

# A sebészet szerepe a melanoma malignum kezelésében

Péley Gábor, Farkas Emil, Mátrai Zoltán, Rényi-Vámos Ferenc,  
Kovács Tibor, Köves István

Országos Onkológiai Intézet, Általános- és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

A melanoma malignum kezelésében a sebészi beavatkozásoknak a betegség minden stádiumában szerepe van. A lokalizált kután melanoma malignum kezelése elsődlegesen sebészi. A primer tumor eltávolítása teszi lehetővé a pontos szövettani diagnózis felállítását, és a patológiai prognosztikai tényezők meghatározását. A megfelelő sebészi radikalitás a daganat lokális kontrollja szempontjából alapvető fontosságú. A daganat pontos szövettani stádiumbesorolása (staging), és az adjuváns onkológiai kezelés meghatározása szempontjából a regionális nyirokcsomók sebészi eltávolítása (örszem nyirokcsomó-biopszia) és szövettani vizsgálata az utóbbi években kiemelt jelentőségűvé vált. Az izolált regionális áttétek kezelése is elsősorban sebészi. A melanoma malignum távoli áttéteinek kezelésében is jelentősége van a sebészi eljárásoknak, legtöbbször palliatív szándékkal. A szerzők közleményükben részletesen áttekintik a melanoma malignum sebészi kezelésének legfontosabb kérdéseit. *Magyar Onkológia 47:69–77, 2003*

Surgical interventions have important role in the treatment of all stages of malignant melanoma. Surgery is the primary treatment of localized cutaneous melanoma. Excision of the primary tumor makes it possible to set up the histological diagnosis and to determine pathological prognostic factors. Appropriate surgical margin is important for local disease control. Sentinel lymph node biopsy with detailed histological examination has gained prominent importance for correct histological staging and for determining adjuvant oncological treatment. Surgery is the primary treatment of isolated regional metastases. Surgical methods also have a role in the palliative management of distant metastatic melanoma. In the present review the most important issues of the surgical treatment of malignant melanoma have been discussed in detail. *Péley G, Farkas E, Mátrai Z, Rényi-Vámos F, Kovács T, Köves I. The role of surgery in the treatment of malignant melanoma. Hungarian Oncology 47:69–77, 2003*



A melanoma malignum kezelésében a sebészetnek a betegség minden stádiumában szerepe van. A lokalizált kután melanoma malignum kezelése elsődlegesen sebészi. A primer tumor eltávolítása teszi lehetővé a pontos szövettani diagnózis felállítását, és a prognosztikai tényezők meghatározását. A megfelelő sebészi ép szél a daganat lokális kontrollja szempontjából alapvető jelentőségű. A daganat pontos szövettani stádiumbesorolása, és a további onkológiai kezelés meghatározása szempontjából a regionális nyirokcsomók szövettani vizsgálata az utóbbi években kiemelt fontosságúvá vált. Az izolált regioná-

lis áttétek kezelése is elsősorban sebészi. A melanoma malignum távoli áttéteinek kezelésében is jelentősége van a sebészi eljárásoknak, legtöbbször palliatív szándékkal. Közleményünkben áttekintjük a melanoma malignum sebészi kezelésének legfontosabb kérdéseit.

## A primer kután melanoma malignum sebészi kezelése

A primer kután melanoma malignum definitív sebészi kezelése az úgynevezett széles excízió megfelelő ép szélel (30, 34, 39). Klinikailag nem egyértelmű diagnózis esetén, illetve egyes intézményekben rutinszerűen először diagnosztikus kimetszést, excíziós biopsziát végeznek, majd a pontos szövettani eredmény ismeretében történik meg a megfelelő széles excízió. Diagnosztikus céllal egyes kivételes esetekben (arcon elhelyezkedő, vagy nagyméretű elváltozás) megen-

Közlésre érkezett: 2003. január 10.  
Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Péley Gábor, Országos Onkológiai Intézet, Általános- és Mellkassebészeti Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. Tel.: 36-1-224-8600. Fax: 36-1-224-8620. E-mail: peley@oncol.hu

gedhető az incizionális biopszia is, ugyanis retro- és prospektív tanulmányok tapasztalata szerint ez nem rontja az eredményeket (5, 14, 61, 62).

A sebészi ép szél nagysága kérdésében az 1980-as évek óta jelentős szemléletbeli változás történt. Ezt megelőzően a primer elváltozás vastagságától függetlenül az 5 cm-es ép széllel történő kimetszés az alatta lévő fasciával együtt volt az elfogadott eljárás, amely a legtöbb esetben a seb direkt varrattal történő zárását lehetetlenné tette, ezért a plasztikai megoldások aránya rendkívül magas volt. 1970-ben Breslow kimutatta, hogy szövettanilag vékonyabb melanómák esetén recidívák és metasztázisok ritkábban fordulnak elő (19). Ez a felismerés vezetett oda, hogy vékonyabb elváltozások esetén keskenyebb ép szél is elegendő lehet (20, 28, 75). Ezt a feltételezést négy prospektív randomizált tanulmány is igazolta (64). Az egyik tanulmányban (World Health Organization (WHO) Melanoma Trial 10) 612 beteget, akiknek 2 mm-nél vékonyabb melanómája volt, soroltak két karra a kimetszés nagysága alapján, keskeny (1 cm-es ép szél) vagy széles (3 cm-es ép szél) kimetszés (110, 111). A másikban (Intergroup Melanoma Trial) 470 közepesen vastag (1–4 mm) melanómájú beteget soroltak szintén két karra a kimetszés szélessége szerint, 2 cm-es ép szél vagy 4 cm-es ép szél (6, 11, 50). Ebben a tanulmányban a bőrátültetések aránya a 2 cm-es csoportban jelentősen csökkent (11% versus 46%). A harmadikban (Swedish Melanoma Study Group Trial) 989 beteget, akiknek melanómája 0,8 és 2 mm közötti vastagságú volt, soroltak két karra (2 cm-es, illetve 5 cm-es ép szél) (24, 87). A negyedikben (French Multicentric Trial) 319 beteget (2 mm-nél vékonyabb melanómával) soroltak be két karra (2, illetve 5 cm-es ép szél) (13). Statisztikailag szignifikáns különbséget egyik tanulmányban sem észleltek a karok között, sem a túlélésben, sem a recidívamentes túlélésben (medián követési idő 4,2–11 év között). A United Kingdom Melanoma Study Group prospektív randomizált tanulmánya folyamatban van (64). Ebben a tanulmányban 2 mm-nél vastagabb melanómájú betegeket soroltak két karra (1, illetve 3 cm-es ép szél). Az eddigi alapján jelenleg javasolt sebészi kimetszési szél nagyságát az elváltozás szövettani vastagságának függvényében az 1. táblázatban ismertetjük (64). Saját gyakorlatunkban a WHO javaslatát követjük.

