

Chirurgická terapia malígneho melanómu

prof. MUDr. Juraj Benca, PhD., MUDr. Eva Rovenská, MUDr. Marian Karaba

Klinika chirurgickej onkológie, NOÚ, LF SZU Bratislava

Základom liečby malígneho melanómu je exstirpácia s dostatočným resekcijným okrajom. Cieľom bezpečných okrajov je odstránenie primárneho tumoru a aj všetkých melanómových buniek, ktoré sa nachádzajú v okolitom tkanive. Význam resekcijných okrajov je zásadný, pretože súvisia s horším dlhodobým prežívaním, ak sú úzke. Ak sú okraje príliš široké, zhoršujú pooperačnú morbiditu, následný kozmetický výsledok a nezlepšujú celkové prežívanie. Biopsia sentinelových uzlín poskytuje spoľahlivé určenie štádia ochorenia a patrí k štandardu pri manažmente tejto malignity.

Kľúčové slová: melanóm, resekcijné okraje, biopsia sentinelových uzlín.

Surgical therapy of malignant melanoma

Basic strategy in treatment of is excision with safety margins. The purpose of the safety margin is to remove both the complete primary tumour and any melanoma cells that might have spread into the surrounding skin. Excision margins are important, if they are too narrow, long-term survival is worse. But if they are too wide, worsen postoperative morbidity, cosmetic outcomes and they not increase long-term survival. Sentinel lymph node biopsy provides accurate staging and it is standard practice in managing of disease.

Key words: melanoma, margins, sentinel lymph node biopsy.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 156–158

Úvod

Malígný melanóm predstavuje významnú medicínsku výzvu. Ide o nádorové ochorenie so stúpajúcou incidenciou, kde však incidencia varíruje s ohľadom na geografickú lokalizáciu a etnicitu. Malígný melanóm je najnebezpečnejší z kožných nádorov a je zodpovedný za 90 % mortality pri kožných malignitách (1). Chirurgickú liečbu malígneho melanómu možno rozdeliť na liečbu primárnej lézie, manažment spádovej lymfatickej oblasti, liečbu lokoregionálnej recidívy a intransitných metastáz a liečbu vzdialených metastáz.

Chirurgická liečba primárnej lézie

Primárna liečba a zároveň jediná kuratívna je exstirpácia primárnej lézie s dostatočným bezpečnostným lemom spolu s exstirpáciou aj priliehajúceho podkožného tkaniva en bloc. Cieľom je odstrániť všetky melanómové bunky z miesta primárnej lézie. Riziko lokálnej rekurencie (ponechané satelitné alebo intransitné metastázy) stúpa s hrúbkou primárnej lézie (2). Preto sa šírka bezpečnostného lemu určuje podľa hrúbky vlastného tumoru udávanej v milimetroch (Breslow). Na stanovenie bezpečnostného lemu vo vzťahu k hrúbke tumoru boli realizované viaceré prospektívne randomizované štúdie.

Resekčný okraj pri melanómoch do 4 mm

Randomizované štúdie sa zaoberajú najmä melanómami strednej hrúbky. Veronesiho štúdia zahrnovala melanómy s hrúbkou maximálne 2 mm. Pacienti s primárnym melanómom boli randomizovaní do dvoch ramien, kde v prvom ra-

me bol realizovaný resekcijný okraj 1 cm a v druhom 3 cm. Celkovo bolo v štúdiu 612 pacientov, v prvom ramene 305 a v druhom 307. U pacientov s hrúbkou tumoru menej ako 1 mm nebola pozorovaná lokálna recidíva bez ohľadu na resekcijný okraj. V skupine s hrúbkou tumoru 1 až 2 mm, išlo o 100 pacientov, bola verifikovaná lokálna recidíva u 4 pacientov s resekcijným okrajom do 1 cm. Podstatné je však to, že nebol štatisticky významný rozdiel v oboch ramenách v bezchorobnom období a v celkovom prežívaní v horizonte 55 mesiacov (3). Následne v horizonte sledovania 15 rokov štúdia opätovne potvrdila, že v oboch ramenách nebol rozdiel v bezchorobnom období a v celkovom prežívaní. Štúdia však bola čiastočne kritizovaná, pretože v skupine pacientov s užším resekcijným okrajom bola vyššia lokálna rekurencia (8 versus 3), ale tento rozdiel nebol štatisticky významný (4). Štúdia jednoznačne dokázala, že 1 cm resekcijný okraj je bezpečný pre melanómy hrúbky pod 1 mm a zabezpečuje dostatočnú lokálnu kontrolu ochorenia.

