

Előrelépések a bőr melanoma sebészi kezelésében

Progress in the surgical treatment of cutaneous melanoma

KIS ERIKA DR.¹, KÁDÁR ZSOLT DR.², JUHÁSZ ISTVÁN DR.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Plasztikai és Égési Sebészeti Osztály, Szeged¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,
Pécs²

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen³

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma malignum kezelésében a korábbi mechanikus szemléletet felváltotta az ún. biológiai szemlélet, melynek során a szervezet tumorelles mechanizmusait igyekszünk támogatni. Ez a szemléletváltás a melanoma sebészeti kezelésben a primer tumor körüli biztonsági zóna lecsökkentéséhez és az őrszem (sentinel) nyirokcsomó biopszia bevezetéséhez vezetett. A melanoma terápiájában manapság a sebészre négy meghatározó feladat hárul: a primer tumor eltávolítása, sentinel nyirokcsomó biopszia valamint blokkdiszekció elvégzése és a bőrmetsztázisok sebészi ellátása. Jelen összefoglaló közleményben a szerzők a legfrissebb nemzetközi irányelvek, tudományos eredmények és saját gyakorlatuk alapján részletes áttekintést nyújtanak a melanoma műtéti ellátásáról, beszámolnak a nem rezekálabilis bőrátétek kezelésében használatos új eljárásról, a házában is elérhető elektrokemoterápiáról.

Kulcsszavak:

melanoma malignum – biztonsági zóna – sentinel nyirokcsomó – blokkdiszekció – elektrokemoterápia

SUMMARY

Recently the biological approach dominates in the treatment of malignant melanoma, which means the support of the antitumor defense of the organism. This view has led to diminished safety margins at the removal of the primary tumor and introduction of sentinel lymph node biopsy. Nowadays surgeons have four main tasks in the treatment of melanoma: excision of primary tumor, sentinel lymph node biopsy, regional lymph node dissection, and surgical treatment of the metastases. Based on the latest international guidelines, published data, and best practices authors summarize the current surgical therapies of cutaneous malignant melanoma, and also account on electrochemotherapy, which is a new, effective treatment of the irresectable cutaneous metastases.

Key words:

malignant melanoma – safety zone – sentinel lymph node biopsy – regional lymph node dissection – electrochemotherapy

Történeti áttekintés

A melanoma malignum mai terápiás gyakorlatára is kiható előzmények másfél évszázados patológiai elveken nyugszanak. A XIX. századi orvoslás meghatározó személyisége, Virchow, német patológus nézete (lépcsőzetes, nyirokutatkon a nyirokcsomókba, majd innen a véráramba történő tumorterjedés) determinálta a daganatok, így a melanoma sebészetét is. Handley, angol patológus konstatálva a daganat természetét, 1907-ben tett javaslatot a primer melanoma sebészi ellátására. Ajánlása szerint a melanomát 2 és fél cm-nyi ép bőrszegéllyel kell eltávolítani és a metszést a bőr alatt,

ferdén, a subcutison át még további 2 és fél centiméterrel megnagyobbítani úgy, hogy a metszés hatoljon át a fascián, az izmokba. Javaslat 5 cm-es biztonsági zónaként ment át a sebészi köztudatba és több mint 70 évig uralkodott a gyakorlatban. A radikális sebészeti ellátás dacára gyakori volt a lokális kiújulás, a távoli áttét, és alacsony maradt a túlélés. A patológiai prognosztikus paraméterek következetes alkalmazása és a túlélés multifaktoriális elemzése elősegítette annak felismerését, hogy nem a sebészeti zóna nagysága, hanem a tumor előrehaladottsági állapota határozza meg a túlélést. Az első közlemény, mely megkérdőjelezi a melanoma sebészetében a fenntartások nélküli radikalitást, Bres-

Levelező szerző: Kis Erika dr.

e-mail: kis.erika.gabriella@med.u-szeged.hu

low és Macht nevéhez fűződik, akik 66 eset elemzése alapján megállapították, hogy 0,76 mm tumorvastagság alatt a kimetszés szélessége nem befolyásolja a túlélést. Az 1970-es években a fent leírt mechanikus szemléletet felváltotta az ún. biológiai szemlélet, melynek során a szervezet tumorrelenes mechanizmusait igyekszünk támogatni. A 90-es évek elején, Morton munkássága nyomán kezdett el terjedni a sentinel nyirokcsomó biopszia (SLNB). A módszer lényege, hogy a nyirokutakon terjedő tumor által először elért nyirokcsomót, az ún. őrszem nyirokcsomót távolítjuk el, és csak abban az esetben végzünk blokkdisszekciót is, ha az őrszem nyirokcsomó a részletes patológiai vizsgálatot követően pozitívnak bizonyult. Így a korábban szokásos ún. elektív blokkdisszekciók száma jelentősen csökkent, ezáltal a kellemetlen műtéti szövődeményektől számos beteg mentesíteni lehet.

A szemléletváltás vezetett a biztonsági zóna lecsökkenéséhez is. A modern felfogásban a biztonsági zóna nagysága az előzetes szövettani vizsgálat alapján megállapított maximális tumorvastagsághoz, esetleg a klinikai vizsgálat becsült vastagsághoz igazodik (1. táblázat).

Napjainkban a melanoma terápiajában a sebészre négy fő feladat hárul:

- a primer tumor eltávolítása
- a sentinel nyirokcsomó eltávolítása (SLNB)
- blokkdisszekció elvégzése
- metasztatikus sebészi kezelése

A dolgozatban a felsorolt négy fő kérdéskör áttekintését tűztük ki célul a jelenlegi irányelvek és legújabb irodalmi adatok tükrében. Az általunk elfogadott és javasolt sebészi kezelések folyamatát összefoglaló algoritmust az 1. ábrán mutatjuk be.

I. A primer tumor eltávolítása

Melanoma gyanúja esetén az elváltozást a mielőbbi szövettani vizsgálat érdekében el kell távolítani. A primer tumor teljes („in toto”) eltávolítását kell preferálni, mely többnyire helyi érzéstelenítésben kivitelezhető.

Az ESMO irányelve alapján a melanoma diagnózis felállításához nélkülözhetetlen a lézió teljes vastagságú kimetszése minimális ép zónával, melyből a kórismét kellően tapasztalt szövettani vizsgálóhelyen kell felállítani (1).

Az NCCN a gyanús elváltozás kimetszését 1-3 mm-es ép zónával javasolja úgy, hogy a metszés iránya illeszkedjen a további terápiás tervbe (2). Ennél szélesebb zónát a SLNB kivitelezhetősége miatt nem javasolnak.