Jelenleg a kimetszéseket a fascia szintjéig végezzük. Az elváltozás alatti fascia eltávolítását

nem tartjuk szükségesnek, kivéve azt a nagyon ritka esetet, ha a daganat érinti azt (34, 53). Ha a kimetszés után a seb direkt varrattal zárhatóan tűnik, akkor babérvél alakú excíziót végzünk. A kimetszés hossztengeleyle lehetőleg a nyirokelvezetés irányába kerüljön, és megközelítőleg háromszor akkora legyen, mint a szélessége. Ha a kimetszés után a seb előreláthatóan nem zárható, akkor az excízió megfelelő ép széllel kövesse az elváltozást. A defektus fedésére ritkán lokális elforgatott, illetve eltolásos lebeenyeket is alkalmazhatunk, de gyakrabban kerül sor fél-, illetve teljes vastagságú bőrlebeeny szabad átültetésére (34).

A fej-nyaki terület speciális sebészi problémát jelent, lehetőleg plasztikai beszézetben jártas fej-nyak-sebészek végezzék (12, 34, 76, 107). Ha lehetséges, tartani kell a fent említett általános elveket. Kozmetikailag elfogadható eredmény érdekében az ép szél nagysága vonatkozásában azonban sokszor kell ezekből engedni, ami ebben a daganatlokalizációban elfogadott gyakorlat.

A defektus fedését az arcon, ha a direkt varrat nem kivitelezhető, lehetőleg elforgatott lebeenyekkel végezzük. A hajas fejbőr területén nem szabad engedni az általános elvekből, mert ennek a területnek igen gazdag kután nyirokrendszere van, ezért kisebb kimetszések esetén gyakoriak a recidívák. A hiányt ezen a területen eltolásos lebeennyel vagy szabad bőrlebeeny átültetésével fedhetjük.

Szubungvális melanómák esetén a megfelelő eljárás az amputáció (34, 40). A csonkolás szintjét úgy kell megválasztani, hogy az elváltozástól proximálisan az ép szél legalább 1 cm legyen. Az ujjak voláris, illetve plantáris felszínének melanómái esetén is amputáció javasolható az elváltozástól egy ízülettel proximálisabb szinten. Kivétel esetekben (vékony melanómák és/vagy hüvelykujjon elhelyezkedő elváltozás) ettől a szabálytól el lehet térni, és a széles excízió is megengedhető a bőrhiány szabad bőrlebeennyel való fedésével (33, 34, 104).

Talpon elhelyezkedő melanómák esetén a kimetszés után maradt hiányt nem célszerű elsődlegesen fedni, érdemes megvárni, amíg sarjszövettel kitöltődik, és második ülésben elvégezni az irhafelezett bőrlebeeny szabad átültetését (26, 34). Intézetünkben az utóbbi években a talpi melanómák ellátásakor a kimetszés után keletkezett defektust egyáltalán nem fedjük, hanem hagyjuk a sebet másodlagosan meggyógyulni. A beteg a műtét utáni naptól kezdve terhelheti az operált végtagot, önellátóvá válik, és a hiány nagyságától függően a seb 4–8 hét alatt teljesen meggyógyul, elkerülhető egy második műtéti beavatkozás egy újabb sebfelülettel. Az eredmények mind funkcionális, mind kozmetikai szempontból kifejezetten jók.

A perineális (anogenitális) melanómák kezelése speciális felkészültséget igényel, ennek részleteivel közleményünkben nem foglalkozunk, az ilyen betegeket célszerű a melanómák kezelésében nagy tapasztalattal rendelkező szakintézetbe irányítani (16, 44, 46, 56, 57).

#### 1. táblázat.

Javasolt kimetszési szélek után melanoma malignumban

Daganatvastagság (mm)	Kimetszési szél nagysága (cm)		
	WHO	Ausztrál munkacsoport	Holland
In situ	0,5	0,5	0,2
<1	1	1	1
1–2	1	1	1
2–4	2	1	2
>4	2	2	2

## A klinikailag negatív regionális nyirokcsomók sebészi kezelése (az őrszem nyirokcsomó-biopszia)

A klinikailag negatív regionális nyirokcsomók sebészi kezelése, az úgynevezett elektív regionális nyirokcsomó-blokkdisszekció a melanoma malignum terápiájának egyik legvitatottabb kérdése volt egészen napjainkig (39, 86, 90). 1892-ben Snow javasolta először a klinikailag áttétmentes regionális nyirokcsomók sebészi eltávolítását. Az elektív blokkdisszekció azonban számos szövőd-ménnyel és kellemetlenséggel járhat a beteg számára (általános érzéstelenítés, sebfertőzés, elhúzódó savózás, limfödéma, visszatérő limfangitiszek, mozgásbeszűkülés, érzészavarok), amelyek kedvezőtlenül befolyásolják életminőségét. Az elektív blokkdisszekciót javaslok a korábbi retrospektív tanulmányok eredményeire alapozták véleményüket (29, 68, 85, 88, 95). Ezekből a tanulmányokból kiderült, hogy a vékony melanomák (<1 mm) esetén a regionális nyirokcsomók daganatos érintettségének kockázata rendkívül alacsony (<5%), gyógyulási esélyük pedig nagyon jó (>98%). Ennél a betegcsoportnál az elektív blokkdisszekció semmiképpen nem javasolható. A vastag melanomák (>4 mm) esetén a regionális nyirokcsomók daganatos érintettségének aránya magas (>60%), ugyanakkor azonban az okkult távoli áttétek aránya is magas (>70%), ezért az elektív regionális nyirokcsomó-blokkdisszekció ebben a betegcsoportban sem javasolható. A közepes vastagságú melanomák (1–4 mm) esetében azonban a retrospektív tanulmányok statisztikailag szignifikánsan jobb túlélési eredményeket igazoltak az elektív blokkdisszekcióval kezelt betegcsoportban. Közepes vastagságú melanomáknál az okkult regionális áttétek kockázata körülbelül 20 és 50% között van, az okkult távoli metasztázisok aránya pedig kevesebb, mint 20%.

