

# Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar

## Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Melanoma: Current Approaches

Hakan Uzun<sup>1</sup>, Ozan Bitik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Received: 13.08.2014 Accepted: 03.10.2014 • DOI: 10.5505/aot.2014.07379

### ÖZET

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), malign melanomlu hastaların lenf nodlarının durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Elektif lenf nodu diseksiyonuna göre çok daha az komplikasyon riski bulunmaktadır. SLNB, Breslow kalınlığı <0.75 mm. olan hastalara önerilmemektedir. Teknesyum sülfür kolloid ve vital mavi boyanın birlikte kullanılması ile yapılan lenfatik haritalama sonucu sentinel lenf nodu %99 oranında tespit edilebilir. SLNB, klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan malign melanomlu hastalarda en önemli prognostik faktördür. SLNB'de mikrometastaz tespit edilmesi, tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu endikasyonudur. Bu derlemede SLNB hakkında hem güncel literatür bilgisi hem de süregelen tartışmalar ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** malign melanom, sentinel lenf nodu, lenfosintigrafi.

### ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a staging procedure used to determine the nodal status of patients with melanoma. It has a significantly lower complication rate compared with elective lymph node dissection. SLNB is not recommended for very thin lesions (Breslow thickness  $\leq 0.75$  mm). The combined lymphatic mapping technique of technetium sulfur colloid with vital blue dye would result in identification of the sentinel node in 99% of patients when performed correctly. SLNB is the single most important prognostic factor in melanoma patients without clinical evidence of nodal metastasis. Currently, micrometastatic disease found on SLNB is an indication for completion lymph node dissection. In this review, both current literature and ongoing debates considering SLNB are discussed.

**Key words:** malignant melanoma, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy.

### Giriş

Malign melanom (MM) insidansı dünya genelinde artmaktadır. Tüm deri kanserlerinin %3'ünü oluşturmasına rağmen deri kanserleri ölümlerinin %65'i MM nedeniyle gerçekleşmektedir (1,2).

MM epidermisen bazal tabakasında yer alan bir dendritik hücre olan melanositlerden gelişir (Resim 1) (1). Melanositler sadece deride değil, ayrıca gözde, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi mukozasında ve lenf nodu kapsüllerinde de bulunur. MM radial ve vertikal olarak büyüyebilir. Radial büyüme, daha çok epidermis içinde periferik doğru büyüme olarak tanımlanır. Birçok MM, uzun süre boyunca radial büyüme fazında kalır. Vertikal büyüme ise, ağırlıklı tümör yükü epidermisten dermise kaydığında gerçekleşir.

Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte tanı zamanındaki hastalık evresi büyük ölçüde prognozu belirlemektedir (3). Sağkalımı etkileyen en önemli faktör ise reyonel lenf nodlarının durumudur (4). Reyonel lenf nodu metastazı, MM mortalitesini artırır. Önem sırasına göre diğer prognostik faktörler; Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz hızı, yaş, primer tümörün lokalizasyonu ve cinsiyettir (5-7). Alexander Breslow, 1970 yılında, MM invazyon derinliğini, mm cinsinden ölçmeye başlamıştır (8). Bu yöntem Breslow kalınlığı olarak bilinir ve kalınlık arttıkça prognoz kötüleşir. Breslow kalınlığına göre MM'ler genel olarak, ince (<1 mm.), orta (1-4 mm) ve kalın (>4 mm.) olarak sınıflanabilirler (3).



MM evrelemesi AJCC'nin (*American Joint Committee on Cancer*) tümör, nod (lenf nodu), metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapılır. 2010 yılında güncellenen bu evreleme sisteminde lenf nodundaki tek hücre metastazı hastalığı N1 evresine taşımaktadır (9). Lenf nodlarındaki normal subkapsüler nevüs hücreleri metastaz lehine yorumlanmamalıdır (Tablo 1) (1,9).