Optimálna šírka chirurgickej extirpácie pre melanómy strednej hrúbky bola ďalej overená tromi prospektívnymi randomizovanými štúdiami. Multicentrická štúdia z Francúzska porovnávala 5 cm okraj s 2 cm okrajom u 319 pacientov s hrúbkou melanómu s maximom 2 mm. Štúdia nezistila rozdiel v lokálnej rekurencii a v prežívaní v oboch ramenách (4). Ďalšia štúdia pod záštitou Intergroup Melanoma Committee porovnávala exstirpáciu melanómov s hrúbkou 1 až 4 mm, kde v jednom ramene bol resekcijný okraj 20 mm a v druhom 40 mm u 468 pacientov. Pacienti boli po exstirpácii primárnej lézie sledovaní 6 rokov. Lokálna rekurencia

v ramene s resekcijným okrajom 4 cm bola 0,8 % a v ramene s resekcijným okrajom 2 cm bola 1,7 %. Rozdiel však nebol štatisticky významný. Štatisticky významný rozdiel bol v použití kožných transplantátov, kde v ramene so 4 cm okrajom 46 % pacientov vyžadovalo kožný transplantát, kým v ramene 2 cm okrajom iba 11 % (5). Následne boli publikované 10-ročné výsledky, kde nebol štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní v oboch ramenách. V ramene s 4 cm okrajom bolo 77 % a v ramene s 2 cm okrajom 70 % (6). Výsledky ukazujú, že 2 cm resekcijný okraj pri melanómoch s hrúbkou 1 až 4 mm je dostatočný v zmysle radikality, ale navyše znižuje aj morbiditu a zlepšuje kozmetické výsledky v súvislosti s kožnými transplantátmi a širokým resekcijným okrajom. Prospektívna randomizovaná štúdia Swedish Melanoma Study Group porovnávala 2 a 5 cm resekcijný okraj u 989 pacientov s primárnym melanómom s hrúbkou 0,8 až 2 mm. Lokálna rekurencia predstavovala 1 % a bola rovnako distribuovaná v oboch ramenách a nebol rozdiel v dlhodobom prežívaní (7).

Podobné závery prinášajú aj metaanalýzy so zameraním na prospektívne randomizované štúdie porovnávajúce resekcijný okraj, lokálnu rekurenciu a prežívanie pri melanómoch strednej hrúbky. Metaanalýza autorov z Austrálie identifikovala 5 relevantných štúdií. Úzky resekcijný okraj bol definovaný na 1 až 2 cm, v tejto skupine bolo 1 663 pacientov, široký resekcijný okraj bol definovaný na 3 až 5 cm a v tejto skupine bolo 1 664 pacientov. Sledovanie variovalo od 5 do 15 rokov. Metaanalýza a ani jedna z prospektívnych štúdií neverifikovala štatisticky významný rozdiel v prežívaní pri užšom alebo širšom resekcijnom okraji (8).

Resekčný okraj pri melanómoch nad 4 mm

V súčasnosti v odbornej literatúre neexistujú prospektívne randomizované štúdie, ktoré by porovnávali resekčný okraj pri primárnej lézii hrubšej ako 4 mm a vzťah k lokálnej rekurencii a celkovému preživaní. Retrospektívne dáta z 278 pacientov pri resekčnom okraji presahujúcom 20 mm neukázali rozdiel v lokálnej rekurencii, bezchorobnom období a v celkovom prežívaní pri sledovaní 27 mesiacov (9).

