

Analiza wczesnych wyników leczenia chorych na czerniaka skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego

Wojciech Łobaziewicz, Tomasz Wojewoda, Elżbieta Marczyk,
Jerzy Mituś, Wojciech M. Wysocki

Wstęp. Chirurgia jest główną metodą leczenia czerniaka skóry. Skuteczność leczenia zależy od zaawansowania nowotworu. Większość czerniaków w Polsce wykrywana jest w stopniu > pT1a, dlatego u tych chorych należy wykonać biopsję węzła wartowniczego (*sentinel node biopsy* — SNB). Metoda ta w sposób precyzyjny określa zaawansowanie regionalne (węzłowe). Celem pracy była ocena wczesnych wyników leczenia u chorych na czerniaka skóry poddanych SNB.

Materiał i metody. W latach 2010–2012 w Klinice Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii w Krakowie wykonano SNB u 115 chorych na czerniaka skóry (72 kobiety i 43 mężczyzn). Przeprowadzono analizę statystyczną wybranych parametrów wpływających na czas przeżycia bezobjawowego.

Wyniki. U 15 (13%) chorych stwierdzono przerzut w SN. Większą grubość czerniaków stwierdzono w grupie, w której SN zawierał przerzut (5,16 vs 3,87 mm, $p = 0,08$). W okresie obserwacji u 23 chorych wystąpił nawrót choroby w postaci odległych przerzutów (17 chorych) lub wznowy lokoregionalnej (6 chorych). W grupie, w której stwierdzono przerzut w SN, do nawrotu doszło u 8 chorych (53%); w grupie, w której SN nie zawierał przerzutu, nawrót stwierdzono u 15 chorych (15%). Stwierdzono, że chorzy z nawrotem choroby mieli grubsze czerniaki (7,1 vs 3,53 mm, $p = 0,03$). Stwierdzono też znamiennej różnicę pod względem przebiegu krzywych przeżycia bez objawów nowotworu (metoda Kaplana-Meiera) dla grupy z przerzutem oraz bez przerzutu w SN. Przeprowadzono analizę niezależnych czynników prognostycznych metodą Coxa. Stan SN oraz aktywność mitotyczna guza były niezależnymi czynnikami istotnie wpływającymi na przeżycia bezobjawowe ($p = 0,001$).

Wnioski. SNB jest efektywną metodą identyfikacji chorych na czerniaka z subklinicznymi przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych. Grubość czerniaka określana wg Breslowa jest istotnym czynnikiem ryzyka przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Obecność przerzutu w SN oraz duża aktywność mitotyczna znamienne zwiększają ryzyko nawrotu choroby.

Sentinel node biopsy in cutaneous melanoma patients — early results

Introduction. Surgery is the main treatment option for skin melanoma and the treatment results depend on stage. Most melanomas diagnosed in Poland are > pT1a and therefore sentinel node biopsy (SNB) is needed for accurate allows for accurate regional (nodal) staging. The aim of this work was to assess early treatment results in skin melanoma patients undergoing SNB.

Material and methods. From 2010 to 2012 in the Department of Surgical Oncology, Cancer Center in Kraków, 115 skin melanoma patients underwent SNB (72 females and 43 males). Selected parameters potentially influencing survival were analyzed.

Results. In 15 (13%) patients SN was positive. In patients with positive SN melanomas were thicker compared to SN negative patients (5.16 versus 3.87 mm, $p = 0.08$). In 23 patients the disease relapsed: distant metastases ($n = 17$) or locoregional recurrence ($n = 6$). In the group with positive SN, recurrence was noted in 8 cases (53%); in the group with negative SN, recurrence was seen in 15 patients (15%). Recurrent patients were characterised by thicker melanomas

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii Oddział w Krakowie

Artykuł omawia wyniki prezentowane podczas XX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (15–17 maja 2014 r.) w Bydgoszczy

(7.1 versus 3.53 mm, $p = 0.03$). No evidence of disease survival (Kaplan-Meier) curves were significantly separated for positive and negative SN groups. Cox analysis was used for prognostic parameters. SN status and mitotic index were shown to independently influence survival time with no evidence of disease ($p = 0.001$).