Napjainkig négy prospektív randomizált tanulmány eredményeit közölték a nemzetközi szakirodalomban (63). A korábbi két tanulmány (WHO Melanoma Trial 1 és a Mayo Clinic Melanoma Trial) nem igazolt statisztikailag jelentős különbséget az elektív blokkdisszekcióval kezelt és az obszervált csoportok között (94, 108, 109). A két tanulmány eredményei azonban részben a megfelelő stratifikáció (prognosztikai faktorok) hiánya, részben a kis betegszám miatt nem általánosíthatók. Az utóbbi két tanulmány közül a WHO Melanoma Trial 14 csak törzsi elhelyezkedésű, 1,5 mm-nél vastagabb elváltozásokat sorolt be két karra (blokkdisszekció vs. obszerváció) (21). A tanulmány hiányossága, hogy rutinszerűen nem végeztek limfoszcintigráfiát az elvezető régiók meghatározására. A vizsgálat nem talált statisztikailag jelentős különbséget a két kar között, azonban egyrészt igazolta a regionális nyirokcsomók okkult daganatos érintettségének független kedvezőtlen prognosztikai szerepét, másrészt a korai terápiás blokkdisszekció (elektív blokkdisszekció során talált pozitív nyirokcsomók) túlélési előnyét a későivel (obszerváció során klinikailag megjelent regionális nyirokcsomó

móáttétek) szemben. Az Intergroup Melanoma Surgical Trial a betegeket tumorvastagság, elhelyezkedés és ulceráció szerint stratifikálva sorolta be két karra (blokkdisszekció vs. obszerváció) (7, 8). Törzsi elhelyezkedésű melanomák esetén limfoszcintigráfiával határozták meg az elvezető régió(ka)t, és az összes régióban elvégezték a blokkdisszekciót. A két kar között sem az 5, sem a 10 éves túlélésben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Alcsoportvizsgálatok a 60 év alatti 1-2 mm vastag melanomájú betegek esetén az elektív blokkdisszekció túlélési előnyét igazolták. A kor azonban nem volt stratifikációs tényező, így ez a különbség inkább statisztikai, mint biológiai jelenségnek tekinthető. Összefoglalva: a prospektív randomizált vizsgálatok nem igazolták az elektív blokkdisszekció előnyét, azonban felhívták a figyelmet a regionális staging jelentőségére, illetve arra, hogy klinikailag okkult nyirokcsomó-metasztázis esetén a korai terápiás blokkdisszekció túlélési előnyt jelent, különösen a közepes vastagságú melanomák esetén.

Morton 1992-ben közölte eredményeit egy új minimálisan invazív regionális staging eljárásról, az úgynevezett kék festékes őrszem nyirokcsomó-biopsziáról (72). Az őrszem nyirokcsomó elmelet lényege, hogy a regionális metasztázis kialakulása nem véletlenszerű, hanem egy meghatározható folyamat. A regionális nyirokelvezetés első állomását nevezzük őrszem nyirokcsomónak. Ez a nyirokcsomó a regionális metasztázis kialakulásának első és legvalószínűbb helye. Ennek a nyirokcsomónak az áttétmentessége jelzi a régió többi nyirokcsomójának áttétmentességét, és a blokkdisszekció elkerülhető. A vizsgálatot 223 beteg 237 elvezető nyirokrégióján végezték. Törzsi lokalizációjú melanomák esetén az elvezetés irányát preoperatív kután limfoszcintigráfiával határozták meg. Műtét előtt 5-10 perccel az elváltozás vagy a kimetszés hege köré intrakután kék festéket (izoszulfán-kék) adtak. A régió feltárása után megkeresték a kékre festődött nyirokuta(ka)t, és követték az első, az őrszem nyirokcsomó(k)ig, amelyeket külön eltávolítottak. Ezután minden esetben elvégezték a komplettáló elektív nyirokcsomó-blokkdisszekciót. Legalább egy őrszem nyirokcsomót a régiók 82%-ában tudtak azonosítani. Az eljárás érzékenysége 95% (38/40), a pontossága 99% (192/194) volt (a fajlagosság az őrszem nyirokcsomó meghatározásából adódóan mindig 100%). Két esetben észleltek negatív őrszem nyirokcsomó mellett a régió többi nyirokcsomójában (egy-egy nyirokcsomó) áttétet. A téves negatív arány így 5%-nak adódott.

A módszert Alex és Krag (1993) fejlesztette tovább (4). Kék festék helyett <sup>99m</sup>Tc-Technécium (Tc) izotóppal jelölt kolloidot adtak intrakután az elváltozás vagy a kimetszés hege köré. Dinamikus limfoszcintigráfia után az elvezető régióban az őrszem nyirokcsomó(ka)t (az első izotópot felvevő, aktív nyirokcsomó(k) a régióban) műtét közben úgynevezett kézi gamma-szondával azonosították. Az izotópos és a kék festékes módszer kombinálását (kettős jelöléses technika) Krag írta le először 1995-ben (58). Jelenleg nemzetközi és

hazai tapasztalatok alapján a dinamikus limfoscintigráfiával kiegészített kettős jelöléses módszert tartjuk a követendőnek (2, 15, 66, 73, 80, 83). A dinamikus limfoscintigráfia az elvezető nyirokrégiók (törzsi, váll, fej-nyaki, perineális lokalizáció) és az esetleges in-tranzit nyirokcsomók meghatározása céljából elengedhetetlen (44, 79, 83, 89, 97, 100, 105, 106). Az őrszem nyirokcsomó(ka)t az összes elvezető régióból el kell távolítani. Saját gyakorlatunkban kivételt csak a ritka testüregi (paraortikus vagy paraszternális) nyirokelvezetés képez, ezekből a régiókból az őrszem nyirokcsomó(ka)t nem távolítjuk el, ugyanis véleményünk szerint a beavatkozás várható haszna nem áll arányban annak nagyságával és kockázatával. Az iliakális elhelyezkedésű őrszem nyirokcsomó(k)at azonban eltávolítjuk. Iliakális nyirokelvezetést eddig csak alsó végtagi melanómák esetén észleltünk. Az őrszem nyirokcsomó-biopszia technikája melanoma malignum esetén apróbb eltérésektől eltekintve egyezményesnek tekinthető (73). Ezzel a módszerrel az őrszem nyirokcsomó-eltávolítási arány 95% felett van. Az őrszem nyirokcsomó-biopsziával szerzett kezdeti kedvező tapasztalatokról már a hazai irodalomban is beszámoltak (66, 80, 83, 102).

Mivel Morton eredeti tanulmánya óta senki nem végzett komplettáló elektív blokkdisszekciót őrszem nyirokcsomó-biopszia után, ezért a módszer érzékenysége és a téves negatív arány közvetlenül nem adható meg, csak a követési adatokból kalkulálható az idő függvényében. Jelenlegi tapasztalatok szerint negatív őrszem nyirokcsomó-biopszia után a regionális recidívák aránya 3 év után 2 és 7% között van (22, 35, 69, 74). A téves negatív biopsziáknak több oka is lehet. Legkézenfekvőbb ok a technikai hiba, amely az esetek egy részéért egyértelműen felelős, ugyanis a recidívák gyakrabban fordulnak elő a tanulási fázisban. Másik ok lehet a patológiai feldolgozás elégtelensége, amelyet az támaszt alá, hogy a regionális recidívák őrszem nyirokcsomóinak revíziója és kiegészítő vizsgálata az esetek akár 80%-ában is igazolja az áttét jelenlétét (22, 35). Harmadik ok lehet, hogy a daganatosan elzárt őrszem nyirokcsomó nem veszi fel a jelölőanyagot, ezért egy másik, daganatmentes nyirokcsomót azonosítunk tévesen őrszem nyirokcsomónak. Végül az is feltételezhető okként, hogy a biopszia időpontjában a nyirokutakban már vannak daganatsejtek, amelyek még nem érték el az őrszem nyirokcsomót, és annak eltávolítása után egy másik nyirokcsomóban képeznek áttétet.