Zásadným kritériom na určenie resekčného kraja je teda hrúbka vlastného tumoru udávaná v milimetroch (Breslow). Európsky konsenzus v tejto oblasti vyjadruje tabuľka 1. Bezpečnostný okraj 20 mm by sa mal zväziť aj v prípade primárnej lézie s ulceráciou, alebo tam, kde je verifikovaná spontánna regresia primárnej lézie. Bezpečnostný lem je možné zmenšiť z kozmetických alebo funkčných dôvodov v určitých lokalitách (tvár, hlava, krk, anogenitálna oblasť, sliznice) (10, 11).

Na hĺbku excízie zatiaľ neexistuje jednoznačný konsenzus a tejto problematike sa nevenujú žiadne prospektívne randomizované štúdie, čo sa následne odráža aj v odporúčaníach. Prospektívne štúdie, ktoré sa venovali šírke exstirpácie, nezahŕňali jej hĺbku. Prevláda všeobecná chirurgická prax, kde exstirpácia by mala siahať po svalovú fasciu. Pri extrémne obéznych pacientoch by mala siahať aspoň po povrchovú fasciu. Na trupe, hlave a krku dlhá os excízie by mala byť zvyčajne paralelná s kožnými líniami. Na končatinách by orientácia dlhej osi mala byť longitudinálna, prípadne šikmá, aby uľahčila sutúru a dobrý kozmetický efekt.

Lokálna excízia by mala mať eliptický tvar v pomere 3 : 1 v prípade primárnej sutúry. Pri lokalite primárnej lézie v oblasti prstov nohy by sa mala realizovať amputácia v metatarzo-falangeálnom kĺbe, pri palci by hlavica metatarzálnej kosti mala byť ponechaná (ak je to možné vzhľadom na lokalitu primárnej lézie) v záujme rehabilitácie pacienta. Ak je primárna lézia lokalizovaná na prstoch ruky, mala by sa zachovať čo najväčšia časť prsta, ale bez zníženia bezpečnostného lemu (12).

Chirurgická liečba lokálnej rekurencie

Jednoznačný mechanizmus lokálnej rekurencie nie je jasný. Lokálna rekurencia môže byť spôsobená manifestáciou reziduálnych mikrosatelitov v ponechanom okolitom tkanive po resekcii primárneho ložiska alebo ako intralymfatická diseminácia (13). Lokálna rekurencia

primárnej lézie je indikovaná na chirurgickú liečbu. Po iníciaľnej neadekvátnej operácii v zmysle resekčných okrajov takisto prichádza do úvahy reoperácia, pretože lokálna recidíva môže znamenať zvýšené riziko vzdialených metastáz a aj mortality.

Prítomnosť intranzitných a satelitných metastáz predstavuje nepriaznivý prognostický faktor, podobne ako klinicky detegovateľné metastázy v spádových lymfatických uzlinách (LU). Ak je počet metastáz malý, chirurgické riešenie je najvýhodnejšie a obvyčajne systémová liečba nie je indikovaná. Nezanedbateľný je aj časový faktor. Ak je progresia čo do veľkosti a počtu podkožných a kožných ložísk neudržateľná a časový horizont kratší, môže sa zväziť rádioterapia po chirurgickej intervencii.

Pri rozsiahlejšej, chirurgicky neriešiteľnej lokálnej rekurencii na končatinách (lentikulárne početné metastázy) a v prípade, že ochorenie nie je diseminované mimo končatiny, môže sa aplikovať izolovaná chemoperfúzia končatiny *melfalanom*, respektíve *tumor nekrosis faktorom* α , ktorá pomôže vyhnúť sa amputácii končatiny a môže viesť k dosiahnutiu priaznivej klinickej odpovede bez nutnosti amputácie a dlhodobému preživaní pacienta (14).