Conclusions. SNB effectively identifies melanoma patients with microscopic regional node metastases. Melanoma thickness (Breslow) significantly influences the risk for nodal metastases. Presence of nodal metastasis in SN and high mitotic activity significantly increased the risk of relapse.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 5: 391–395

Słowa kluczowe: czerniak skóry, biopsja węzła wartowniczego, czynniki rokownicze, nawrót, przeżycia bezobjawowe
Key words: cutaneous melanoma, sentinel node biopsy, prognostic factors, recurrence, no evidence of disease survival

Wstęp

Czerniak skóry to nowotwór złośliwy, którego główną metodą leczenia jest operacja. Niestety, od lat zachorowalność na czerniaka w Polsce systematycznie wzrasta. Na podstawie danych epidemiologicznych Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. rozpoznano w Polsce 2642 nowe zachorowania na czerniaka skóry, co stanowiło około 2% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych [1]. Skuteczność leczenia czerniaka, tak jak większości nowotworów złośliwych, jest pochodną odpowiednio wczesnego rozpoznania. Prowadzone programy edukacyjne (np. aktywność Akademii Czerniaka) powodują wcześniejsze zgłaszanie się chorych do leczenia, co poprawia rokowanie.

Jeżeli w momencie rozpoznania czerniaka nie stwierdza się przerzutów regionalnych (węzłowych) i odległych, a miejscowe zaawansowanie czerniaka przekracza pT1a, to rekomendowanym postępowaniem powinna być biopsja węzła wartowniczego (*sentinel node biopsy* — SNB) [2, 3]. Niestety, większość czerniaków rozpoznawanych w Polsce ma zaawansowanie miejscowe wyższe niż pT1a (grubość wg Breslowa > 1 mm lub liczba mitoz $\geq 1/\text{mm}^2$ lub obecne mikroskopowe owrzodzenie guza), dlatego znaczący odsetek chorych, poza miejscowym wycięciem ogniska pierwotnego, wymaga SNB. Wiadomo, że u chorych na czerniaka skóry ocena stanu węzła wartowniczego jest jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych [2]. Podsumowanie trwającej 10 lat obserwacji w ramach badania MSLT (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*) wykazało, że SNB poprawia przeżycia bezobjawowe u chorych na czerniaka, natomiast w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych u chorych na czerniaki pośredniej grubości SNB poprawia przeżycia wolne od nowotworu oraz wolne od odległych przerzutów [4].

Celem pracy była ocena wczesnych wyników leczenia u chorych na czerniaka skóry poddanych SNB w jednym ośrodku wielodyscyplinarnym.

Materiał i metody

W latach 2010–2012 w Klinice Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii w Krakowie wykonano SNB u 115 cho-

rych na czerniaka skóry (72 kobiety i 43 mężczyźni). Większość chorych (111) miała wcześniej wyciętą zmianę pierwotną. U pozostałych 4 chorych rozpoznanie postawiono w oparciu o badanie wycinka pobranego z dużej zmiany. Rozkład cechy pT w badanej grupie przedstawia tabela I. Do SNB standardowo kwalifikowano chorych z cechą $> pT1a$; ponadto w badanej grupie chorych poddanych SNB znalazło się 3 chorych z cechą pT1a, u których biopsję węzła wartowniczego wykonano na jednoznaczne żądanie pacjenta.

Umiejscowienie czerniaka było następujące: kończyny 69 chorych (60%), tułów — 40 (35%), głowa i szyja — 6 (5%). Mała liczba czerniaków umiejscowionych na skórze głowy i szyi wynika z faktu złożonego spływu chłonki tego obszaru [3], co było przyczyną ostrożnego kwalifikowania takich chorych do SNB (w początkowym okresie trwania badania). Średni wiek pacjentów wynosił 60 lat (20–87 lat). Średnia grubość czerniaka — wg klasyfikacji Breslowa — wyniosła 4 mm (mediana 3 mm). Wszystkich chorych — w celu oceny zaawansowania — poddawano szczegółowemu badaniu klinicznemu, badaniom biochemicznym z krwi oraz badaniom obrazowym (USG regionalnych grup węzłów chłonnych, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej).

