9.
54. Conley J, Pack JT. Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. *Otolaryngology* 1974; 99: 315-9.
55. Rapini RR, Golitz LE, Greer RO i wsp. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 177 cases. *Cancer* 1985; 55: 1543-5.
56. Trodahl JN, Sprague WG. Benign and malignant melanocytic lesions of the oral mucosa: an analysis of 135 cases. *Cancer* 1970; 25: 812-23.
57. Loree TR, Mullins AP, Spellman J i wsp. Head and neck mucosal melanomas: a 32 year review. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 372-5.
58. Irvin WP, Legallo RL, Stoler MH i wsp. Vulvar Melanoma: A Retrospective Analysis and Literature Review. *Gynecologic Oncology* 2001; 83: 457-65.
59. Bradgate MG, Rollason TP, McConkey CC i wsp. Malignant melanoma of the vulva: a clinicopathological study of 50 women. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 124-33.
60. Look KY, Roth LM, Sutton GP. Vulvar melanoma reconsidered. *Cancer* 1993; 72: 143-6.
61. Neven P, Shepherd JH, Masotina A i wsp. Malignant melanoma of the vulva and vagina: a report of 23 cases presenting in a 10-year period. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 379-83.
62. Verschraegen C, Benjapibal M, Suprakarapongkul W i wsp. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 359-64.
63. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK i wsp. Vulvar melanoma: A report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 554-62
64. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y i wsp. Conservative therapy for melanoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 52-5.
65. Trimble EL, Lewis JL, Williams LL i wsp. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 254-8.
66. Trimble EL. Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology* 1996; 10: 1017-23.
67. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T i wsp. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994; 73: 2626-32.
68. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR i wsp. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females. *Cancer* 1999; 86: 1285-93.
69. de-Bree E, Sanidas E, Tzardi M i wsp. Malignant melanoma of the penis. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 277-9.
70. Cooper PH, Mills SE, Allen S. Malignant melanoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 693-703.
71. Amano K, Lida M, Matsumoto T i wsp. A case of malignant melanoma in the anorectal region: Colonoscopic features. *Gastro Endo* 1997; 45: 536-7.
72. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma: a 64 year experience at Memorial Sloan-Lettinger Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 146-51.
73. Goldman S, Glimelius B, Pahlman L. Anorectal malignant melanoma in Sweden. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 874-7.
74. Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH, Quan SH. Anorectal melanoma. *Cancer* 1981; 47: 1891-5.
75. Weinstock M. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. *Gastroenterol* 1993; 104: 174-78.
76. Slingluff CL, Vollmer RT, Seigler HF. Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in 24 patients. *Surgery* 1990; 107: 1-9.
77. Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S. Anorectal melanoma – an incurable disease? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 661-8.
78. Malik A, Hull TL, Floruta C. What is the best surgical treatment for anorectal melanoma? *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 121-3.
79. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K i wsp. Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg* 1996; 21 A: 506-511.
80. Heaton KM, Naggar A, Ensign LG i wsp. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994; 219: 197-204.

81. Park KGM, Blessing K, Kemohan NM. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. The Scottish Melanoma Group. *Ann Surg* 1992; 216: 692-5.
82. Finley III RK, Driscoll DL, Bluemenson LE i wsp. Subungueal melanoma: an eighteen-year review. *Surgery* 1994; 116: 96-100.
83. Rayatt SS, Dancy AL, Davison PM. Thumb subungual melanoma: Is amputation necessary? *J Plast Rec Aesth Surg* 2007; 60: 635-8.
84. Orr DJA, Hughes LE, Horgan K. Management of malignant melanoma of the head and neck. *Br J Surg* 1993; 80: 998-1000.
85. Andersson AP, Gottlieb J, Drzewiecki KT i wsp. Skin melanoma of the head and neck. *Cancer* 1992; 69: 1153-6.
86. Baron PL. The surgical management of melanoma: from diagnosis to local treatment. *Sem Oncol* 1996; 23: 714-8.
87. Gaspar ZS, Dawber RP. Treatment of lentigo maligna. *Aust J Dermatol* 1997; 38: 1-6.
88. Cohen LM, McCall MW, Zax RH. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. A follow-up study. *Dermatol Surg* 1998; 24: 673-7.
89. Snow SN, Mohs FE, Oriba HA i wsp. Cutaneous malignancy treated by Mohs surgery. *Dermatol Surg* 1997; 23: 1055-60.
90. Johnson TM, Headington JT, Baker SR i wsp. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: The "square" procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 758-64.
