

YETMİŞ DOKUZ MALİGN MELANOMA OLGUSUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

*Yalçın KÜLAHÇI, **Fatih ZOR, **Serdar ÖZTÜRK, **Muhitdin ESKİ, **Mustafa DEVECİ, **Selçuk IŞIK,
**Mustafa ŞENGEZER

*Kayseri Asker Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği, Kayseri **GATA Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD. Ankara

ÖZET

Gerek önleyici gerekse tedaviye yönelik birçok çalışma yapılmasına karşın tüm dünyada hızla yayılan bir hastalık olan malign melanoma ile ilgili ülkemizde çalışmalar sınırlı sayıda olup çok az sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen hastaların, epidemiyolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve Türkiye'deki MM epidemiyolojisine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 1980–2001 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen 79 malign melanoma olgusu retrospektif olarak incelendi.

Ortalama takip süresi 5,6 yıl olan bu olgulardan, bir olguda nüks görüldü. Pozitif (+) lenf nodu olup ELND yapılan 8 olgunun ancak 5 tanesi uzun dönem takip edilebildi. Ortalama takip süresi 4,2 yıl olan bu olgularda 1 hastanın kaybedildiği ve diğer 4 hastanın sağlıklı olarak yaşadığı öğrenildi. Negatif (-) lenf nodu olup ELND yapılan 28 olgunun ise ancak 12'si uzun dönem takip edilebildi. Ortalama takip süresi 4,6 yıl olan bu hastaların 7'sinin kaybedildiği ve diğer 5 hastanın sağlıklı olarak yaşadığı öğrenildi.

Bu bulgular ışığında, ELND endikasyonlarının bu hasta serisinde isabetli olduğu söylenebilir. Ancak literatür bilgileri de gözden geçirildiğinde daha net bilgiler verebilmek için daha büyük hasta serilerine ve uzun takip sürelerine gerek olduğuna inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Malign melanoma, epidemiyoloji, retrospektif analiz

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 79 MALIGN MELANOMA PATIENTS

ABSTRACT

Despite the preventive measures and new treatment modalities, malign melanoma is getting more frequent worldwide and there is limited studies in our country.

In this study, we retrospectively analyzed the epidemiologic features and the treatment modalities of our patients and we aimed to contribute the malign melanoma epidemiology of our country.

In this study, we retrospectively analyzed 79 malign melanoma cases which were treated in Guhane Military Medical Academy Department of Plastic and Reconstructive Surgery between 1980–2001.

The mean follow up period was 5.6 years and there was one recurrence as far as we observed. Of the 8 patients with positive ELND, long term follow up was able in only 5 cases. The mean follow up period of these patients were 4.2 years and one of these patients died and the other 4 were healthy. Of the 28 patients with negative ELND, long term follow up was able for 12 patients. Of these patients, the main follow up period was 4.6 years and 7 of them were died and the healthy.

According to these findings, it can be said that ELND is beneficial in our patients. When compared to the literature, in order to give more clear conclusions, larger patient series and longer follow up periods are needed.

Keywords: Malign melanoma, epidemiology, retrospective analysis

GİRİŞ

Malign melanoma (MM), melanin oluşturan melanositlerin tümörüdür. İlk kez 1787'de John Hunter tarafından rapor edilmiştir. MM tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaya karşın epidemik tarzda hızlı artmakta ve kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık karşılaşılan ikinci kanser olarak yer almaktadır.¹ MM insidansının her 8 ile 10 yıl içinde iki kat artacağı ve her yıl 40.000 yeni MM olgusuyla karşılaşılacağı belirtilmektedir.²

MM tedavisiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmakta ve bu çalışma sonuçları literatürde yayımlandıkça elde edilen veriler standart MM tedavisinde değişiklikler yapılmasına yol açmaktadır.³ Bunlar, elektif lenf nod diseksiyonunun (ELND) tedavideki rolü ve sentinel lenf nodu belirlemeye (SLNB) yönelik lenfatik haritalama çalışmalarıyla ilgili yeni teknolojilerin kullanılması ve yüksek rekürrens riski olan hastalarda kullanılması önerilen interferon gibi etkili

yeni adjuvan tedavilerin uygulanmasını içermektedir.