Az arcon, tenyéren, talpon, fülön, nemi szerveken, ujjakon és a köröm alatt elhelyezkedő primer tumoroknál, illetve olyan esetekben, amikor az elváltozás túlságosan nagyméretű, gyakran nem kivitelezhető az éppen történő kimetszés. Kivételesen, ezekben a válogatott esetekben elfogadható részleges biopszia vétele az elváltozás klinikailag legvastagabbnak ítélt részéből (2), melynek meghatározásában segítséget nyújthat a bőr ultrahangos vizsgálata (3).

A shave biopszia értelemszerűen befolyásolhatja a szövettani diagnózist és megnehezíti a Breslow-féle vastagság pontos megítélését. Klinikailag kevésbé gyanús léziókon

azonban az NCCN szerint elfogadható elvégezni (pl. a széles shave biopszia segíthet lentigo maligna pontos diagnózisának felállításában).

A terápiás tervben értékelhető szövettani leletnek a diagnózison túl tartalmaznia kell a melanoma histopathológiai altípusát (superficialisan terjedő (SSM), nodularis (NMM), lentigo maligna melanoma (LMM), acrolentiginosus melanoma (ALM)), a tumor vastagságát mm-ben (Breslow), nyilatkozni kell az ulceráció jelenlétéről vagy hiányáról, a dermalis mitosisok számáról mm²-ként (ún. hot spot területet figyelembe véve), a microsatellitakról, ha van, valamint az eltávolítás épségéről (mély és oldalsó sebészi szél tumormentes-e), továbbá a patológiai tumor stádiumról.

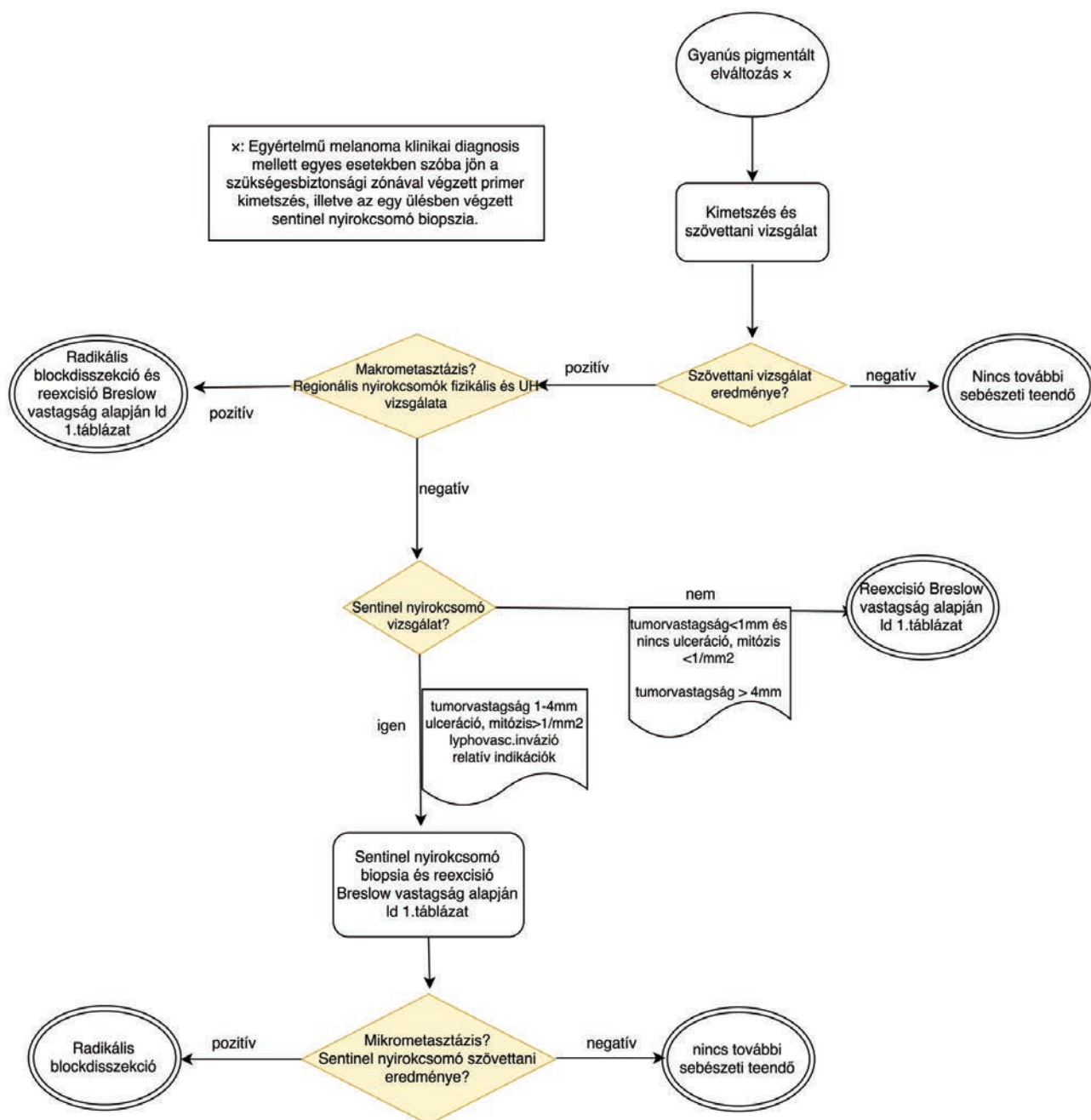
További ajánlott adatok, melyek a terápiás terv felállításában szintén fontosak lehetnek: a Clark-szerinti inváziós mélység (< 1 mm melanomák esetén van elsősorban jelentősége), regresszió, növekedési fázis (horizontalis/verticális), domináló sejttípus, tumort infiltráló lymphocyták, lymphovascularis invázió, perineuralis terjedés, előzetes naevus fennállása.

A szövettani verifikálást követően, a patológiai paraméterek alapján minél korábban -lehetőleg 4 héten belül – *definitív műtétet kell végrehajtani a megfelelő biztonsági zónával*. Több évtizeden keresztül folyt vita a biztonsági zóna nagyságáról, amelyet számos randomizált vizsgálat eredménye zárt le.

A WHO által kezdeményezett 612 főből álló, ≤ 2 mm primer melanomában szenvedő beteget magába foglaló prospektív randomizált vizsgálat eredményei megerősítették, hogy a túlélést nem befolyásolja a szűkebb, 1 cm-es kimetszés 2 mm-nél vékonyabb melanomák esetén (4, 5). Az optimális biztonsági zóna meghatározására végzett szisztematikus review és metaanalízis arról számol be, hogy melanoma esetén a legalább 1 cm-es, de nem nagyobb, mint 2 cm-es sebészi kimetszés a megfelelő (6–8). Az irányelvek jelenlegi ajánlásai maximum 2 cm-es biztonsági zónát javasolnak, és ezt támasztják alá a közelmúlt nagy retrospektív analízisei is, melyeket a prospektív randomizált tanulmányok alapján alkottak (9–14).