Spádová lymfatická oblasť

Biopsia sentinelových uzlín (Sentinel lymph node biopsy – SLNB) je v súčasnosti štandardnou súčasťou chirurgickej liečby malígneho melanómu a uznanou metódou určenia štádia, ktorá u pacientov s klinickým štádiom Ib alebo II odhaľuje klinicky okultné nodálne metastázy. Takto identifikuje skupinu pacientov s okultným štádiom III melanómu, ktorí sa stávajú kandidátmi na následnú kompletnú disekciu spádových LU a pre adjuvantnú systémovú liečbu (15). Stav sentinelových uzlín je potvrdeným prognostickým faktorom (16). Výsledky štúdie Balcha et al. preukázali, že pacienti s klinickým štádiom III majú významnú heterogenitu prognózy, pričom prežívanie pacientov s nodálnymi mikrometastázami bolo výrazne lepšie ako u pacientov s nodálnymi makrometastázami (17).

Za posledné desaťročie nastal významný posun od primárnej extenzívnej kompletnej disekcie spádových LU k menej agresívnej diagnostike a liečbe (18). Kompletná disekcia spádových LU vychádzala z pozorovania, že väčšina primárnych kožných melanómov metastázuje iníciaľne cez intradermálne lymfatické cievy do spádových LU. Preventívna kompletná lymfadenektómia preukázala metastatické postihnutie spádových LU len u 20 % operovaných pacien-

Tabuľka 1. Odporúčaná šírka bezpečnostného lemu pri exstirpácii malígneho melanómu

| Hrúbka primárneho tumoru (Breslow) | Bezpečnostný lem |
|------------------------------------|------------------|
| in situ | 5 mm |
| do 2 mm | 10 mm |
| nad 2 mm | 20 mm |

tov, teda pre 80 % pacientov nemala klinický prínos a vystavovala ich potenciálnej operačnej morbidite (16). V súčasnosti sa kompletná regionálna lymfadenektómia odporúča u všetkých pacientov s pozitívnou SLNB.

Na identifikáciu sentinelovej uzliny v súčasnosti používame dve odlišné techniky a prevažne využívame ich kombinovanie. Jedna metóda spočíva v aplikácii lymfotropného farbiva, ktoré rýchlo preniká do lymfatického systému a farbí lymfatickú cievu a prvú uzlinu. Pri druhej metóde sa sentinelová uzlina zobrazuje pomocou aplikácie rádionuklidom značeného koloidného roztoku. Aplikácia rádiokoloidu je nutná s dostatočným predstihom pred plánovanou operáciou. Pri oboch metódach sa príslušná látka (vitálne farbivo alebo rádiokoloid) aplikuje peritumorálne. SLNB by sa mala realizovať v špecializovaných centrách v spolupráci skúsených tímov. Kombinácia týchto metód zvyšuje záchyt sentinelových LU takmer na 99 %. Pri identifikácii metastázy v sentinelových LU by sa mala realizovať disekcia regionálnej lymfatickej oblasti. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie na posúdenie nevyhnutnosti disekcie v jednotlivých podskupinách s postihnutím LU (IIIa-C) (19).

SLNB sa vykonáva buď súčasne s excíziou primárneho tumoru, ak je klinická diagnóza malígneho melanómu dostatočne jednoznačná, alebo sekvenčne po prvotnej excízii suspektnej lézie, ktorá bola pri histopatologickom vyšetrení klasifikovaná ako malígný melanóm spĺňajúci indikačné kritériá pre SLNB. V druhom prípade sa podľa zhodnotenia resekčných okrajov v histopatologickom vyšetrení spolu so SLNB väčšinou vykonáva aj radikalizácia jazvy po excízii tumoru, keďže pri takomto postupe je bezpečnostný okraj prvotne excidovanej lézie zriedkavo dostatočný (20). Niekoľko štúdií sa zaoberalo otázkou, či sa pri SLNB v prípade, že sa vykonáva až po excízii tumoru, detegujú a exstirpujú správne sentinelové uzliny. Nemecká štúdia Gauwerky et al. (21) nezistila štatisticky významný rozdiel v bezchorobnom prežívaní, miere progresie a celkovom prežívaní u pacientov s excíziou primárneho tumoru a SLNB vykonaných súčasne v porovnaní s pacientmi s excíziou primárneho tumoru a SLNB vykonaných v dvoch dobách.