Po wykluczeniu za pomocą oceny klinicznej obecności regionalnych i odległych przerzutów oraz uzyskaniu pisemnej świadomej zgody, chorych kwalifikowano do SNB. Procedurę wykonywano, podając śródskórnie izotop technetu (^{99m}Tc) związany z albuminą, około 2 godziny przed operacją. Wykonywano dwa wkłucia w odległości ok. 1 cm po obu stronach blizny po wyciętej zmianie pierwotnej, następnie wykonywano limfoscyntyografię oraz badanie SPECT/CT. Około 15 minut przed zabiegiem podawano błękitny barwnik (Patentblau). Zabiegi u większości chorych wykonywano w znieczuleniu ogólnym. SN lokalizowano za pomocą ręcznej sondy gamma (Gamma Finder) w korelacji z wynikami limfoscyntygrafii. U wszystkich chorych z powodzeniem zlokalizowano SN. Mediana liczby wyciętych SN wyniosła 2. Pacjentów wypisywano do domu dzień po zabiegu.

Po przebytych leczeniu chorzy byli regularnie kontrolowani w Centrum Onkologii w Krakowie. W pierwszych dwóch latach kontrole wykonywano w odstępach trzymie-

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy chorych

	Grupa SN +		Grupa SN –	
Liczba chorych	15		100	
Średni wiek chorych, lata (przedział)	57,6 (37–85)		60,2 (20–87)	
Rozkład płci:				
mężczyźni	7		36	
kobiety	8		64	
Lokalizacja guza:				
kończyna dolna	7		28	
kończyna górna	1		33	
tułów	6		34	
głowa i szyja	1		5	
Średnia grubość czerniaka wg klasyfikacji Breslowa, mm	5,16		3,87	
Obecność owrzodzenia guza:				
tak	6		40	
nie	8		60	
brak danych	1			
Średnia aktywność mitotyczna (liczba mitoz na 1 mm ²)	4,01		5,47	
Rozkład cechy T:		%		%
pT1a	0		3	
pT1b	0	0	4	7
pT2a	2		25	
pT2b	0	13	7	32
pT3a	3		15	
pT3b	2	33	14	29
pT4a	3	47	13	
pT4b	4		18	31
brak danych	1	7	1	1
Średnia liczba zajętych przez nowotwór węzłów wartowniczych (przedział)	1,33 (1–4)		0	
Średnie przeżycie bez objawów nowotworu (miesiące)*	14,6		19,1	

*okres obserwacji wyniósł średnio 22,3 miesiąca

sięczych, a następnie — co 6 miesięcy. Standardowo kontrole obejmowały wywiad oraz badanie kliniczne, ponadto raz w roku wykonywano prześwietlenie klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz regionalnych węzłów chłonnych. W razie podejrzenia nawrotu choroby wykonywano odpowiednie badania dodatkowe.

Wyniki

U 15 (13%) chorych stwierdzono przerzuty czerniaka w wyciętym węzle wartowniczym. W tej grupie u 13 chorych usunięto odpowiednią grupę węzłów chłonnych (uzupełniająca limfadenektomia); 2 pozostałych chorych odmówiło zgody na dodatkową operację. Przerzuty w węzłach „niewartowniczych” po wykonanej limfadenektomii stwierdzono u 2 chorych (15%).

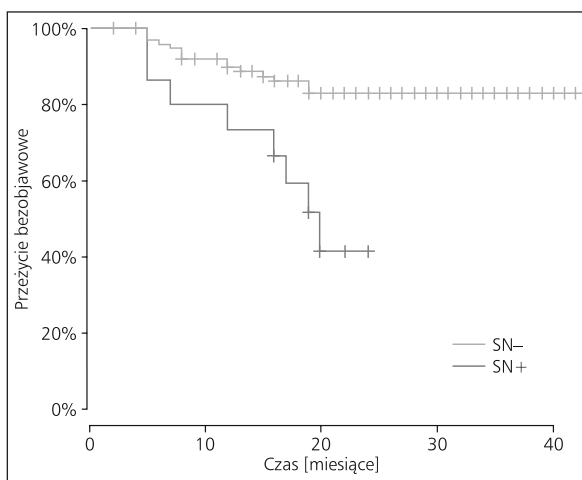
Średnia długość obserwacji od SNB wyniosła w badanej grupie 22,3 miesiąca (2–42 miesiący). Biorąc pod uwagę, że większość chorych poddano SNB w okresie do 2 miesięcy po wycięciu zmiany pierwotnej, można przyjąć, że średnia długość obserwacji od wycięcia zmiany pierwotnej wynosiła 2 lata. Jest to istotne, ponieważ większość nawrotów w tej grupie chorych występuje w ciągu dwóch lat [3–5].