**Resim 1:** Elliüç yaşındaki hastada sağ yanakta yüzeysel yayılan malign melanoma

### **Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu (ELND) ve Sentinel Lenf Nodu (SLN) Konseptinin Gelişmesi**

Herbert Snow, 1892 yılında, MM'nin reyonel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimini rapor etmiştir (10). Bölgesel lenf nodlarında tümör yükü arttıkça vücudun diğer kısımlarına metastaz yapma riskinin arttığını belirtmiş ve bu nedenle küratif amaçlı MM tedavisi için sağkalımı artırdığına inandığı ELND'de önermiştir. Snow'un bu makalesi ELND ile ilgili neredeyse yüz yıl sürecektir tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Ancak günümüze kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalar ELND'nin sağkalım üzerine bir kazancı olduğunu gösterememişlerdir (3,11,12).

Breslow kalınlığı 1 mm ve 4 mm arasında olan MM'li hastaların hastaneye ilk başvuruda, yaklaşık %20'sinde lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir (13). Kalan %80'lik hasta grubunda ise ilk başvuruda lenf nodu metastazı yoktur ve bu hastalar ELND'den fayda görmezler. LND'nin yara iyileşmesi problemleri, lenfödem ve kronik ağrı gibi komplikasyonları göz önüne alındığında,

sağkalımı uzattığı görülmeyen ELND'nin tüm hastalara uygulanmasının gerekliliği ortadan kalkmaktadır (3). ELND'nin rutin olarak uygulandığı dönemde, gövdedeki MM'ler, servikal, aksiller ve inguinal lenf nodlarına drene olabileceği için, hangi lenfatik bölgeye ELND uygulanacağı konusunda karar verme zorlukları ile karşılaşmıştır. 1977 yılında içinde Morton'un da yer aldığı bir grup cerrah gövdedeki MM'lerin hangi lenfatik ağa drene olduğunu bulmak için kütanöz lenfosintigrafinin kullanıldığı yeni bir yöntem geliştirmiştir (14). Lenfosintigrafi, MM etrafına ve dermis içine radyoaktif bir elementin enjekte edilmesini içerir. Radyoaktif partiküller daha sonra lenfatik ağlar vasıtasıyla ilgili lenfatik bölgeye taşınır.

SLN konsepti, primer tümör bölgesinden lenfatik içeriği alan ilk lenf nodu teorisinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Sonuç olarak, SLN, metastatik tümör hücrelerinin dren olduğu ilk noddur. SLN konseptindeki gelişmelere rağmen bu yöntem, Morton'un 1990 yılında Society of Surgical Oncology'nin yıllık toplantısındaki sunumuna kadar klinikte kullanılamamıştır (15). Morton, vital mavi boya kullanarak, %85 başarı oranı ile SLN'yi tespit etmeyi başarmış ve mikroskopik metastazın varlığını ya da yokluğunu gösterebilmiştir (15). 1994 yılında elle kontrol edilebilen gama probunun geliştirilmesi ile teknesyum 99m sülfür kolloidi kullanarak intraoperatif lenfatik haritalama mümkün hale gelmiştir. Vital mavi boya ve radyoaktif elementin kullanılması ile SLN biyopsisindeki başarı oranı %97'ye yükselmiştir (16).

Morton'un ilk tarifinden günümüze kadar yayınlanan binlerce makalede, SLNB'nin birçok malignitede kullanılabileceği geçerlilik kazanmış ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB), MM ile meme kanseri tedavisinde reyonel lenf nodlarının evrelemesinde standart bir metod haline gelmiştir. Gershenwald ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan MM'li hastalarda SLNB'nin en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17).