Kimetszés szempontjából a *lentigo maligna és az in situ melanoma* különleges helyet foglalnak el, mert jellegükből adódóan megjósolhatatlan, hogy a látható tumor szélétől milyen távol található még a subklinikus terjedés, ami esetenként akár néhány cm is lehet (15–17.) Több retrospektív analízis is azt igazolta, hogy az >5mm-es sebészi szél gyakran szükséges a melanoma in situ szövettanilag teljes eltávolításához, különösen a lentigo maligna altípus esetén (18–20.). Utóbbinál ezért javasolják a Mohs-féle sebészi technikát vagy a szakaszos kimetszést pontos szövettani kontrollal (21–23).

A melanoma in situ ellátásnak arany standardja a sebészi kimetszés legalább 5 mm-es biztonsági szegéllyel, de előfordul, hogy a beteg kísérőbetegségei, vagy kozmetikai megfontolások miatt ez nem kivitelezhető. Ilyen esetekben szóba jön az irradiáció alkalmazása, esetleg helyileg adott imiquimod, amelyről azonban tudnunk kell, hogy ún. off label alkalmazásnak számít (2).



1. ábra
A melanoma malignum sebészeti kezelésének folyamatábrája

A jelenleg érvényben lévő nagy irányelvek javasolt biztonsági zónáit az 1. táblázatban foglaltuk össze, melyek meg- egyeznek a NICE és a SIGN irányelveinek ajánlásával is (24,25). Ezek szerint az 1 mm vastagság alatti tumorok ese- tén 1 cm-es biztonsági zóna elegendő. 1-2 mm közötti tu- morok esetén 1-2 cm, míg 2 mm feletti vastagságnál 2 cm javasolt. In situ melanoma esetén 5 mm-es biztonsági zóna már megfelelő (1. táblázat).

A fej-nyaki, acralis területen lévő, vagy nagyméretű MM esetén speciális esetekben a sugárterápia alternatív lehetősé- geként szolgálhat. Subunguális melanoma esetében cson- koló műtét csakis egyértelmű diagnózis esetén indokolt, és

az amputációt az ízület feletti csont magasságában kell el- végezni (2).

Egyértelmű melanoma klinikai diagnózis esetén szóban jöhet a szükséges biztonsági zónával végzett primer kimet- szés a tumor paramétereire igazodva akár az SLNB-vel egy ülésben is.

A primer tumor eltávolítása során kialakult defektus zárása

A daganat onkológiai határainak kijelölése és ép széllel történő eltávolítása után kerülhet sor a kialakult defektus zárására, a hiányzó szövetek pótlására.

WHO által javasolt biztonsági zóna (2007)	
Tumor vastagság	Biztonsági zóna
In situ	0,5 cm
< 1 mm	1 cm
1-2 mm	1 cm
2-4 mm	2 cm
> 4 mm	2 cm

Biztonsági zóna a NCCN 2017-os irányelve alapján		
T	Tumor vastagság	Biztonsági zóna
Tis	In situ	0,5-1,0 cm
T1	< 1,0 mm	1,0 cm
T2	1,01-2,0 mm	1,0-2,0 cm
T3	2,01-4,00 mm	2,0 cm
T4	> 4,00 mm	2,0 cm

ESMO 2015	
Breslow	Biztonsági zóna
In situ	0,5 cm
≤ 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

1. táblázat

Biztonsági zóna definitív sebészeti ellátásnál

A daganat eltávolítása után keletkező szövethiány pótlása különböző módszerekkel történhet:

- sebzés primer varrattal a sebszélek felpreparálása után
- bőr szabad átültetéssel
- helyi-, távoli- valamint mikrosebészeti lebenyekkel
- környező szövetek megnyújtásával (szövetexpanderek)

A helyreállító műtét elvégezhető a daganat eltávolítása után azonnal, vagy később, választott időben. Törekedni kell arra, hogy a helyreállító műtét az eredetihez hasonló funkcionális és esztétikai értékű állapotot hozzon létre. A szövetszövetpótlás során az adóhelyen keletkező esztétikai torzulást, működészavart a legcsekélyebb mértékűvé kell tenni.

Recidívára hajlamos daganatok esetén a funkcionális és esztétikai szempontból kedvezőbb lebenyek helyett a daganat korai kiújulásának felismerése érdekében inkább szabad bőrátültetés végezhető. Helyi recidíva és távoli áttét mentesség esetén, onkológiai szempontból indokolt időtartam eltelte után a végleges helyreállító műtét elvégezhető (26).

II. Sentinel nyirokcsomó biopszia (SLNB)

A melanoma terjedése során leggyakrabban a nyirokutakon keresztül a regionális nyirokcsomókba ad áttétet. Azt

a nyirokcsomót, amelyet először infiltrál a daganat, őrszem vagy sentinel nyirokcsomónak (SLN) nevezzük. Az őrszem nyirokcsomó szövettani eredménye fontos prognosztikai faktor (2, 27–29).

A SLNB csaknem mindig a definitív kimetszéssel egy időben történik. A primer daganat eltávolítását követően a reexcízió és őrszem nyirokcsomó biopszia elvégzésével célszerű 4-6 hetet várni, hogy az ún. *in transit* tumorsejtek elérjék a nyirokrégiót, megelőzve ezzel, hogy a primer tumor eltávolításával esetlegesen a nyirokutakba kerülő daganatsejtek később manifesztaálódó áttét kiindulásául szolgáljanak.

A széles kimetszés, a rekonstrukcióhoz használt lebenyforogatók és a bőrátültetések is rontják a releváns nyirokelvezetést, és ezzel a SLNB pontosságát, bár a technika hitelességét célzó ilyen irányú vizsgálatok ritkák.

Az SLNB koncepciója egyszerű, a technikai kérdések pontosan kidolgozottak, a világ sok centrumában mégis megszámlálhatatlan variációban alkalmazzák az alapttechnikát. A SLN sikeres azonosítása és leírása a pontosan meghatározott és szervezett kooperáción múlik a nukleáris medicina, a sebészet és a szövettan között.