Ďalšie štúdie rovnako potvrdili spoľahlivosť SLNB po predchádzajúcej excízii primárneho tumoru, ak išlo o excíziu s primárnou sutúrou bez vykonania plastiky rotačným lalokom na prekrytie vzniknutého defektu (22).

Pri jednoznačnej klinickej diagnóze malígneho melanómu sa SLNB vykonáva súčasne s excíziou primárneho nádoru. V takomto prípade sú indikácie na SLNB elevácia primárneho tumoru nad okolitú kožu, ktorá predpovedá hrúbku nádoru > 1,0 mm, ulcerácia primárneho nádoru a výrazná spontánna regresia primárneho nádoru.

Pri histopatologickej diagnóze malígneho melanómu stanovenej až po excízii primárneho tumoru sa SLNB vykonáva samostatne väčšinou aj s radikalizáciou jazvy po primárnom tumore. Všeobecne zaužívané kritérium na indikáciu SLNB v tomto prípade je hrúbka nádoru > 1 mm pri klinicky negatívnych regionálnych LU (23).

Diskutované sú indikácie pri tenkom (≤ 1 mm) a hrubom (≥ 4 mm) malígnom melanóme. Vo všeobecnosti je incidencia nodálnych metastáz u pacientov s tenkým malígnym melanómom $\leq 5\%$, pričom pri léziách hrúbky < 0,76 mm je to < 2%. Dôležitým prediktívnym faktorom na pozitívitu SLNB je pri tenkom melanóme mitotický index, ktorý v roku 2009 v AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikácii nahradil Clarkovu hĺbku invázie v definícii T1 štádia malígneho melanómu (24). Najnovším odporúčaným kritériom indikácie na SLNB sa preto podľa AJCC a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) stáva T1b malígnym melanóm, ktorý je definovaný hrúbkou $\leq 1,0$ mm a prítomnosťou ulcerácie alebo mitóz $\geq 1/\text{mm}^2$. Indikáciou na SLNB pri tenkom melanóme naďalej ostáva aj Clarkova hĺbka invázie IV/V, najmä pri hrúbke tumoru viac ako 0,75 mm (25).

Pacienti s hrubým malígnym melanómom predstavujú skupinu pacientov so všeobecne nepriaznivou prognózou. Otázkou zmysluplnosti indikácie SLNB u týchto pacientov diskutovali viacerí autori, pretože títo pacienti majú v čase prvého klinického prejavu sa ochorenia vysoké riziko okultných vzdialených metastáz. Napriek rôznosti názorov, AJCC v súčasnosti naďalej odporúča vykonávanie SLNB aj u pacientov s hrubým primárnym malígnym melanómom s klinicky a rádiologicky negatívnymi regionálnymi LU.

Ak sú prítomné klinicky pozitívne LU v spádovej lymfatickej oblasti (palpačné vyšetrenie, USG), je potrebné histologické vyšetrenie LU (biopsia). Pri potvrdení metastázy v LU treba realizovať disekciu spádovej lymfatickej oblasti.

Potrebný rozsah disekcií sa udáva takto: Axilárna oblasť: I, II etáž. Inguinálna oblasť: oblasť femorálneho trojuholníka, oblasť medzi tuberculum pubicum a spina iliaca, v prípade podozrenia na zasiahnutie oblasti iliakálnych ciev aj iliacká oblasť. Oblasť hlavy a krku: krčná disekcia (24).