U 23 chorych wystąpił nawrót choroby w postaci odległych przerzutów (17 chorych) lub wznowy lokoregionalnej

(6 chorych). W grupie, w której stwierdzono przerzut w wyciętym węzle wartowniczym, do nawrotu doszło u 8 chorych (53%); w grupie, w której węzeł wartowniczy nie zawierał przerzutu, nawrót stwierdzono u 15 chorych (15%). Nawrót w regionalnej grupie węzłów chłonnych wśród pacjentów, u których wynik badania wyciętego węzła wartowniczego nie ujawnił przerzutu, stwierdzono tylko u 1 chorego (1%). Stwierdzono, że chorzy z nawrotem choroby mieli grubsze czerniaki (7,1 vs 3,53 mm, $p = 0,03$). Większą grubość czerniaków stwierdzono w grupie, w której węzeł wartowniczy zawierał przerzut (5,16 vs 3,87 mm, $p = 0,08$).

Wykonano analizę czasu przeżycia bez objawów nowotworu (*no evidence of disease*) dla obu grup (ryc. 1) metodą Kaplana-Meiera. Krzywe porównano testem LR (*likelihood ratio test*), stwierdzając znamiennej różnicę: czas przeżycia bezobjawowego w grupie bez przerzutu w wartowniczym węzle chłonnym był dłuższy niż w grupie, w której stwierdzono przerzut w wartowniczym węzle chłonnym ($p = 0,001$; ryc. 1).

Następnie wykonano analizę niezależnych czynników prognostycznych metodą Coxa. Metodą regresji krokowej wybrano model najlepiej opisujący przeżycia bezobjawowe (tab. II). Do modelu weszły dwie zmienne: 1) SN [HR = 7,807 oznacza, że pacjenci z SN+ mają w każdym czasie niemal 8 razy większe ryzyko nawrotu niż pacjenci



Rycina 1. Krzywe przeżycia bezobjawowego wyznaczone metodą Kaplana-Meiera (pionowe kreski oznaczają obserwacje ucięte; $p = 0,001$)

z SN-] oraz 2) aktywność mitotyczna [HR = 1,092 oznacza, że wzrost aktywności o jedną jednostkę podnosi ryzyko nawrotu w każdym czasie o 9,2%]. Zmienne, które nie osiągnęły istotności statystycznej w badanym modelu, to grubość nacieku wg klasyfikacji Breslowa, płeć, wiek oraz obecność owrzodzenia.

Dyskusja

SNB jest uznaną metodą identyfikacji niemych klinicznych przerzutów (mikroprzerzutów) do regionalnych węzłów chłonnych u chorych na czerniaka skóry. U około 20% chorych na niezaawansowanego czerniaka stwierdza się przerzuty w wyciętych wartowniczych węzłach chłonnych [3, 6–8]. Odsetek ten w naszej grupie wyniósł 13%. Skuteczność identyfikacji węzłów wartowniczych przekracza 98–99% [9]; w analizowanej grupie u wszystkich chorych udało się zidentyfikować węzeł wartowniczy. W ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem fałszywie ujemna identyfikacja węzła wartowniczego jest bardzo rzadka. Standardowym postępowaniem w przypadku obecności przerzutu w wartowniczym węzle chłonny jest uzupełniająca limfadenektomia. W analizowanej grupie 2 chorych nie wyraziło zgody na takie postępowanie pomimo przerzutu w wartowniczym węzle chłonny. Przerzut w „niewartowniczym” węzle stwierdzono u 2 chorych (15%). Gyorki i wsp. w analizie dotyczącej czerniaków skóry obszaru głowy i szyi stwierdzili przerzuty w węzłach niewartowniczych u 22% chorych [3], natomiast

w przypadku innych lokalizacji ogniska pierwotnego zjawisko to dotyczyło od 8 do 33% chorych [7].