Az SLNB technika során általában kettős jelölést végzünk: a nyirokcsomó preoperatív elvégzett dinamikus lymphoscintigráfiáját követően az izotóppal jelölt nyirokcsomót intraoperatív gamma szonda segítségével azonosítjuk. A vizuális kontroll elősegítése érdekében ezt a műtét során peritumorálisan injektált isosulfan blue vagy methylenkék festéssel egészíthetjük ki. Az őrszem nyirokcsomó eltávolítását mindig követnie kell a terület gamma-szondával történő részletes átvizsgálásának is, mert az esetek egy részében (kb. 25%) egynél több sentinel nyirokcsomó azonosítható. Végtagsi distális tumor lokalizáció esetén a potenciális kettős drenázs miatt az axilla mellett a könyökhajlat, illetve az inguinalis régió mellett a térdhajlat átvizsgálását is fontosnak tartják (27).

Bár a SLN azonosítás ezen technikájának sikeréről számos publikáció számol be (30–34), fontos tudni, hogy az MSLT-I és egyéb retrospektív sorozatok eredményei alapján az *ál-negatív SLN ráta a 20%-ot is eléri* (29, 31, 33–39). A SPECT scanning pontosíthat ezen a technikán, különösen anatómiailag nehéz területeken, mint a fej-nyak régió, vagy ha a primer tumor leárnyékolja a gyenge aktivitású SLN-t a közelsége miatt (40, 41).

A SLNB szövődményei

A SLNB-nak alacsony, 5-10% a szövődmény rátája és két prospektív randomizált vizsgálat eredményei szerint is jóval kedvezőbb a regionális blokkdiszekciók következtében kialakuló komplikációkhoz viszonyítva (35, 42).

A leggyakoribb szövődmények a sebszétválás, fertőzés, szeróma/hematoma és lymphoedema; de leírtak még idegsérülést, thrombophlebitist, mély vénás thrombózist, és vérzést is (43, 44). A beadott kék festéssel kapcsolatos allergiás reakcióról szintén beszámoltak (35, 45, 46). A szövődmények kockázata az inguinalis régióban végzett SLNB-nál magasabb, különösen a nyirokoedemáé, összehasonlítva az axillával és nyaki régióval (42, 47).

A sentinel nyirokcsomó prognosztikai és terápiás értéke
Több retrospektív vizsgálat adatai szerint a klinikailag nyirokcsomó negatív, nem metasztatizáló betegek esetén elvégzett SLNB eredménye a legfontosabb prognosztikai faktor a betegség progressziója és a betegségmentes túlélés tekintetében is (37–39, 48, 49).

A vékony (< 1 mm) melanománál a SLN pozitivitás nagyon alacsony, a legtöbb vizsgálatban 5% körül mozog. Antbacka és Gershenwald vizsgálata szerint (50) 0,75 mm-nél vékonyabb melanomák esetén 2,7%, 0,75-1mm vastagságánál 6,2% arányban észleltek SLN pozitivitást. A vékony melanomás betegek esetén a SLNB prognosztikai értéke nem világos. Számos vizsgálat hozta összefüggésbe általában a SLN pozitivitást rosszabb betegségmentes és betegségspecifikus túléléssel (48, 51, 52), míg mások arról számoltak be, hogy ezek között nincs összefüggés (53, 54).

Bár a SLNB eredménye nagyon fontos a staginghez, a betegségspecifikus túlélést a primer tumor vastagságától függetlenül nem javítja (35). Egy nagy multicentrikus vizsgálatban a SLNB növelte a túlélést a közepesen vastag (1, 2-3,5 mm) primer melanoma csoportban nyirokcsomó érintettség esetén, a vizsgálat teljes beteganyagát tekintve azonban a túlélés nem javult (vastag primer tumoros csoport, és azok, akiknél nem alakult ki később nyirokcsomó metasztázis) (35).

A sentinel nyirokcsomó biopszia indikációja

Amennyiben a szövettani vizsgálat malignus melanomát diagnosztizál és a tumor abszolút vastagsága 1 és 4 mm között van, sentinel nyirokcsomó biopsziát kell végezni. Az ESMO ajánlása szerint SLNB-t csak az eljárásban kellő tapasztalattal bíró centrumban szabad végezni (1).

A 0,75 mm-nél vékonyabb, nem ulcerált melanománál nem ajánlott az SLNB. A 0,76 mm és 1 mm közötti vastagságú primer tumorok esetén a következő kedvezőtlen patológiai jellegzetességek esetén lehet indokolt SLNB-t végezni: ulceráció, magas mitotikus ráta (több mint 1 mitózis nagy nagyítású látóterenként pT1b) illetve a lymphovasculáris invázió (2).

Az NCCN sem ajánlja a SLNB elvégzését in situ MM-ban, és általánosságban az IA vagy IB léziók esetében, ha azok nagyon vékonyak (<0,75 mm). Az elfogadott kockázati faktorok (ulceráció, magas mitotikus ráta, nyirokér invázió) ritkán fordulnak elő a 0,75 mm-nél vékonyabb melanomákban, ezért azokban az esetekben, amikor jelen vannak, a döntést a SLNB-ről a kezelő orvoscsoporthoz és a beteg együtt hozza meg.

A SLN pontos szövettani feldolgozása elengedhetetlen. Amennyiben mikrometasztázist rutin hematoxilin-eozin (HE) festés alapján nem találnak, sorozatmetszeteket, és immunhisztokémiai festést szükséges végezni.

Klinikailag negatív nyirokcsomók esetén, ha indokolt a SLNB, de valamilyen oknál fogva nem végezhető el, az elektív blokkdisszekció elvégzése nem ajánlott. Ilyen esetekben a elfogadható megoldás széles excísió elvégzése önmagában, vagy a nyirokelvezetés feltérképezésével kiegészítve. Bár a prospektív vizsgálatokban nincs meghatározva a regionális nyirokrégiók ultrahang ellenőrzésének

értéke, ezekben az esetekben viszont ez ésszerű megoldásnak tűnik (1, 2, 24, 25) (2. táblázat).

Regionális metasztázis gyanújának igazolását finomtű, core, incisós, vagy excísiós biopsziával ajánlja az NCCN a megnagyobbodott nyirokcsomóból. Ha a finomtű biopszia eredménytelen, excísiós biopsziát kell végezni a gyanús elváltozáson, hasonlóan a negatív kórtörténettel jelentkező nyirokcsomó megnagyobbodások esetén (2).

Abszolút indikációk

- Tumorvastagság ≥ 1 mm
- Tumorvastagság ≤ 1 mm + ulceráció
- Tumorvastagság ≤ 1 mm + mitotikus ráta $\geq 1/\text{mm}^2$
- Lymphovasculáris invázió

Relatív indikációk

- Tumorvastagság < 1 mm, de a Clark szint > vagy = IV.
- Kor < 40 év
- Nem az épbén történt a kimetszés

2. táblázat

Sentinel nyirokcsomó biopszia indikációi

III. Regionális blokkdisszekció

A blokkdisszekció radikális sebészi beavatkozás, melynek során egy nyirokrégióból a nyirokcsomók jelentős része eltávolításra kerül.