Az őrszem nyirokcsomó-biopszia lehetőséget teremt a patológus számára az eltávolított nyirokcsomók költség-hatékony részletes szövettani, esetleg molekuláris patológiai (RT-PCR) feldolgozására. Ez a részletes feldolgozás jelentősen pontosítja a staginget (93, 96). Az így felfedezett úgynevezett mikrometasztázisok klinikai jelentősége még nem egyértelműen tisztázott, azonban egyre több adat szól amellett, hogy jelentős prognosztikai szerepük van (93). A patológiai feldolgozás és az intraoperatív szövettani vizsgálat kérdésével közleményünkben részletesen nem foglalkozunk (27).

Az őrszem nyirokcsomó-biopszia napjainkra az Egyesült Államokban a primer, klinikailag régió-negatív melanómák esetén rutin eljárássá vált (69). Európában és Ausztráliában a vélemények ennél kicsit visszafogottabbak, ennek ellenére a legtöbb szerző javasolja az elvégzését (74). Az őrszem nyirokcsomó-biopszia rutinszerű alkalmazása mellett több érv is szól. Először: ez a minimálisan invazív sebészi beavatkozás pontosítja a betegek stádiumba sorolását, és jelentős prognosztikai információt nyújt (9, 10, 98). (Ez tükröződik az American Joint Committee on Cancer új stádiumbesorolási rendszerében is (AJCC Cancer Staging Manual 6. kiadás, 2002), amelyet egy nagy betegcsoporton végzett prognosztikai tanulmány alapján dolgoztak ki.) Másodsor: lehetővé teszi a korai terápiás regionális nyirokcsomó-blokkdisszekció szelektív alkalmazását, amely a korábbi tanulmányok szerint szignifikánsan javítja a túlélési eredményeket (21). Harmadszor: az adjuváns onkológiai kezelés meghatározása szempontjából jelentős információt nyújt. Negyedszer: adjuváns kezelésre vonatkozó prospektív randomizált klinikai vizsgálatokba történő besorolásnál elengedhetetlen stratifikációs tényező (69). A módszer ellenzői egyrészt a prospektív randomizált tanulmányok eredményeinek hiányát hozzák fel érvként (25). Tekintettel azonban arra, hogy az őrszem nyirokcsomó-biopszia elsősorban nem terápiás, hanem diagnosztikus (staging) eljárás, ezért értékét a korábbi staging eljárásokéval (képalkotók, elektív blokkdisszekció) kell összehasonlítani. Az összehasonlítás szerint az őrszem nyirokcsomó-biopszia a jelenleg rendelkezésre álló legérzékenyebb és legfajlagosabb regionális staging vizsgálat (1, 23). A másik érv, hogy a melanómás betegek sorsát nem a regionális, hanem a szisztémás áttétek határozzák meg (25). Ez az érv látszólag igaz, azonban a regionális kontroll minden daganat esetén alapvető fontosságú, illetve elméleti megfontolások és az eddigi tapasztalatok szerint is a szubklinikus regionális áttétek eltávolítása javítja a túlélést (21). Saját véleményünk megegyezik a módszert támogatókéval. Az alábbi indikációk alapján javasoljuk a beavatkozás elvégzését: 1. közepesen vastag (1–4 mm) primer elváltozás; 2. vékony melanoma (<1 mm), ha ulceráció van és/vagy az invázió szintje legalább Clark IV és/vagy regresszió észlelhető; 3. vastag daganat (>4 mm), ha nincs ulceráció (10). Kontraindikációk a következők: klinikailag pozitív régió, kimutatható távoli áttétek, a beteg rossz általános állapota, terhesség. Az őrszem nyirokcsomó-biopszia megelőző excízió után is sikerrel elvégezhető! Kivételt jelent, ha széles excízió után a defektus fedése lokális lebennyel történt.

Pozitív őrszem nyirokcsomó-biopszia után elvégzett komplettáló blokkdisszekciók közel 80%-ában a régió többi nyirokcsomójában már nem észlelhető áttét. Felvetődik tehát a kérdés, hogy a komplettáló műtét feltétlenül szükséges-e minden esetben. Az eddigi elemzések sajnos nem tudtak egyértelműen meghatározni olyan betegcsoportot, amelynél a további nyirokcsomók po-

zitivitásának kockázata kellően alacsony lenne ahhoz, hogy a régió további kezelése elhagyható legyen (27, 96). A régiót tehát pozitív biopszia után mindenképpen kezelni kell. A sebészi kezelés mellett egy másik lehetőség a régió irradiációja. A kérdés eldöntésére prospektív randomizált tanulmányok szükségesek (túlélés, regionális kontroll, szövődmények, életminőség végpontokkal). Tanulmányon kívül azonban jelenleg az őrszem nyirokcsomó-pozitív betegeknél a komplettáló korai terápiais blokkdisszekció a követendő kezelés.

### Lokális recidívák és regionális áttétek sebészi kezelése

A helyi kiújulások sebészi kezelése az ismételt széles kimetszés. Sajnos az esetek jelentős részében a lokális recidívák nem izoláltak, hanem regionális és/vagy távoli áttétekkel együtt manifesztálódnak. Ezekben az esetekben, illetve elhanyagolt helyi kiújulások esetén a multimodális kezelésen belül az esetleges sebészi beavatkozás időpontját egyénileg kell meghatározni. A lokális kontrollra palliatív szándékkal (életminőség javítása) még távoli áttétek esetén is törekedni kell.

A regionális áttéteket két csoportra osztjuk: 1. a primer elváltozás és a régió között megjelenő limfogén áttétek, az úgynevezett in-tranzit áttétek; 2. a regionális nyirokcsomókban kialakult áttétek. A két folyamat egyszerre is megjelenhet (10). A klinikailag észlelhető limfogén (regionális) áttétek már a primer tumor felfedezésének időpontjában is jelen lehetnek (szinkron regionális áttétek), vagy csak később manifesztálódnak (metakron regionális áttétek). A regionális áttétek nem ritkán távoli áttétekkel egyszerre jelentkeznek. A regionális áttétek kezelési taktikáját a betegség aktuális kiterjedtsége határozza meg. Izolált regionális áttétek esetén remény van a beteg gyógyulására, ezért a sebészi kezelés is aktívabb, radikálisabb. Egyidejű távoli áttétek esetén is fontos a regionális kontroll palliatív szándékkal, azonban ilyenkor egyéni mérlegelés után (a beteg életkora, általános állapota, várható élettartama) lehetőleg a legkisebb megterhelést jelentő kezelési módszer választandó, amely az esetek egy részében nem sebészi módszereket jelent (irradiáció, intervenció radiológiai regionális kemoterápia).