91. Hazan C, Dusza SW, Delgado R i wsp. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 142-8.
92. Farshad A, Burg G, Panizzon R i wsp. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042-6.
93. Arlette JP, Trotter MJ, Trotter T i wsp. Management of lentigo maligna and lentigo malignant melanoma: seminars in surgical oncology. *J Surg Oncol* 2004; 86: 179-86.
94. Tsang RW, Liu FF, Wells W i wsp. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1008-12.
95. Schmidt-Wendtner MH, Brunner B, Konz B i wsp. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Acad Dermatol* 2000; 43: 477-82.
96. Augsburger JJ, Lauritzen K, Gamel JW i wsp. Matched group study of preenucleation radiotherapy versus enucleation alone for primary malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 382-7.
97. Kilic E, Stijnen T, de Jong PT i wsp. Reduced melanoma-related mortality in uveal melanoma by preenucleation radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1363-7.
98. Augsburger JJ, Correa ZM, Freire J, Brady LW. Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology* 1998; 105: 1670-8.
99. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 493-506.
100. Munzenrider JE. Uveal melanomas: Conservation Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 389-402.
101. Oosterhuis JA, Journäe-de Korver HG i wsp. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 157-162.
102. Packer S. Iodine-125 radiation of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 1987; 94: 1621-6.
103. Saornil MA, Fisher MR, Campbell RJ i wsp. Histopathologic study of eyes after I 125 episcleral plaque irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1395-400.
104. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM i wsp. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97: 769-77.
105. Straatsma BR, Fine SL, Earle JD i wsp. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1000-4.
106. COMS Report: Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 886-93.
107. Hochwald S, Coit DG. Role of elective lymph node dissection in melanoma. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 276-82.
108. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC i wsp. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297: 627-30.
109. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC i wsp. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980; 66: 373-96.
110. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC i wsp. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982; 49: 2420-30.
111. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M i wsp. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351: 793-6.
112. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC i wsp. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978; 41: 948-56.
113. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA i wsp. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-63; discussion 263-6.
114. Balch CM, Soong S, Ross MI i wsp. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87-97.
115. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ i wsp. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
116. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB i wsp. A new American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484-91.
117. Balch CM, Soong SJ, Greshenwald JE i wsp. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
118. Ruiter D, Testori A, Eggermont A i wsp. The AJCC staging proposal for cutaneous melanoma: comments by the EORTC melanoma group. *Ann Oncol* 2001; 12: 9-11.
119. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ i wsp. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *NEJM* 2006; 355: 1307-17.
120. Morton DL, Thompson JF, Mozzillo N i wsp. Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel – Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma – A Multicenter Trial. *Ann Surg* 1999; 230: 453-65.
121. Morton DL, Wen DR, Wong JH i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
122. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine lymphadenectomy or "watch and wait". *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247-59.
123. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of shin to sentinel node in a feline model. *Ann Surg* 1991; 214: 637-41.
124. Wong JH, Truelove K, Ko P i wsp. Localization and resection of an in transit sentinel lymph node by use of lymphoscintigraphy, intraoperative lymphatic mapping, and a hand-held gamma probe. *Surgery* 1996; 120: 114-6.
125. Bartolomei M, Testori A, Chinol M i wsp. Sentinel node localisation in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1489-94.
126. Testori A, Bartolomei M, Grana C. Sentinel node localization in primary melanoma: learning curve and results. *Melanoma Res* 1999; 9: 587-93.
127. Wong JH, Truelove K, Ko P i wsp. Localization and resection of an in transit sentinel lymph node by use of lymphoscintigraphy, intraoperative lymphatic mapping, and a hand-held gamma probe. *Surgery* 1996; 120: 114-6.
128. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CMJ i wsp. Sentinel lymph node status as indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5: 255-60.
129. Godellas CV, Berman CG, Lyman G i wsp. The identification and mapping of melanoma regional nodal metastases: minimally invasive surgery for the diagnosis of nodal metastases. *Am Surgeon* 1995; 61: 97-101.
130. Krag DN, Sybern Jm, Weaver DL i wsp. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130: 654-8.
131. Leong SPL, Stenmetz I, Habib FA i wsp. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg* 1997; 132: 666-73.
132. Lingam MK, Mackie RM, Mackay AJ. Intraoperative lymphatic mapping using patent blue V dye to identify nodal micrometastases in malignant melanoma. *Reg Cancer Treat* 1994; 7: 144-6.
133. Pijpers R, Collet JG, Meijer S i wsp. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1238-41.
134. Van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA i wsp. Gamma probe guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 1769-70.

135. Krag D, Harlow S, Weaver D i wsp. Technique of sentinel node resection in melanoma and breast cancer: probe-guided surgery and lymphatic mapping. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 89-93.