A komplett blokkdisszekció az adott nyirokrégió anatómiai határainak megfelelő disszekciót jelenti, melyet a nyirokcsomó érintettségnek megfelelően lehet kiterjeszteni. Az adekvát blokkdisszekció definíciója vitatott. A nyirokrégió eltávolításának teljességét a vizsgált nyirokcsomók számával lehetne jellemezni, azonban erről nincs megegyezés az egyes régióknak megfelelően. A műtéti leírásban ezért pontosan nyilatkozni kell az elvégzett disszekció anatómiai hatáiról.

Nem ismert az sem, hogy a blokkdisszekció kiterjesztése az indikációnak megfelelően biztonságosan módosítható-e (blokkdisszekció pozitív SLN után, tapintható nyirokcsomó/k miatt, vagy palliatív célból a tumor lokális kontrolljára távoli metsztázisok mellett) a beavatkozás szövődményeinek csökkentése céljából. Ezt a kérdést többen is vizsgálták (55–57).

Ma a nagy irányelvek egybecsengő erős ajánlásai szólnak arról, hogy *ne* végezzünk elektív blokkdisszekciót (1, 2).

- A hónalj disszekció az I., II és III. szintű nyirokcsomók komplett exstirpációját jelenti.
- Az inguinális régióban ún. superficiális disszekciót követően 5-25%-ban regionális recidívát várhatunk, ezért a radikális inguinális disszekció a korrekt eljárás. A mély inguinális nyirokcsomók exstirpációjának, az ilioinguinális blokkdisszekciónak indikációja vitatottabb. Sokan a Cloquet-csomó tumoros érintettsége esetén tartják indokoltnak, mások három superficiális nyi-

roksomó áttét jelenléte alapján terjesztik ki a műtétet.

- Fej-nyaki lokalizációjú melanómák regionális áttéte esetén a terápiás blokkdisszekció során a parotis körüli nyiroksomó áttétnél parotidectomia, kiegészítve nyaki blokkdisszekcióval, a juguláris-accessorius környéki nyiroksomó áttét esetén módosított radikális vagy radikális nyaki blokkdisszekció javasolt (2).

A blokkdisszekció szövődményei

A blokkdisszekció elvégzésekor a várható szövődményeket, a nyerhető prognosztikai információkat és az adott nyirokrégió lokális kontrollját kell mérlegelni. Sok közlemény számol be magas 40-60%-os szövődményráta-ról (55, 58), míg mások alacsonyabb, 20-40%-os szövődményráta-t írnak le (35, 42). A komplikációk a SLNB kapcsán már említett sebészeti, fertőzés, haematoma, seroma, lymphocele, és lymphoedema, ritkábban neuropathia, (55, 59–61). A lymphoedema és a neuropathia perzisztáló posztoperatív szövődmény lehet. A legtöbb vizsgálatban 20-30% közötti lymphoedema szövődményről számolnak be, de néhányan az esetek felében is észlelték (60, 61). A szövődmények előfordulásának kockázatát az obesitás és az előrehaladott kor is növeli (62), valamint gyakrabban fordulnak elő, és súlyosabbak az inguinalis régióban végzett blokkdisszekciók esetén.

A blokkdisszekció prognosztikai jelentősége és terápiás haszna

Azokban a többváltozós analízisekben, ahol a nem sentinel nyiroksomók pozitivitásának klinikai jelentőségét vizsgálták, következetesen arra jutottak, hogy *ez a legfontosabb független faktor a betegség-specifikus túlélés előrejelzésre*. Egyéb faktorok a kiújulástól és túléléstől függetlenek (a pozitív nyiroksomók száma, primer tumor helye, Breslow vastagsága, ulceráció, a nyirokrégió érintettsége, és a SLN involváltsága- SLN száma, a tumor elhelyezkedés a nyiroksomón belül).

Azoknál a betegeknek, akiknél pozitív SLN került eltávolításra, a publikált közlemények eredményei szerint az elvégzett blokkdisszekcióval hozzávetőlegesen 20%-ban észleltek további pozitív nyiroksomót. Azok a faktorok, amelyek a leginkább előrejelzik a további nyiroksomó pozitívitást, a következők: a SLN legnagyobb mérete, az érintett sentinel nyiroksomók száma, a metasztázis elhelyezkedése/megjelenése a nyiroksomón belül (subscapularis, vagy parenchymalis), és a primer tumor jellemzői, mint vastagság, ulceráció (32, 56, 63–75).

A pozitív SLNB alapján végzett blokkdisszekció hatása a regionális kontrollra (reg.kiújulásra) és a túlélésre nem teljesen bizonyított. A 2005-ben elindított és várhatóan 2022-ig tartó Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II), mely legalább 4500 beteg bevonását tervezi, remélhetőleg segít megválaszolni a pozitív SLNB alapján végzett blokkdisszekciók terápiás értékét (76).

Ennek a vizsgálatnak további adatokat kell szolgáltatnia arról, hogy a pozitív SLN után azonnal elvégzett blokkdisszekciónak van-e hatása a kimenetelre, azaz a melanoma specifikus túlélésre.

Terápiás blokkdisszekció

Azoknál a betegeknek, akiknek klinikailag érintett nyirokrégiója, azaz tapintható nyiroksomója van, de nincs távoli metasztázisa, a blokkdisszekció elvégzése 30-50%-al növeli az 5 éves túlélést, annak függvényében, hogy hány nyiroksomó volt érintett, volt-e extracapsuláris terjedés, illetve volt-e egyéb nagy kockázatra utaló jellemző a primer tumorban (77–82). *Jelenleg nincs olyan nem sebészeti kezelés, amely a túlélés tekintetében hasonló eredményeket hozna.*

Palliatív blokkdisszekció

Bizonyos esetekben távoli metasztázis jelenlétekor is elvégezzük a blokkdisszekciót a nyirokrégió kontrolljának elérése céljából.

Elektív iliacalis blokkdisszekció

Annak a kérdésnek az eldöntése, hogy pozitív inguinofemorális nyiroksomók és klinikailag valamint radiológiailag negatív iliacalis nyiroksomók esetén végezzünk-e elektív iliacalis blokkdisszekciót, ellentmondásos (83-86). Ezeknél a betegeknek a klinikailag okkult pozitív nyiroksomók valószínűsége nagyobb, ha *klinikailag* pozitív inguinofemorális nyiroksomókat észlelünk, 3 vagy több inguinofemorális nyiroksomó vagy a Cloquet nyiroksomó pozitív (87, 88). Mindenesetre az elektív kismedencei blokkdisszekció hatása a túlélésre jelenleg nem ismert (89).