Az izolált regionális nyirokcsomóáttétek kezelése a terápiais regionális nyirokcsomó-blokkdisszekció (30, 51). Irodalmi adatok szerint a beavatkozás után az ötéves túlélés nem válogatott betegcsoportban 19 és 43% között van (39, 42, 48, 114). Prognosztikai szempontból a primer tumor vastagságának és a daganatosan érintett nyirokcsomók számának van döntő jelentősége (9, 10, 114). Négy vagy annál több pozitív nyirokcsomó esetén a túlélés esélye jelentősen csökken. Terápiais blokkdisszekció után a betegség első kiújulása legtöbbször (az összes kiújulás 50–70%-a) távoli szervekben jelenik meg (114). A korábbi disszekció területében kialakult izolált recidívák aránya 10 és 20% között van (71, 113, 114). Az izolált regi-

onális nyirokcsomó-recidívák sebészi kezelése az úgynevezett reblockdisszekció. Ezek a beavatkozások technikailag sokszor rendkívül nehezek lehetnek, és a szövődmények aránya is magas.

A nyaki régió áttétes nyirokcsomói esetén nyaki blokkdisszekciót végzünk. A disszekció kiterjesztése kérdésében nincs egységes vélemény, de az utóbbi években a kevésbé invazív eljárások (szelektív blokkdisszekciók) terjedtek el. Fejnyaki melanomás beteget, akinek nyaki nyirokcsomóáttétei jelentek meg, mindenképpen a melanoma sebészetében nagy gyakorlattal és tapasztalattal rendelkező intézetbe kell irányítani (76–78).

A hónalji régió nyirokcsomóáttétei esetén a sebészi álláspont egységes. Komplet (I+II+III-as szint) axilláris blokkdisszekció végzendő. Az ingvinális régió áttétes nyirokcsomóinak sebészi kezelése az ingvinális blokkdisszekció. A disszekció kiterjedtsége vonatkozásában a vélemények egyelőre nem egységesek (42, 48, 99, 103). Szuperficiális ingvinális blokkdisszekció után az iliaális recidívák aránya 5–26% között van (42, 48). Ilioingvinális blokkdisszekció során 5–52%-ban észlelték az iliaális nyirokcsomók daganatos érintettségét (42, 48, 99). Pozitív iliaális nyirokcsomók esetén a prognózis lényegesen rosszabb, mint negatív nyirokcsomók esetén (ötéves túlélés 0–40%). Karakousis anyagában pozitív iliaális nyirokcsomók esetén a tízéves túlélés 25% volt, negatív esetben viszont 39% (48). Az áttétes iliaális nyirokcsomók eltávolítása tehát mind a regionális kontroll, mind pedig a túlélés szempontjából indokolt lenne, azonban a negatív nyirokcsomók eltávolítása a prognosztikai előnyökön kívül csak a posztoperatív morbiditást fokozná (42, 99). Ilioingvinális blokkdisszekció tehát nem javasolható minden esetben, amikor klinikailag ingvinális nyirokcsomóáttétet észlelünk. A nem invazív vizsgálatok érzékenysége sajnos jelenleg nem kielégítő annak eldöntésére, hogy kiknél végezzük el a kiterjesztett disszekciót (23, 42, 99). Karakousis javaslata szerint minden esetben végezzük el a disszekciót az iliaca bifurcatióig. Ha a vena iliaca externa melletti nyirokcsomók makroszkóposan pozitívak, akkor terjesszük ki a disszekciót az aorta bifurcatióig (48). Hughes szerint akkor végezzük el ilioingvinális disszekciót, ha az ingvinális régió klinikailag masszívan érintett, és/vagy iliaálisan tapintható elváltozást észlelünk, és/vagy képkötő vizsgálatok kóros nyirokcsomókat igazolnak az iliaális régióban, és/vagy a Cloquet nyirokcsomó (a canalis femoralisban helyezkedik el a vena femoralistól mediálisan) makroszkóposan vagy szövettanilag áttétesnek bizonyul (42). A csak igen ritkán végzett limfadenektómiákat (genuális, kubitális, szupraklavikuláris) részletesen nem tárgyaljuk.

Az izolált in-tranzit áttétek sebészi kezelésében több módszer is szóba jöhet, illetve ezek az eljárások egymással kombinálhatóak. Az áttétek kimetszése az egyik lehetőség, azonban ha számos elváltozás van jelen, akkor ez a módszer nem alkalmazható. A nagyobb méretű és/vagy mélyebben elhelyezkedő áttétek eltávolítására

azonban sokszor ez az egyetlen lehetőség. Kevésbé invazív módszerek a diatermiás-, a krio- és a lézerabláció. Általában nagyszámú, viszonylag kisebb, illetve felületes elhelyezkedésű elváltozások esetén alkalmazhatók, szükség szerint ismételtelhetők. A fenti módszerekkel az 5 éves túlélés 8–50% között van (41, 43, 47).

A végtagra lokalizált in-tranzit áttétek kezelésére alkalmazható eljárás az úgynevezett izolált hipertermiás végtagi (bio)kemoperfúzió (3, 59, 60). A beavatkozás során a végtag artériáját és vénáját kiperaráljuk, kanüláljuk, a vétagot mandzsettával kirekesztjük. A keringést perfúziós pumpával tarjuk fent az izolált régióban. A gyógyszert a perfundált területbe adjuk, így nagyobb koncentrációt érhetünk el lényeges szisztémás toxicitás nélkül. Alkalmazhatunk külső oxigenizációt, vagy végezhetjük a perfúziót hipoxiás körülmények között is. A beavatkozás közben a vétagot és/vagy a perfundált folyadékot melegítjük (enyhe hipertermia: 39–40 °C, magas hipertermia: 41–42 °C). A leggyakrabban alkalmazott kemoterapeutikum a melfalan (3, 59). Ezzel a gyógyszerrel átlagban 50%-ban komplett és közel 100%-ban részleges remisszió érhető el. A beavatkozás után az in-tranzit recidívák aránya 24–54% között van. A recidívák azonban általában mind méretben, mind méretben kisebbek, így lehetőség van más módszerek (excízió, diatermiás-, krio-, lézerabláció) alkalmazására ezek kezelésében. Szükség esetén a perfúzió ismételtelhető is. Perfúzió után az ötéves túlélés 28–73% között van (3, 36, 59, 60, 101). Az utóbbi években gyógyszerként a humán rekombináns tumor necrosis factor-alfát (TNF- $\alpha$ ) és az interferon-gammát (IFN- $\gamma$ ) is alkalmazták egyedül vagy melfalannal kombinálva. Az eredmények biztatóak, a komplett remisszió aránya 80%-ra nőtt (3, 65). Az izolált hipertermiás végtagi kemoperfúziót magas kockázatú végtagi melanomák esetén adjuváns kezelésként is alkalmazták, azonban az eredmények nem voltak meggyőzőek (31, 91, 112). Nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a (bio)kemoperfúzió súlyos lokális szövődésményei is lehetnek (kiterjedt szövetelhalások), amelyek szepszishoz vezethetnek, és a vétag amputációját tehetik szükségessé (3, 59). A végtagra lokalizált egyéb módszerekkel kezelhetetlen in-tranzit áttétek esetén végső lehetőségként az amputáció javallata is felmerül, különösen, ha többszörös, mélyen infiltráló, vérző, váladékózó és fájdalmas elváltozásokról van szó (45).