**Tablo -1: Malign Melanoma için TNM Evrelemesi**

| <b>T Kategorisi</b> | <b>Kalınlık (<i>Thickness</i>)</b>                                                               | <b>Ülserasyon&amp;Mitoz</b>                                                                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T0                  | 0                                                                                                | Yok                                                                                                             |
| Tis                 | Melanoma in situ                                                                                 | Değerlendirilmiyor                                                                                              |
| T1                  | < 1 mm.                                                                                          | a: ülserasyon yok ve mitoz<1/mm <sup>2</sup><br>b: ülserasyon var veya mitoz ≥1/mm <sup>2</sup>                 |
| T2                  | 1,01 mm. – 2 mm.                                                                                 | a: ülserasyon yok<br>b: ülserasyon var                                                                          |
| T3                  | 2,01 mm. – 4 mm.                                                                                 | a: ülserasyon yok<br>b: ülserasyon var                                                                          |
| T4                  | > 4 mm                                                                                           | a: ülserasyon yok<br>b: ülserasyon var                                                                          |
| <b>N Kategorisi</b> | <b>Metastatik Lenf Nodu Sayısı</b>                                                               | <b>Lenf Nodu Metastazı</b>                                                                                      |
| N0                  | Metastaz yok                                                                                     | Yok                                                                                                             |
| N1                  | 1                                                                                                | a: mikrometastaz*<br>b: makrometastaz †                                                                         |
| N2                  | 2 -3                                                                                             | a: mikrometastaz*<br>b: makrometastaz†<br>c: metastatik lenf nodu olmadan in transit metastaz veya satellit nod |
| N3                  | >4 pozitif lenf nodu veya metastatik lenf nodu ile beraber in transit metastaz veya satellit nod |                                                                                                                 |
| <b>M Kategorisi</b> | <b>Bölge</b>                                                                                     | <b>Serum LDH</b>                                                                                                |
| M0                  | Metastaz yok                                                                                     | Yok                                                                                                             |
| M1a                 | Uzak deri derialtı veya lenf nodu tutulumu                                                       | Normal                                                                                                          |
| M1b                 | Akciğer metastazı                                                                                | Normal                                                                                                          |
| M1c                 | Herhangi bir viseral metastaz<br>Herhangi bir metastaz                                           | Normal<br>Yüksek                                                                                                |

LDH: Laktat Dehidrogenaz

\* Mikrometastaz tanısı, SLNB ve yapılırsa tamamlayıcı LND sonrası konulur.

† Makrometastazlar, klinik olarak tespit edilen ve terapötik LND ile doğrulanan lenf nodu metastazlarıdır. Lenf nodu metastazı, gözle görülebilir ekstrakapsüler uzanım gösterdiğinde de makrometastaz tanısı konulur.

### SLNB Endikasyonları

SLNB, MM'li hastaların lenf nodu durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Daha önceden bahsedildiği üzere 1-4 mm (orta) Breslow kalınlığı olan MM'lerin %20'sinde mikroskopik lenf nodu metastazı bulunmaktadır (13). ELND'ye göre morbiditesinin daha az olması ve lenf nodu durumu hakkında sağladığı faydalı veriler ışığında orta kalınlıkta MM'li hastalara SLNB uygulanması konusunda genel bir uzlaşma bulunmaktadır (3). İnce kalınlıkta (Breslow kalınlığı <1 mm) MM'li hastalarda lenf nodu metastaz riski %5'ten düşüktür (18). Kalınlığı <0,75 mm'den küçük hastalardaki metastaz

riski %1-4; kalınlığı 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalardaki metastaz riski ise %6-8 olarak bildirilmiştir (19-20). Ancak ince kalınlıklı MM altgrubu, tüm MM'li hastaların %65'ini oluşturmaktadır (18). Eğer SLNB bu gruptaki hastalara hiç uygulanmazsa önemli bir sayıda hastanın lenf nodu metastazı gözden kaçırılabilir. Kalınlığı 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalarda rutin SLNB uygulanması tartışmalıdır. Bu nedenle patolojik inceleme sonucu ülserasyonun tespit edildiği veya mitotik indeksi >1/mm<sup>2</sup> olan hastalara da SLNB önerilir. AJCC MM Evreleme Sistemi'ne göre ülserasyon ve mitotik indeks evre T1a'dan evre T1b'ye geçiş



sağlamaktadır. Sonuç olarak evre T1b olan hastalara SLNB önerilmektedir (21).

Kalın MM'li (Breslow kalınlığı >4 mm) hastaların sistemik metastaz riski arttığı için SLNB'den fayda görmeyeceklerine dair bir yaklaşım gelişmiş olsa da yapılan çalışmalar, kalın MM'si olup SLNB'si negatif olan hastaların pozitif olanlara göre prognozunun daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kalın MM'li hastalara da SLNB önerilebilir (22).