A regionális blokkdisszekció indikációja

Ha a patológiai vizsgálat nem igazol metasztázist a SLNB-ban, a nyirokrégió további ellátása nem indokolt. Amennyiben az *SLNB pozitív* eredménnyel zárul, illetve már klinikailag, azaz tapintással, vagy UH vizsgálattal *igazolható az áttét, blokkdisszekciót kell végezni* az adott nyirokrégióban (1, 2, 24).

Inguinalis nyiroksomó megnagyobbodás esetén javasolt a kismedencei blokkdisszekció is, ha PET CT, vagy kismedencei CT iliacalis vagy obturator nyiroksomó érintettséget vet fel, vagy ha a Cloquet nyiroksomó intraoperatív fagyasztott metszete pozitív. A kismedencei blokkdisszekció szintén felmerül, ha klinikailag pozitív inguinofemorális nyiroksomók után végzett blokkdisszekció alapján 3-nál több nyiroksomó pozitívnak bizonyult (2). A fej-nyak tájon elhelyezkedő primer tumorok esetén klinikailag vagy mikroszkóposan pozitív parotidéal nyiroksomók esetén a superficiális parotidectomia önmagában elégtelen, ezért azt nyaki blokkdisszekcióval kell kiegészíteni.

Cutan metasztázisok sebészi kezelése

In transit metasztázisok (ITM) esetén a sebészi eltávolítás az első választandó lehetőség, amennyiben ezt a léziók száma engedi, és ha nem áll fenn olyan súlyos kísérőbetegség, ami a sebgyógyulást veszélyeztetné. Korábban, amikor egyéb kezelési lehetőségek még nem álltak rendelkezésre (végtagperfúzió, RT, lézeres abláció), az ITM sebészi eltávolítása amputációval is végződhetett.

Amióta az elektrokemoterápia (ECT) bevezetésre került, egy fontos kezelési lehetőség tárult fel, amely nemcsak klinikailag nyújt sokkal kisebb megterhelést az in transit cutan metasztázisok terápiájában, de financiálisan is jóval kedvezőbb más modalitásokhoz viszonyítva. Az ECT során nagy energiájú elektromos impulzusok hatására a sejtek membránja áteresztővé válik olyan anyagok, így kemoterapeutikumok számára, amelyek egyébként nem vagy csak kismértékben kerülnek a sejt belsejébe, ezáltal növelve azok citotoxikus hatását. Ahogyan az irodalomból ismert, a bleomycin alapú ECT hatásos és biztonságos kezelés a nem rezekálibilis bőr és bőralatti áttétek esetében melanomában, ahol megközelítőleg 80-90%-os objektív tumorválasz érhető el (83, 90–96).

Főként a kezelt tumorok lokális kontrolljában van szerepe, de kombinált kezelésekkkel egyre több ígéretes eredmény lát napvilágot szisztémás kuratív hatásban (97) betöltött szerepével kapcsolatban is. Egy közelműtben megjelent esetbemutatás (98) arra hívja fel a figyelmet, hogy az ECT képes az immunrendszer aktiválásával távoli, a kezelési területen kívül elhelyezkedő tumorokra is hatással bírni. Több klinikai adat szól arról, hogy az ECT fokozhatja más szisztémás kezeléseket, elsősorban az immunonkológiai szerek hatékonyságát is (99).

Melanomás betegek esetén ECT a következő 3 esetben jön szóba (100):

- 1) palliatív beavatkozásként vérző, fájdalmas, nagy léziók esetén
- 2) kuratív beavatkozásként azoknál a betegeknél, akiknél progressziót krónikusan csak lokálisan észlelünk
- 3) kuratív céllal: az ECT immunstimuláló hatását felhasználva célzott terápiákkal vagy ckeck point inhibitorokkal kombinálva a betegségmentesség fenntartására klinikai vizsgálatokban

Az ECT folyamatosan fejlődő kezelési módszer, amely nagy irányelvek (1,24,25) ajánlásai között szerepel cutan tumorok és metasztázisok terápiájában. Jelenleg több klinikai vizsgálat a belszervi tumorok ECT kezelésének irányába halad.

IRODALOM

1. ESMO Clinical Practice Guidelines: Melanoma. <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma>.
2. NCCN Guidelines for Patients. Melanoma. (Shead, D. A, Hanish, L. J., Marlov, L., Clarke, R., and Kidney, S.) (1.2016). <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/files/assets/common/downloads/files/melanoma.pdf>.
3. *Kleinerman R., Whang T. B., Bard R. L. és mtsai.*: Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol* (2012) 67 (3), 478-487.
4. *Veronesi U., Cascinelli N.*: Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* (1991) 126 (4), 438-441.
5. *Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J. és mtsai.*: Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* (1988) 318 (18), 1159-1162.
6. *Haigh P. I., DiFronzo L. A., McCready D. R.*: Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* (2003) 46 (6), 419-426.
7. *Hayes A. J., Maynard L., Coombes G. és mtsai.*: Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* (2016) 17 (2), 184-192.
8. *Thomas J. M., Newton-Bishop J., A'Hern R. és mtsai.*: Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* (2004) 350 (8), 757-766.
9. *Pasquali S., Haydu L. E., Scolyer R. A. és mtsai.*: The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* (2013) 258 (1), 152-157.
10. *Koskivuo I., Giordano S., Verajankorva E. és mtsai.*: One-cm Versus 2-cm Excision Margins for Patients With Intermediate Thickness Melanoma: A Matched-Pair Analysis. *Dermatol Surg* (2015) 41 (10), 1130-1136.
11. *Hunger R. E., Angermeier S., Seyed Jafari S. M. és mtsai.*: A retrospective study of 1- versus 2-cm excision margins for cutaneous malignant melanomas thicker than 2 mm. *J Am Acad Dermatol* (2015) 72 (6), 1054-1059.
12. *MacKenzie Ross A. D., Haydu L. E., Quinn M. J. és mtsai.*: The Association Between Excision Margins and Local Recurrence in 11,290 Thin (T1) Primary Cutaneous Melanomas: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (4), 1082-1089.
13. *Haydu L. E., Stollman J. T., Scolyer R. A. és mtsai.*: Minimum Safe Pathologic Excision Margins for Primary Cutaneous Melanomas (1-2 mm in Thickness): Analysis of 2131 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (4), 1071-1081.
14. *Doepker M. P., Thompson Z. J., Fisher K. J. és mtsai.*: Is a Wider Margin (2 cm vs. 1 cm) for a 1.01-2.0 mm Melanoma Necessary? *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (7), 2336-2342.
15. *Hazan C., Dusza S. W., Delgado R. és mtsai.*: Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58 (1), 142-148.
16. *Gardner K. H., Hill D. E., Wright A. C. és mtsai.*: Upstaging From Melanoma in Situ to Invasive Melanoma on the Head and Neck After Complete Surgical Resection. *Dermatol Surg* (2015) 41 (10), 1122-1125.
17. *Felton S., Taylor R. S., Srivastava D.*: Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck. *Dermatol Surg* (2016) 42 (3), 327-334.
18. *Hilari H., Llorca D., Traves V. és mtsai.*: Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* (2012) 103 (7), 614-623.
19. *Duffy K. L., Truong A., Bowen G. M. és mtsai.*: Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* (2014) 71 (4), 835-838.
20. *Akhtar S., Bhat W., Magdum A. és mtsai.*: Surgical excision margins for melanoma in situ. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* (2014) 67 (3), 320-323.
21. *Walling H. W., Scupham R. K., Bean A. K. és mtsai.*: Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57 (4), 659-664.
22. *de Vries K., Greveling K., Prens L. M. és mtsai.*: Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* (2016) 174 (3), 588-593.
23. *Hou J. L., Reed K. B., Knudson R. M. és mtsai.*: Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg* (2015) 41 (2), 211-218.
24. Melanoma: assessment and management. NICE guideline [NG14]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>
25. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. 2017. <http://www.sign.ac.uk/sign-146-melanoma.html>
26. Tissue Replacement Surgery. 2017. <http://www.headandneckcancerguide.org/adults/cancer-diagnosis-treatments/surgery-and-rehabilitation/reconstructive-surgery/tissue-replacement-surgery/>
27. *Cochran A. J., Balda B. R., Starz H. és mtsai.*: The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* (2000) 89 (2), 236-241.