Lokális betegség (primer vagy recidíva) és regionális áttétek különböző változatokban egyszerre is manifesztálódhatnak. Ezekben az esetekben a fenti sebészi kezelési lehetőségeket egyéni mérlegelés alapján kell kombinálni.

### Távoli áttétek sebészi kezelése

A melanoma malignum csaknem minden szervbe adhat áttétet (82). Az áttétek leggyakoribb megjelenési helyei a bőr, lágyszövetek, távoli nyirokcsomók (M1a); tüdő (M1b); máj, tápcsatorna, központi idegrendszer, csontok és egyéb szervek

(M1c). Következésképpen emelkedett szérumbilaktátdehidrogenáz- (LDH) szint esetén a beteget függetlenül az áttét lokalizációjától az M1c kategóriába soroljuk (10). A távoli áttétes melanomások (IV. stádiumú) betegek jelentős részének többszörös és/vagy több szervet is érintő metasztatizációi vannak. A betegek körülbelül 10–20%-ában észlelhető szoliter vagy limitált számú, egy szervet érintő áttét. Kuratív céllal csak ezeknél a betegeknél jöhet szóba sebészi beavatkozás. Természetesen palliatív vagy életmentő indikációval kiterjedt metasztatikus betegség esetén is szükség lehet műtéti kezelésre (92, 116). Összefoglalóknban nem foglalkozunk részletesen a központi idegrendszeri és az összeális áttétek sebészi kezelésével, ezeknek a betegeknél a műtéti ellátása az idegsebészet, az ortopédia, illetve a traumatológia körébe tartozik. A metasztatikus melanoma műtéti kezelése kapcsán figyelembe kell venni azt a tényt, hogy jelenleg ennek a betegségnek hatékony onkológiai kezelési lehetősége nincs. Az önmagukban alkalmazott szisztémás onkológiai kezelésekkkel átmeneti javulás elérhető ugyan, de gyógyulásra vagy tartós tünetmentességre nem számíthatunk. Az utóbbi években a klinikai tanulmányok fázisába eljutott aktív specifikus immunkezelés (vakcináció, dendritikus sejtekkel történő kezelés) komoly reményt jelenthet a melanoma kezelésében. A kezdeti tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy ez a kezelés akkor a leghatékonyabb, ha a klinikailag kimutatható daganatos elváltozásokat makroszkóposan maradéktalanul sebészileg eltávolítják, vagy egyéb módszerrel (termo-, krio-, lézerabláció, sugárkezelés, kirekesztéses (stop-flow) regionális biokemoperfúzió) elpusztítják (komplett citoredukció) (55, 70, 81, 84, 115). A fenti beavatkozások után (feltételezhetően) visszamaradt klinikailag okkult áttéteket (minimális reziduális betegség) az aktív specifikus immunkezelés sikeresen és tartósan képes kontrollálni (81, 115).

Kuratív szándékkal műtétet csak válogatott esetekben, szigorú javallatok alapján végzünk (32, 49, 81, 115). A beavatkozás előtt a beteg részletes onkológiai kivizsgálása szükséges. A fizikális vizsgálat mellett a mellkasi, a hasi-kismedencei régió, a központi idegrendszer és a csontok részletes képalkotó vizsgálata (ultrahang, CT, MR, csontscan) elengedhetetlen. Az elsődleges kezelés és az áttét megjelenése között eltelt idő, illetve az áttét növekedési tendenciája (megkettőződési idő) fontos kórjóslati tényezők (49, 115). Értékes prognosztikai információkat nyújthatnak a laboratóriumi vizsgálatok eredményei is (süllyedés, LDH, S-100 fehérje) (10, 67). Az utóbbi években a pozitronemissziós tomográfia (PET) is hozzátartozik ezeknek a betegeknél a kivizsgálásához ott, ahol ennek feltételei adóttak (23). Természetesen a beteg általános állapota is döntő szempont a műtéti javallat felállításában szempontjából.

A kuratív műtét az áttétek radikális eltávolítását jelenti (metasztazektómia vagy reszekció). Ha az áttét eltávolítása makro-és mikroszkóposan radikális volt, akkor a lokalizációtól függően az ötéves túlélés a következő: bőr, lágyszövet, távoli nyi-

rokcsomók 14–33%, tüdő 12–31%, tápcsatorna, máj 0–20%, mellékvese 50% (17, 32, 38, 49, 52, 54, 115). Ha sikeres metasztazektómia vagy reszekció után szoliter áttét jelenik meg ugyanabban a szervben vagy egy másik szervben, akkor válogatott esetekben a fenti szigorú kivizsgálás után ismételt kuratív műtét szóba jön. Morton munkacsoportjának anyagában az ötéves túlélés ismételt radikális áttételtávolítás után 21% volt (81).

Palliatív vagy életmentő műtétet a következő esetekben végzünk: tápcsatornai átfürödés, vérzés, obstrukció; visszatérő mellkasi folyadék; fájdalmas, vérző, váladékozó bőr- vagy lágyrészáttek. Tápcsatornai vérzés és obstrukció esetén, ha lehetséges, reszekciót kell végezni. Sokszor azonban a reszekció technikailag nem elvégezhető, ilyenkor megkerülő anasztomózt készítünk (18, 37, 54). Visszatérő mellkasi folyadék sebészi kezelése a pleurodézis. Vérző, váladékozó, fájdalmas bőr-, lágyrészváltozásokat eltávolítunk vagy deminuírunk, esetleg szóba jöhet az elváltozások krio- vagy lézerablációja. Palliatív műtétek után tartós túlélésre általában nem számíthatunk, de a betegek életminősége jelentősen javulhat (116).