### SLNB Teknik Detayları

İlk olarak tüm hastalara ameliyat öncesi Nükleer Tıp bölümü tarafından lenfosintigrafi yapılmalıdır. Tipik olarak bu işlem geniş eksizyon ve SLNB'nin yapılacağı günde, ameliyattan 1 – 2 saat önce yapılır (1,3). 0.5 - 2.0 mCi teknesyum-99m sülfür kolloidin, lezyonun veya önceki biyopsi skarının içine değil de hemen çevredeki sağlam deriye dermis içine yapılması önemlidir (1). Radyoaktif maddenin dermis yerine subkütan dokuya verilmesi, SLNB'nin başarı şansını düşürür. Daha sonra gama kamera ile görüntüler elde edilir (Resim 2). Lenfosintigrafi ile klasik anatomik drenaj yolları yerine öngörülemeyen bölgelerde SLN saptanması sıktır. Bu durum özellikle gövde ve baş-boyun için geçerlidir. 'Interval', 'intercalated' veya 'in transit' olarak adlandırılan bu lenf nodları, deri altında hatta kas içinde dahi görülebilir. Üst ve alt ekstremitenin distalindeki lezyonlar için epitroklear ve popliteal bölgelerin de mutlaka değerlendirilmesi gerekir (23,24).

Ameliyathanede, izosülfan mavisi veya metilen mavisi gibi bir vital mavi boya radyoaktif maddenin enjeksiyonuna benzer şekilde lezyonun etrafına yapılır. Zamanlama önemlidir, zira boya SLN'de uzun süre kalmayacaktır. En fazla 5 ml. boya kullanılmalıdır. Vital mavi boyanın teknesyum- 99m sülfür kolloid ile kombine edilerek lenfatik haritalama yapılması, hastaların %99'unda SLN'nin tespit edilmesini sağlar (25). Cerrahi olarak ise cilt ve ciltaltı dokular geçildikten sonra hem maviye boyanmış lenfatik kanallar izlenerek hem de elle kontrol edilen gama prob kullanılarak SLN tespit edilir, çevre dokulardan serbestleştirilerek çıkarılır. O lenfatik ağdaki

en radyoaktif lenf nodu (radyoaktivitesi diğer lenf nodlarından en az %10 fazla), maviye boyanan lenf nodu veya klinik olarak ele gelen lenf nodu SLN olarak tanımlanır (1,3,26). Tüm SLN'ler histopatolojik ve S-100 ve HMB-45 gibi boyalarla immünohistokimyasal değerlendirme için patoloji birimine gönderilmelidir. Mikrometastazları tespit etmek zor olacağı için 'frozen section' incelemiden kaçınılmalıdır (3). Bununla birlikte klinik uygulamada patolojide intraoperatif imprinting sitoloji (IIS) tekniği ile operasyon sırasında metastazların tespiti yapılabilmektedir. Bu yöntemde lenf nodları kesitlere ayrılmakta ve kesit yüzeyleri cama değiştirilerek hücrelerin düşmesi ve bu hücrelerin sitolojik olarak incelenmesi sayesinde metastazların tespiti mümkündür. Bu yöntemin klasik 'frozen section' incelemiden en büyük farkı doku kaybına ve dolayısı ile mikrometastazların kaybının önüne geçilebilmesidir. IIS tekniği 'frozen section' a göre daha hızlı ve daha ucuz bir yöntem olmakla birlikte makrometastazların tespitinde mikrometastazlara göre daha başarılıdır (27,28).

### Çok merkezli Selektif Lenfadenektomi Çalışması (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial - MSLT)

Donald Morton, 1994 yılında, ilk MSLT'ye (MSLT-1) başlamış ve sonuçlarını 2006 yılında yayınlamıştır. Bu çalışmada, geniş lokal eksizyon (GLE) veya GLE ve SLNB yapılan, 1,2-3,5 mm Breslow kalınlığı olan 1347 MM hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı, SLNB'nin (ve SLNB'de metastatik hastalık tespit edilen olgularda tamamlayıcı LND'nin), klinik izleme kıyasla hastaliksız geçirilen süreyi veya sağkalımı artırıp artırmadığını saptamak olarak belirtilmiştir. Beş yıllık sağkalım her iki grupta da aynı bulunmuştur. Ancak 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SLNB yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (%78.3 vs. %73.1). Benzer şekilde, SLNB'de mikrometastaz tespit edilip daha sonra tamamlayıcı LND yapılan hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranı, SLNB yapılmayıp klinik olarak takip edilen ve daha sonra palpe edilebilir lenf nodları geliştirip gecikmiş LND yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%72.3 vs. %52.4) (13).