28. Pasquali S., Mocellin S., Campana L. G. és mtsai.: Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer* (2010) 116 (5), 1201-1209.
29. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J. és mtsai.: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* (2014) 370 (7), 599-609.
30. Bedrosian I., Faries M. B., Guerry D. és mtsai.: Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (<or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol* (2000) 7 (4), 262-267.
31. Staius Muller M. G., van Leeuwen P. A., van Diest P. J. és mtsai.: No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* (2001) 11 (3), 303-307.
32. Gershenwald J. E., Andtbacka R. H., Prieto V. G. és mtsai.: Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* (2008) 26 (26), 4296-4303.
33. Olah J., Gyulai R., Korom I. és mtsai.: Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol* (2003) 149 (3), 662-663.
34. Staius Muller M. G., van Leeuwen P. A., de Lange-De Klerk E. S. és mtsai.: 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 (12), 2401-2408.
35. Morton D. L., Cochran A. J., Thompson J. F. és mtsai.: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* (2005) 242 (3), 302-311.
36. Borgognoni L., Urso C., Vaggelli L. és mtsai.: Sentinel node biopsy procedures with an analysis of recurrence patterns and prognosis in melanoma patients: technical advantages using computer-assisted gamma probe with adjustable collimation. *Melanoma Res* (2004) 14 (4), 311-319.
37. Nowecki Z. I., Rutkowski P., Nasierowska-Gutmejer A. és mtsai.: Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* (2006) 13 (12), 1655-1663.
38. Lima S. J., Sanchez M. M., Garcia D. O. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a 6 years study. *Indian J Plast Surg* (2013) 46 (1), 92-97.
39. Yamamoto M., Fisher K. J., Wong J. Y. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* (2015) 121 (10), 1628-1636.
40. Jimenez-Heffernan A., Ellmann A., Sado H. és mtsai.: Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med* (2015) 56 (9), 1338-1344.
41. Ascierto P. A., McArthur G. A., Dreno B. és mtsai.: coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF (V600) mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med* (2015) 13, 2061
42. Wrightson W. R., Wong S. L., Edwards M. J. és mtsai.: Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* (2003) 10 (6), 676-680.
43. van den Broek F. J., Sloots P. C., de Waard J. W. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: results of 10 years' experience in two regional training hospitals in the Netherlands. *Int J Clin Oncol* (2013) 18 (3), 428-434.
44. Read R. L., Pasquali S., Haydu L. és mtsai.: Quality assurance in melanoma surgery: The evolving experience at a large tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* (2015) 41 (7), 830-836.
45. Neves R. I., Reynolds B. Q., Hazard S. W. és mtsai.: Increased post-operative complications with methylene blue versus lymphazurin in sentinel lymph node biopsies for skin cancers. *J Surg Oncol* (2011) 103 (5), 421-425.
46. Gad D., Hoiland-Carlson P. F., Bartram P. és mtsai.: Staging patients with cutaneous malignant melanoma by same-day lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy: a single-institutional experience with emphasis on recurrence. *J Surg Oncol* (2006) 94 (2), 94-100.
47. Wasserberg N., Tulchinsky H., Schachter J. és mtsai.: Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* (2004) 30 (8), 851-856.
48. Wright B. E., Scheri R. P., Ye X. és mtsai.: Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* (2008) 143 (9), 892-899.
49. Cascinelli N., Bombardieri E., Bufalino R. és mtsai.: Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* (2006) 24 (27), 4464-4471.
50. Andtbacka R. H., Gershenwald J. E.: Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* (2009) 7 (3), 308-317.
51. Mozzillo N., Pennacchioli E., Gandini S. és mtsai.: Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol* (2013) 20 (8), 2780-2786.
52. Ranieri J. M., Wagner J. D., Wenck S. és mtsai.: The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* (2006) 13 (7), 927-932.
53. Wong S. L., Brady M. S., Busam K. J. és mtsai.: Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* (2006) 13 (3), 302-309.
54. Murali R., Haydu L. E., Quinn M. J. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* (2012) 255 (1), 128-133.
55. Matthey-Gie M. L., Gie O., Deretti S. és mtsai.: Prospective Randomized Study to Compare Lymphocele and Lymphorrhoea Control Following Inguinal and Axillary Therapeutic Lymph Node Dissection With or Without the Use of an Ultrasonic Scalpel. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (5), 1716-1720.
56. Gyorki D. E., Boyle J. O., Ganly I. és mtsai.: Incidence and location of positive nonsentinel lymph nodes in head and neck melanoma. *Eur J Surg Oncol* (2014) 40 (3), 305-310.
57. Tsutsumida A., Takahashi A., Namikawa K. és mtsai.: Frequency of level II and III axillary nodes metastases in patients with positive sentinel lymph nodes in melanoma: a multi-institutional study in Japan. *Int J Clin Oncol* (2016) 21 (4), 796-800.
58. Soderman M., Thomsen J. B., Sorensen J. A.: Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg* (2016) 50 (6), 315-320.
59. Slagelse C., Petersen K. L., Dahl J. B. és mtsai.: Persistent postoperative pain and sensory changes following lymph node excision in melanoma patients: a topical review. *Melanoma Res* (2014) 24 (2), 93-98.
60. Theodore J. E., Frankel A. J., Thomas J. M. és mtsai.: Assessment of morbidity following regional nodal dissection in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ J Surg* (2017) 87 (1-2), 44-48.
61. Hyngstrom J. R., Chiang Y. J., Cromwell K. D. és mtsai.: Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res* (2013) 23 (4), 290-297.
62. Urist M. M., Maddox W. A., Kennedy J. E. és mtsai.: Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* (1983) 51 (11), 2152-2156.
63. Lee J. H., Essner R., Torisu-Itakura H. és mtsai.: Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* (2004) 22 (18), 3677-3684.
64. Sabel M. S., Griffith K., Sondak V. K. és mtsai.: Predictors of non-sentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* (2005) 201 (1), 37-47.
65. Govindarajan A., Ghazarian D. M., McCready D. R. és mtsai.: Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* (2007) 14 (2), 906-912.
66. Cadili A., McKinnon G., Wright F. és mtsai.: Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol* (2010) 101 (3), 191-194.