## Összefoglalás, következtetés

A lokoregionális stádiumú melanoma malignum kezelésében a sebészetnek meghatározó szerepe van. Az izolált regionális biokemoperfúzió és az őrszem nyirokcsomó-biopszia technikáját melanoma malignumos betegeken dolgozták ki először. Az őrszem nyirokcsomó-biopszia azóta csaknem forradalmasította a korai emlőrák ellátását, és egyéb szolid tumorok kezelésében is sikerrel alkalmazhatónak tűnik. A metasztatikus melanoma sebészi kezelése kapcsán felvetődik a komplett sebészi citoredukció és az adjuváns aktív specifikus immunkezelés jelentőségének kérdése, amely a jövőben a többi primer és áttétes daganat kezelési eredményeit is javíthatja.

## Irodalom

1. Acland KM, Healy C, Calonje E, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 19: 2674-2678, 2001
2. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 223: 217-224, 1996
3. Alexander HR, Fraker DL, Bartlett DL. Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *J Surg Oncol* 12: 416-428, 1996
4. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma-probe guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 2: 303-308, 1993
5. Austin JR, Byers RM, Brown WD, et al. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 18: 107-117, 1996
6. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). *Ann Surg* 218: 262-269, 1993
7. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. 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* 224: 255-266, 1996
8. Balch CM, Soong SJ, Ross MI, et al. 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* 7: 87-97, 2000
9. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-3634, 2001
10. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-3648, 2001
11. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. 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* 8: 101-108, 2001
12. Balm AJM, Kroon BBR, de Boer JB, et al. Report of a symposium on: diagnosis and treatment of cutaneous head and neck melanoma. *Eur J Surg Oncol* 20: 112-114, 1994
13. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E, et al. Wide versus narrow surgical excision in thin (<2 mm) stage I primary cutaneous melanoma: long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients (abstract). *Proc Am Assoc Clin Oncol* 12: 387, 1993
14. Bong JL, Herd RM, Hunter JAA, for and on behalf of Scottish Melanoma Group. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 46: 690-694, 2002
15. Bostick P, Essner R, Glass E, et al. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg* 134: 43-49, 1999
16. Brady MS, Kavolius JP, Quan SHQ. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 38: 146-151, 1995
17. Branum GD, Epstein RE, Leight GS, et al. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Surgery* 109: 127-131, 1991
18. Branum GD, Seigler HF. Role of surgical intervention in the management of intestinal metastases from malignant melanoma. *Am J Surg* 162: 428-431, 1991
19. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172: 902-908, 1970
20. Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margins for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 145: 691-692, 1977
21. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. on behalf of the WHO Melanoma Programme. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 351: 793-796, 1998
22. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 233: 250-258, 2001
23. Cobben DCP, Koopal S, Tiebosch ATMG, et al. New diagnostic techniques in staging in the surgical treatment of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 28: 692-700, 2002
24. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomised study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 89: 1495-1501, 2000
25. Coldiron BM. Sentinel node biopsy: who needs it? *Int J Dermatol* 39: 807-811, 2000
26. Cowles RA, Johnson TM, Chang AE, et al. Useful techniques for the resection of foot melanomas. *J Surg Oncol* 70: 255-260, 1999
27. Cserni G. Melanoma malignumos betegek sentinel nyirokcsomóinak patológiai vizsgálata. *Magyar Onkológia* 47:51-57, 2003
28. Day CL Jr, Mihm TM, Sober AJ, et al. Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma. *N Engl J Med* 306: 479-482, 1982

29. Drepper H, Kohler CO, Bastian B, et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 72: 741-749, 1993
30. Farkas E, Rahóty P. Melanoma malignum kezelése osztályunkon. *Magyar Sebészet* 44: 215-219, 1991
31. Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, et al. A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. *Eur J Surg Oncol* 23: 6-9, 1997
32. Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, et al. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 175: 413-417, 1998
33. Fortin PT, Freiberg AA, Rees R, et al. Malignant melanoma of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am* 77: 1396-1403, 1995
34. Geraghty PJ, Johnson TM, Sondak VK, et al. Surgical treatment of primary cutaneous melanoma. *Semin Surg Oncol* 12: 386-393, 1996
35. Gershenwald JF, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16: 2253-2260, 1998
36. Guadagni S, Russo F, Rossi CR, et al. Deliberate hypoxic pelvic and limb chemoperfusion in the treatment of recurrent melanoma. *Am J Surg* 183: 28-36, 2002
37. Guiman M, Klausner JM, Inbar M, et al. Surgical approach to malignant melanoma in the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 36: 17-20, 1987
38. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 743-750, 1992
39. Harris M, Shapiro RL, Roses DF. Malignant melanoma. Primary surgical management (excision and node dissection) based on pathology and staging. *Cancer* 75: 715-725, 1995
40. Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG, et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 219: 197-204, 1994
41. Hill S, Thomas JM. Treatment of cutaneous metastases from malignant melanoma using carbon-dioxide laser. *Eur J Surg Oncol* 19: 173-177, 1993
42. Hughes TMD, Thomas JM. Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma. *Br J Surg* 86: 1493-1498, 1999
43. Hueston JT. Integumentectomy for malignant melanoma of the limbs. *Aust N Z J Surg* 40: 114-118, 1970
44. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, et al. Vulvar melanoma. Is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 94: 486-491, 2002
45. Jaques DP, Coit DG, Brennan MF. Major amputation for advanced malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 169: 1-6, 1989
46. Johnson A, Mathai G, Robinson WA. Malignant melanoma of the perineum. *J Surg Oncol* 54: 185-189, 1993
47. Karakousis CP, Choe KJ, Holyoke ED. Biologic behavior and treatment of intransit metastasis of melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 150: 29-32, 1980
48. Karakousis CP, Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 81: 1771-1774, 1994
49. Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, et al. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 115: 295-302, 1994
50. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, et al. Local recurrence in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 3: 446-452, 1996
51. Karakousis CP. Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 14: 291-301, 1998
52. Karp NS, Boyd A, DePan HJ, et al. Thoracotomy for metastatic malignant melanoma of the lung. *Surgery* 107: 256-261, 1990
53. Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 92: 615-618, 1982
54. Klaase JM, Kroon BBR. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 77: 60-61, 1990
55. Klein ES, Davidson B, Apter S, et al. Total abdominal perfusion (TAP) in the treatment of abdominal metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 57: 134-137, 1994
56. Konstadoulakis MM, Ricaniadis N, Driscoll DL, et al. Malignant melanoma of the female genital system. *Eur J Surg Oncol* 20: 141-145, 1994
57. Köves I, Besznyák I, Kovács T, et al. Az anorectalis melanomákról. *Magyar Sebészet* 50: 97-100, 1997
58. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 130: 654-658, 1995
59. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, et al. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann Surg* 220: 520-538, 1994
60. Kroon BBR, Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE. Isolated limb perfusion for melanoma. *J Surg Oncol* 79: 252-255, 2002
61. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 13: 983-987, 1985
62. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedures on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 78: 1108-1110, 1991
63. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 137: 458-461, 2002
64. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma. A systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 137: 1101-1105, 2002
65. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, et al. 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* 10: 52-60, 1992
66. Liskay G, Farkas E, Péley G, et al. Preoperatív limfoszcintigráfiával végrehajtott sentinel nyirokcsomó műtétek melanoma malignumban. *Magyar Onkológia* 44: 141-143, 2000
67. Martenson ED, Hansson LO, Nilsson B, et al. Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 824-831, 2001
68. McCarthy WH, Shaw HM, Milton GW. Efficacy of elective lymph node dissection in 2347 patients with clinical stage I malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 161: 575-580, 1985
69. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol* 19: 2851-2855, 2001
70. Metzger U, Röthlin M, Burger HR, et al. Long-term complete remission of melanoma liver metastases after intermittent intra-arterial cisplatin chemotherapy and surgery. *Eur J Surg Oncol* 23: 270-279, 1997
71. Monsour PD, Sause WT, Avent JM, et al. Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma. *J Surg Oncol* 54: 18-22, 1993
72. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399, 1992
73. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. A multicenter trial. *Ann Surg* 230: 453-465, 1999
74. Nieweg OE, Tanis PJ, de Vries JDH, et al. Sensitivity of sentinel node biopsy in melanoma. *J Surg Oncol* 78: 223-224, 2001
75. Ng AKT, Jones WO, Shaw JHF. Analysis of local recurrence and optimizing excision margins for cutaneous melanoma. *Br J Surg* 88: 137-142, 2001
76. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schafer K, et al. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck. *Am J Surg* 162: 310-314, 1991
77. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 16: 222-226, 1992
78. O'Brien CJ, Petersen-Schafer K, Papadopoulos T, et al.