MSLT-1'in sonuçları 2006 yılında yayınlanmış ve buna göre SLNB, orta kalınlıktaki MM hastalarının prognozunu belirlemede güvenilir ve etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (3,13). Bu çalışmadan ortaya çıkan başka bir tartışma konusu da SLNB sonrası mikrometastaz tespit edilen olgularda yapılan tamamlayıcı LND'nin sağkalımı artırıp artırmadığı yönündedir. Tamamlayıcı LND'nin SLNB'de mikrometastaz tespit edilen tüm olgulara yapılıp yapılmaması ise halen MSLT-2 ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1208* çalışmasında araştırılmaktadır (1). Bu çalışmalar sonuçlanana kadar ise SLNB'de mikrometastaz tespit edilen olgulara tamamlayıcı LND yapılması önerilmektedir (1,3).

### **Gebelikte SLNB**

MM büyüme hızının gebelikteki hormonal değişiklikler nedeniyle artmış olduğu düşünüldüğü için gebelikte gelişen MM'lerin prognozunun daha kötü olduğuna inanılırdı. Ancak bu görüş zamanla geçerliliğini yitirmeye başlamıştır. Zira yapılan çalışmalar, benzer yaştaki gebe olmayan MM hastalarının

prognozunun, gebe hastalardan farklı olmadığını göstermiştir. Endike olduğu zaman SLNB yapılmalıdır. Fetusun radyasyon maruziyetini azaltmak için lenfosintigrafiden kaçınmak bir düşünce tarzı olsa da meme kanserli hastalardan elde edilen veriler, lenfosintigrafinin fetus için çok az risk içerdiğini ortaya koymuştur (29). Bununla birlikte SLN lokalizasyonu için vital mavi boya kullanımından kaçınılmalıdır. Limfazürin içeren izosülfan mavisinin, nadir de olsa (1:10.000), anne ve fetusun hayatını tehlikeye atan anafilaktik reaksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Alternatif metilen mavisi ise teratojenik olup gebelikte kullanımı kontraendikedir (3).

### **Sonuç**

Morton'un ilk tarifinden günümüze kadar yayınlanan binlerce makalede, SLNB'nin birçok malignitede kullanılabileceği geçerlilik kazanmış ve SLNB, MM ile meme kanseri tedavisinde reyonel lenf nodlarının evrelemesinde standart bir metod haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan MM hastalarında SLNB'nin en önemli prognostik faktör olduğu göstermiştir (17).

### **Kaynaklar**

1. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:446e-60e.
2. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816-27.
3. Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg* 2013;50:351-82.
4. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:100-11.
5. Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, Sharma R, McCarthy SW. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004;86:200-11.
6. Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4376-83.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
8. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8
9. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1475-7.
10. Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): the original champion of elective lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:875-8.
11. Wargo JA, Tanabe K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:565-81, x.
12. Landry CS, McMasters KM, Scoggins CR. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *J Surg Oncol* 2007;96:316-21.
13. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
14. Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum* 1977;28:147-8.
15. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.



16. Glass LF, Messina JL, Cruse W, et al. The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1996;22:715-20.
17. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
18. Murali R, Haydu LE, Long GV, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1782-9.
19. Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2010;145:137-42.
20. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:449-58.
21. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
22. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009;115:5752-60.
23. Sugarbaker EV, McBride CM. Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. *Surgery* 1976;80:22-30.
24. McMasters KM, Chao C, Wong SL, et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. *Arch Surg* 2002;137:543-7; discussion 7-9.
25. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998;124:203-10.
26. Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, et al. Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:624-30.
27. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.
28. Soo VI, Shen P, Pichardo R, Azzazy H, Stewart JH, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5): 1612-7. Epub 2007 Feb 9
29. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.