Czas bezobjawowego przeżycia w grupie chorych bez przerzutu w wartowniczym węzle chłonny był znacznie dłuższy w porównaniu z drugą grupą ($p = 0,001$). Silnym czynnikiem rokowniczym dla nawrotu czerniaka jest stan węzła wartowniczego — w naszej grupie nawrót dotknął 53% chorych, u których węzeł wartowniczy zawierał przerzut — w porównaniu z 15% chorych bez przerzutu w tym węzle. Odsetki te są zbliżone do raportowanych w piśmiennictwie [5], a wiele analiz potwierdzało, że stan regionalnych węzłów chłonnych u chorych na czerniaka skóry jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym [4, 7, 9].

Ryzyko nawrotu choroby zależy od wielkości ogniska przerzutu w węzle, jak i od liczby zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych [10, 11]. W naszej analizie nie ocenialiśmy rokowniczej roli wielkości ogniska przerzutu (zbyt mała grupa), ale potwierdziliśmy, że większa grubość czerniaka zwiększała ryzyko obecności przerzutu w wartowniczym węzle chłonny ($p = 0,08$), a to z kolei wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem nawrotu ($p = 0,03$). Rughani i wsp. w badaniu, które objęło 136 chorych na grube czerniaki (Breslow $\geq 4,0$ mm), wskazali na istotną różnicę pod względem prawdopodobieństwa przeżycia bez nawrotu choroby pomiędzy chorymi bez przerzutu w SN a chorymi z przerzutem w SN (odsetek 5-letnich przeżyć bez nawrotu czerniaka wynosił odpowiednio 66% i 27%) [12].

W skonstruowanym przez nas modelu wykazano, że najsilniej na niepowodzenie leczenia wpływał przerzut w wartowniczym węzle chłonny (ryzyko nawrotu było w takim przypadku 8 razy większe) oraz aktywność mitotyczna (wzrost aktywności mitotycznej o 1 mitozę na 1 mm² wiązał się ze zwiększeniem ryzyka nawrotu czerniaka o blisko 10%). Rolę tych dwóch czynników rokowniczych potwierdza bieżąca rewizja klasyfikacji TNM [13, 14]. Aktywność mitotyczna guza już od kilku dekad jest uważana za silny czynnik prognostyczny czerniaka skóry [15, 16]. Dotychczas problemem w porównywaniu różnych grup chorych był niewystandaryzowany sposób pomiaru aktywności mitotycznej czerniaka. Obecnie ustalono, że raport patologiczny powinien określać aktywność mitotyczną guza w przeliczeniu na 1 mm² [14]. Thompson i wsp. wykazali, że aktywność mitotyczna czerniaka jest drugim (po grubości wg klasyfikacji Breslowa) pod względem znaczenia czynnikiem rokowniczym. Stwierdzono także, że aktywność mitotyczna jest większa w grubszych i owrzodzonych czerniakach [17].

Tabela II. Niezależne zmienne wpływające na przeżycia bez objawów czerniaka — wieloczynnikowy model Coxa

Zmienna	HR	95% przedział ufności dla HR		p
SN +	7,807	2,32	26,268	0,001
Aktywność mitotyczna	1,092	1,037	1,15	0,001

Uwaga: w wieloczynnikowym modelu Coxa istotności statystycznej nie osiągnęły: grubość nacieku wg klasyfikacji Breslowa, płeć, wiek oraz obecność owrzodzenia

Brak potwierdzenia rokowniczej roli w odniesieniu do przeżyć bezobjawowych takich zmiennych jak grubość czerniaka wg klasyfikacji Breslowa i obecność owrzodzenia guza w naszym badaniu najprawdopodobniej wynikała z małą liczebności grupy. Ponadto spójność sposobu pomiaru grubości czerniaka wg klasyfikacji Breslowa w naszym materiale może budzić wątpliwości, ponieważ zdecydowana większość chorych była pierwotnie poddana operacji poza naszym ośrodkiem (np. u jednego chorego raportowana grubość wyniosła 4 cm). Brak rekonstrukcji preparatu histopatologicznego z zabiegu pierwotnego należy uznać za słabość metodologiczną niniejszej pracy, jednak z drugiej strony trzeba podkreślić, że analizowaną populację tworzy niewyselekcjonowana, rzeczywista grupa chorych z praktyki klinicznej ośrodka onkologicznego. To z kolei zwiększa praktyczną wagę wniosków w warunkach lokalnych.