- Evaluation of 107 therapeutic and elective parotidectomies for cutaneous melanoma. *Am J Surg* 168: 400-403, 1994
79. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 170: 461-466, 1995
  80. Oláh J, Gyulai R, Varga J, et al. Órszem nyirokcsomóbiopsziával szerzett tapasztalataink melanoma malignumban. *LAM* 11: 536-541, 2001
  81. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, et al. Metastectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 71: 209-213, 1999
  82. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, et al. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 135: 807-810, 1978
  83. Péley G, Sinkovics I, Liszky G, et al. Az intraoperatív gamma-próba által vezérelt órszem nyirokcsomóbiopszia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében. *Orv Hetil* 140: 2331-2338, 1999
  84. Pilati P, Mocellini S, Miotto D, et al. Stop-flow technique for loco-regional delivery of antiproliferative agents: literature review and personal experience. *Eur J Surg Oncol* 28: 544-553, 2002
  85. Reintgen D, Cox EB, McCarty KS Jr, et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. *Ann Surg* 198: 379-384, 1983
  86. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, et al. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 225: 1-14, 1997
  87. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 mm for cutaneous malignant melanoma with tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 77: 1809-1814, 1996
  88. Rompel R, Garbe C, Buttner P, et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 5: 189-194, 1995
  89. Roozendaal GK, de Vries JDH, van Poll D, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg* 88: 305-308, 2001
  90. Ross MI. Surgical management of stage I and II melanoma patients: approach to the regional lymph node basin. *Semin Surg Oncol* 12: 394-401, 1996
  91. Schraffordt Koops H, Vaglini M, Suciú S, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 16: 2906-2912, 1998
  92. Sharpless SM, Das Gupta TK. Surgery for metastatic melanoma. *Semin Surg Oncol* 14: 311-318, 1998
  93. Shivers SC, Wang X, Li W, et al. Molecular staging of malignant melanoma. Correlation with clinical outcome. *JAMA*, 280: 1410-1415, 1998
  94. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine prophylactic lymphadenectomy in management of malignant melanoma: preliminary results. *Cancer* 41: 946-956, 1978
  95. Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM, et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 219: 120-130, 1994
  96. Starz H, Balda BR, Krämer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 91: 2110-2120, 2001
  97. Stenius Muller MG, Hennipman FA, van Leeuwen PAM, et al. Unpredictability of lymphatic drainage patterns in melanoma patients. *Eur J Nucl Med* 29: 255-261, 2002
  98. Stenius Muller MG, van Leeuwen PAM, de Lange-de Klerk ESM, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 91: 2401-2408, 2001
  99. Sterne GD, Murray DS, Grimley RP. Iliioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 82: 1057-1059, 1995
  100. Tanabe KK. Lymphatic mapping and epitrochlear lymph node dissection for melanoma. *Surgery* 121: 102-104, 1997
  101. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, et al. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg* 132: 903-907, 1997
  102. Török L, Mari B, Főrizs A, et al. A szentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. *Orv Hetil* 139: 1339-1341, 1998
  103. Trias M, Targarona EM, Piulachs J, et al. Extraperitoneal laparoscopically assisted ilioinguinal lymphadenectomy for treatment of malignant melanoma. *Arch Surg* 133: 272-274, 1998
  104. Tseng JF, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Surgical management of primary cutaneous melanomas of the hands and feet. *Ann Surg* 225: 544-553, 1997
  105. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Lymphatic drainage from the skin of the back to retroperitoneal and paravertebral lymph nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 5: 384-387, 1998
  106. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Lymphatic drainage to triangular intermuscular space lymph nodes in melanoma on the back. *J Nucl Med* 37: 964-966, 1996
  107. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, et al. Head and neck melanoma in 534 stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg* 200: 769-775, 1984
  108. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 297: 627-630, 1977
  109. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 49: 2420-2430, 1982
  110. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 318: 1159-1162, 1988
  111. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126: 438-441, 1991
  112. Vrouenraets BC, Kroon BBR, Klaase JM, et al. Adjuvant regional isolated perfusion with melphalan for patients with Clark V melanoma of the extremities. *J Surg Oncol* 52: 249-254, 1993
  113. Warso MA, Das Gupta TK. Melanoma recurrence in a previously dissected lymph node basin. *Arch Surg* 129: 252-255, 1994
  114. White RR, Stanley WE, Johnson JL, et al. Long-term survival in 2505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Ann Surg* 235: 879-887, 2002
  115. Wong JH, Skinner KA, Kim KA, et al. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 113: 389-394, 1993
  116. Wornom III IL, Soong SJ, Urist MM, et al. Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. *Ann Surg* 204: 181-185, 1986