136. Karakousis CP, Najibi S, Trunk J. Sentinel node biopsy in malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1997; 66: 282-4.
137. Testori A. Sentinel node biopsy: Letter to the Editor. *Melanoma Res* 1999; 9: 619-20.
138. Testori A, Baldini F, Pelliccia L. Sentinel node biopsy on melanoma patients under local anaesthesia: is it worthwhile? *Eur J Cancer* 2001; 37: 115-6.
139. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Liem I i wsp. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 156-60.
140. Wells KE, Rapaport DP, Cruse CW i wsp. Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 591-4.
141. Rivers KJ, Roof MI. Sentinel lymph-node biopsy in melanoma: is less surgery better? *Lancet* 1997; 350: 1336-7.
142. Cascinelli N, Belli F, Santinami M i wsp. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-74.
143. Cook MG, Green Ma, Anderson B i wsp. The development of optimal assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 200: 314-9.
144. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C i wsp. High positive sentinel node identification rate by EORTC Melanoma Group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 372-80.
145. Starz H. Pathology of the sentinel lymph node in melanoma. *Semin Oncol* 2004; 31: 357-62.
146. Roberts AA, Cochran AJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients: current and future trends. *J Surg Oncol* 2004; 85: 152-61.
147. Li LX, Scolyer RA, Ka VS i wsp. Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1197-202.
148. Ruiter DJ, Spatz A, van der Oord JJ, Cook MG. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 370-81.
149. Cochran AJ, Balda BR, Starz H i wsp. The Augsburg Consensus – Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000; 89: 236-41.
150. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C i wsp. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006; 17: 1578-85.
151. Emilia JC, Lawrence WJ. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma: the standard of care? *J Surg Oncol* 1997; 65: 153-4.
152. Karakousis CP. Iliioinguinal Lymph Node Dissection. *Am J Surg* 1981; 141: 299-304.
153. Buzaid A, Ross MI, Balch CM i wsp. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1039-51.
154. Noorda E, Vrouenraets BC, Nieweg OE i wsp. Isolated limb perfusion: What Is the Evidence for Its Use? *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 837-45.
155. Lejeune FJ, Deloof T, Ewalenko P i wsp. Objective regression of unexcised melanoma in-transit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan. *Recent Results Cancer Res* 1983; 86: 268-76.
156. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ i wsp. High/dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 52-60.
157. Lejeune FJ, Lienard D, Leyvraz S i wsp. Regional therapy of melanoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 606-12.
158. Eggermont AM, Lienard D, Schraffordt Koops H. High dose tumor necrosis factor-alpha in isolation perfusion of the limb: highly effective treatment for melanoma in-transit metastases or unresectable sarcoma. *Reg Cancer Treat* 1995; 7: 32-6.
159. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS i wsp. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999; 9: 491-502.
160. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S i wsp. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 173-7.
161. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF i wsp. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg* 1997; 132: 903-7.
162. Hafstrom L, Rudenstam CM, Blomquist E i wsp. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2091-4.
163. Thompson JF, Waugh RC, Saw RP i wsp. Isolated limb infusion with melphalan for recurrent limb melanoma: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Reg Cancer Treat* 1994; 7: 188-92.
164. Ollila DW, Caudle AS. Surgical management of distant metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 385-98.
165. Faries MB, Morton DL. Surgery and sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol* 2007; 34: 498-508.
166. Australian Cancer Network: guidelines for the management of cutaneous melanoma. The stone press. June 1997.
167. Cascinelli N. WHO declares lymphatic mapping to be standard of care for melanoma. *Oncology* 1999; 13: 288.
168. Gennari R, Bartolomei M, Testori A. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *Surgery* 1999; 127: 19-25.
169. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF i wsp. 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: 976-83.
170. Statius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De i wsp. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001; 91: 2401-8.
171. Rutkowski P, Nowecki ZI, Zurawski Z i wsp. In-transit/local recurrences in melanoma patients after sentinel node biopsy and therapeutic lymph node dissection. *Eur J Cancer* 2006; 42: 159-64.
172. Nowecki ZI, Rutkowski P, Ruka W. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false negative sentinel lymph node biopsies in cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1655-63.
173. Thompson JF, Shaw HW. Sentinel node mapping for melanoma: results of trials and current applications. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 35-54.
174. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C i wsp. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008; 248: 949-55.
175. Blum A, Schmid-Wendtner MH, Mauss-Kiefer V i wsp. Ultrasound mapping of lymph node and subcutaneous metastases in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective multicenter study. *Dermatology* 2006; 212: 47-52.
176. Voit C, Kron M, Schäfer G i wsp. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1682-9.

Przyjęto do druku: 28 sierpnia 2009 r.