Vzdialené metastázy

Vzdialené metastázy malígneho melanómu majú nepriaznivú prognózu. Chirurgická intervencia môže byť efektívna, ak je diseminácia melanómom limitovaná len na niekoľko miest a ložísk. Exstirpácia solitárnej metastázy môže byť spojená s prekvapivo dobrou prognózou a je len výnimočne kurabilná. Pred chirurgickou intervenciou treba vylúčiť postihnutie iných orgánových lokalít a prípadnú viacpočetnosť lézií (USG, CT, PET). Chirurgická intervencia je indikovaná pri vzdialených metastázach aj za účelom zvýšenia kvality života. Nateraz však nie sú k dispozícii jednoznačné údaje o zlepšení celkového prežívania pri tzv. „debulking“ operáciách, preto postoj k takýmto postupom musí byť kritický a rezervovaný s ohľadom na skutočný prínos pre daného pacienta (26).

Záver

Malígnym melanóm je smrteľné ochorenie. Zásadným v liečbe je odstránenie primárnej lézie s dostatočným resekcijným okrajom. Extenzívne zvyšovanie resekcijného okraja nezvyšuje celkové prežívania, ale zhoršuje pooperačnú morbiditu a kozmetické výsledky. SLNB patrí k štandardu liečby malígneho melanómu, s minimálnou morbiditou, ale nie je zatiaľ jednoznačne jasné, či prispieva aj k predĺženiu celkového prežívania.

Liretarúra

1. Elwood JM, Lee JAH, Walters SD. Relationship of melanoma and other skin cancer mortality to latitude and ultraviolet radiation in the United States and Canada. *Int. J. Epidemiol.* 1974; 3: 325.
2. Riker AI, Glass F, Perez I, et al. Cutaneous melanoma: methods of biopsy and definitive surgical excision. *Dermatol Ther* 2005; 18: 387–93.
3. 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.* 1988; 322: 1159–1162.
4. Santinami M, Maurici A, Patuzzo R, et al. Impact of clinical trials on the treatment of melanoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2001; 10: 935–947.
5. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1 to 4 mm): results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann. Surg.* 1993; 218: 262–267.
6. Balch CM, Soong SJ, Ross MI, 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.* 2001; 8: 101–108.
7. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melano-

ma 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: 1495–1501.

8. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Department of Medicine, University of Tasmania, Launceston General Hospital, Launceston, Tasmania, Australia, 7250. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7(4): CD004835.

9. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1998; 5: 322–328.

10. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012; 48(15): 2375–2390.

11. Hauschild A, Rosien F, Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie* 2003; 26: 218–222.

12. Travis E, Grotz, Svetomir N, Markovic et al. Mayo Clinic Consensus Recommendations for the Depth of Excision in Primary Cutaneous Melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(6): 522–528.

13. Balch CM. Microscopic satellites around a primary melanoma: another piece of the puzzle in melanoma staging. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1092–1094.

14. Amira Sanki, Peter C. A. Kam, et al. Long-term Results of Hyperthermic, Isolated Limb Perfusion for Melanoma A Reflection of Tumor Biology. *Ann Surg.* 2007; 245(4): 591–596.

15. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma ...and beyond. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 1475–1477.

16. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2012; 29(7): 699–706.

17. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2452–2459.

18. Hlavatá Z. Čaká nás „nová éra“ v malígnom melanóme? *Onkológia (Bratisl.)* 2011; 6(5): 282–285.

19. Wong SL, Balch CM, Hurlley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American society of clinical oncology and society of surgical oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012; 30(23): 2912–2918.

20. Krajsová I. *Melanom*. Praha, Česká Republika: Maxdorf 2006.

21. Gauwerky KJ, Kunte C, Geimer T, et al. The outcome of patients with melanoma is not associated with the time point of lymphatic mapping with respect to excisional biopsy of the primary tumor. *Dermatology.* 2010; 220: 355–362.

22. McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS, et al. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Can J Surg.* 2001; 44(6): 432–434.

23. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(5): 872–875.

24. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(5): 737–748.

25. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6199–6206.

26. Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer J.* 2012; 18(2): 176–184.

prof. MUDr. Juraj Benca, PhD.

Klinika chirurgickej onkológie, NOÚ

Klenová 1, 833 10 Bratislava

juraj.benca@gmail.com