Wynik oceny wartowniczego węzła chłonny jest jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych u chorych na czerniaka skóry [4, 7]. Ryzyko obecności zmian przerzutowych w SN rośnie wraz z grubością czerniaka, co potwierdzono także w materiale własnym. Identyfikacja chorych z subklinicznymi przerzutami w węzłach chłonnych selekcjonuje chorych do uzupełniającej limfadenektomii. Być może wraz z wprowadzaniem nowych leków sam wynik oceny wartowniczego węzła chłonny będzie wystarczającym kryterium do kwalifikacji chorych do celowanego leczenia farmakologicznego z pominięciem etapu uzupełniającej limfadenektomii; pominięcie tego etapu jest tym bardziej prawdopodobne, że już pojawiają się wstępne dane wskazujące na możliwość rezygnacji z uzupełniającej limfadenektomii pomimo potwierdzenia przerzutu czerniaka w wartowniczym węzle chłonnym [18].

Wnioski

Własne analizy potwierdziły, że SNB jest efektywną metodą identyfikacji chorych na czerniaka z subklinicznymi przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych. Ponadto potwierdziliśmy, że grubość czerniaka określana wg Breslowa jest istotnym czynnikiem ryzyka przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Wykazaliśmy, że obecność przerzutu w wartowniczym węzle chłonnym oraz duża aktywność mitotyczna znamienne zwiększają ryzyko nawrotu choroby — przerzut w węzle wartowniczym zwiększa to ryzyko 8-krotnie, zaś każda dodatkowa mitoza na 1 mm² zwiększa ryzyko o 10%.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr med. Wojciech M. Wysocki

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
tel. 12 422 49 28
e-mail: z5wysock@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: 25 czerwca 2014 r.

Przyjęto do druku: 30 września 2014 r.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. www.onkologia.org.pl
2. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M i wsp. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl. 7: vii 86–91.
3. Gyorki DE, Boyle JO, Ganly I i wsp. Incidence and location of positive nonsentinel lymph nodes in head and neck melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 305–310.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ i wsp.. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599–609.
5. Richtig E, Komericki P, Trapp M i wsp. Ratio of marked and excised sentinel lymph nodes and scintigraphic appearance time in melanoma patients with negative sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 783–788.
6. Murali R, Scolyer RA, Thompson JF. Completion lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1164–1165.
7. Wevers KP, Murali R, Bastiaannet E i wsp. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 179–184.
8. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG i wsp. Maximizing the clinical usefulness of a nomogram to select patients candidate to sentinel node biopsy for cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 675–680.
9. Vitali GC, Trifiro G, Zonta M i wsp. Lymphoscintigraphy in clinical routine practice: reproducibility and accuracy in melanoma patients with a long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 55–60.
10. Zdzienicki M, Rutkowski P, Nowecki ZI i wsp. The analysis of the outcomes and factors related to iliac-obturator involvement in cutaneous melanoma patients after lymph node dissection due to positive sentinel lymph node biopsy or clinically detected inguinal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 304–310.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i wsp.. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2452–2459.
12. Rughani MG, Swan MC, Adams TS i wsp. Sentinel node status predicts survival in thick melanomas: the Oxford perspective. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 936–942.
13. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i wsp. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–6206.
14. Wysocka J, Komorowski AL, Wysocki WM i wsp. Czerniak skóry — nowa klasyfikacja TNM (2010). *Medycyna Praktyczna — Onkologia* 2010; 6: 65–69.
15. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF i wsp. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97: 1488–1498.
16. Karjalainen JM, Eskelinen MJ, Nordling S i wsp. Mitotic rate and S-phase fraction as prognostic factors in stage I cutaneous malignant melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1917–1925.
17. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM i wsp. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2199–2205.
18. Nagaraja, V. and 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: 269–280.