67. *Quaglino P., Ribero S., Osella-Abate S. és mtsai.*: Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. *Surg Oncol* (2011) *20* (4), 259-264.
68. *Glumac N., Hocevar M., Zadnik V. és mtsai.*: Inguinal or inguino-iliac/obturator lymph node dissection after positive inguinal sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Radiol Oncol* (2012) *46* (3), 258-264.
69. *Nagaraja V., Eslick G. D.*: Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* (2013) *39* (7), 669-680.
70. *Bertolli E., Macedo M. P., Pinto C. A. és mtsai.*: Metastatic area ratio can help predict nonsentinel node positivity in melanoma patients. *Melanoma Res* (2016) *26* (1), 42-45.
71. *Kibrite A., Milot H., Douville P. és mtsai.*: Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: a database study of 1,041 melanoma patients. *Am J Surg* (2016) *211* (1), 89-94.
72. *Rutkowski P., Szydłowski K., Nowecki Z. I. és mtsai.*: The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol* (2015) *13*299
73. *Holtkamp L. H., Wang S., Wilmott J. S. és mtsai.*: Detailed pathological examination of completion node dissection specimens and outcome in melanoma patients with minimal (<0.1 mm) sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* (2015) *22* (9), 2972-2977.
74. *Leung A. M., Morton D. L., Ozao-Choy J. és mtsai.*: Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including non-sentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg* (2013) *148* (9), 879-884.
75. *Fritsch V. A., Cunningham J. E., Lentsch E. J.*: Completion Lymph Node Dissection Based on Risk of Nonsentinel Metastasis in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2016) *154* (1), 94-103.
76. *Morton D. L.*: 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.
77. *Khosrotehrani K., van der Ploeg A. P., Siskind V. és mtsai.*: Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. *Eur J Cancer* (2014) *50* (7), 1301-1309.
78. *Spillane A. J., Pasquali S., Haydu L. E. és mtsai.*: Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. *Ann Surg Oncol* (2014) *21* (1), 292-299.
79. *Kretschmer L., Preusser K. P., Neumann C.*: Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissection for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. *Melanoma Res* (2002) *12* (5), 499-504.
80. *Khosrotehrani K., Dasgupta P., Byrom L. és mtsai.*: Melanoma survival is superior in females across all tumour stages but is influenced by age. *Arch Dermatol Res* (2015) *307* (8), 731-740.
81. *Glover A. R., Allan C. P., Wilkinson M. J. és mtsai.*: Outcomes of routine ilioinguinal lymph node dissection for palpable inguinal melanoma nodal metastasis. *Br J Surg* (2014) *101* (7), 811-819.
82. *van Akkooi A. C., Bouwhuis M. G., van Geel A. N. és mtsai.*: Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* (2007) *33* (1), 102-108.
83. *Campana L. G., Testori A., Curatolo P. és mtsai.*: Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol* (2016) *42* (12), 1914-1923.
84. *Mozzillo N., Pasquali S., Santinami M. és mtsai.*: Factors predictive of pelvic lymph node involvement and outcomes in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node of the groin: A multicentre study. *Eur J Surg Oncol* (2015) *41* (7), 823-829.
85. *Pasquali S., Mocellin S., Bigolin F. és mtsai.*: Pelvic lymph node status prediction in melanoma patients with inguinal lymph node metastasis. *Melanoma Res* (2014) *24* (5), 462-467.
86. *Karakousis G. C., Pandit-Taskar N., Hsu M. és mtsai.*: Prognostic significance of drainage to pelvic nodes at sentinel lymph node mapping in patients with extremity melanoma. *Melanoma Res* (2013) *23* (1), 40-46.
87. *Chu C. K., Delman K. A., Carlson G. W. és mtsai.*: Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Ann Surg Oncol* (2011) *18* (12), 3309-3315.
88. *Shen P., Conforti A. M., Essner R. és mtsai.*: Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* (2000) *6* (2), 93-97.
89. *Mann G. B., Coit D. G.*: Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* (1999) *6* (3), 263-271.
90. *Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* (2011) *37* (6), 816-824.
91. *Marty M., Sersa G., Garbay J. R. és mtsai.*: Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Ejc Supplements* (2006) *4* (11), 3-13.
92. *Campana L. G., Mocellin S., Basso M. és mtsai.*: Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* (2009) *16* (1), 191-199.
93. *Campana L. G., Valpione S., Mocellin S. és mtsai.*: Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* (2012) *99* (6), 821-830.
94. *Rudolf Z., Stabuc B., Cemazar M. és mtsai.*: Electrochemotherapy with bleomycin. The first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* (1995) *29*, 229-235.
95. *Glass L. F., Pepine M. L., Fenske N. A. és mtsai.*: Bleomycin-mediated electrochemotherapy of metastatic melanoma. *Arch Dermatol* (1996) *132* (11), 1353-1357.
96. *Heller R., Jaroszeski M. J., Reintgen D. S. és mtsai.*: Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralésional bleomycin. *Cancer* (1998) *83* (1), 148-157.
97. *Theurich S., Rothschild S. I., Hoffmann M. és mtsai.*: Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res* (2016) *4* (9), 744-754.
98. *Falk H., Lambaa S., Johannesen H. H. és mtsai.*: Electrochemotherapy and calcium electroporation inducing a systemic immune response with local and distant remission of tumors in a patient with malignant melanoma - a case report. *Acta Oncol* (2017) *56* (8), 1126-1131.
99. *Heppt M. V., Eigentler T. K., Kahler K. C. és mtsai.*: Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* (2016) *65* (8), 951-959.
100. *Testori A., Ribero S., Bataille V.*: Diagnosis and treatment of in-transit melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol* (2017) *43* (3), 544-560.

Érkezett: 2017. 07. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 28.