SLNB zor, teknik ve tecrübe gerektiren bir uygulamadır ve çeşitli çalışmalarda standardizasyon sağlanana kadar ELND yapılmasında fayda olduğu belirtilmiştir. Diğer taraftan biyopsilerde hastalığın varlığının histolojik olarak belirlenmesi erken dönemlerde zor olabilir ve monoklonal antikor yöntemi ile pozitif lenf nodlarının belirlenmesi her merkezde mümkün değildir.

Günümüzdeki teknik ilerlemelere rağmen malign melanomalı hastalarda klinik olarak pozitif nod bulunmadığı halde primer tümörün drene olduğu bölgesel lenf nodlarına yapılan profilaktik lenfadenektomi prosedürünün (ELND) yararı en önemli soru olarak kalmaktadır.³ ELND'nin sağkalım üzerine etkili^{4,5} ve etkisiz^{6,7,8} olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hala bu konuda tartışmalar devam etmekteyse de, ELND ile patolojik nodal durumun bilinmesinin hastalığın evrelendirilmesini kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Dolayısıyla adjuvan tedavi uygulanarak hastaların sağkalım oranına katkısı olabileceği belirtilmektedir.⁴

Gerek önleyici gerekse tedaviye yönelik birçok çalışma yapılmasına karşın tüm dünyada hızla yayılan bir hastalık olan MM, son on yıl içinde diğer kanserlerden çok daha hızlı artış göstermiştir.³ ABD`de en yaygın altıncı kanser olarak bildirilmektedir ve her gün 12 kadının ve 7 erkeğin MM olduğu ve hastaların tedavisi için milyarlarca dolar para harcadığı belirtilmektedir⁹ Bununla birlikte ülkemizde MM ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup çok az sayıda çalışma yapılmıştır.^{10,11}

Bu çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen hastaların, epidemiyolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve Türkiye'deki MM epidemiyolojisine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

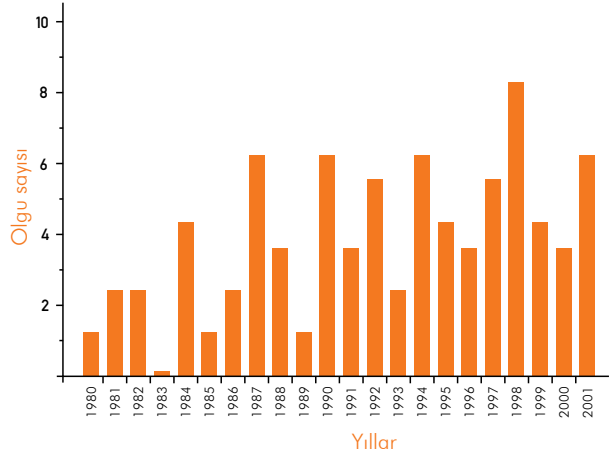
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1980–2001 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen 79 malign melanoma olgusu retrospektif olarak incelendi. MM tanısı konularak tedavi edilen hastaların dosyaları ve patoloji raporları incelenerek, yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör tipi, derinliği, uygulanan cerrahi ve ELND uygulama sonuçları değerlendirildi.

Hastaların tamamına cerrahi tedavi uygulanmış ve eksizyon sınırlarının belirlenmesinde tümör kalınlığı ve yerleşim yeri esas alınmıştır. Buna göre; 0.76 mm'den küçük lezyonlarda 0.5 cm, 0.76 – 1.5 mm arası lezyonlarda 1cm, 1.5–4 mm arası lezyonlarda 2 cm ve 4 mm'den büyük lezyonlarda ise 3 cm sağlıklı doku sınırı ile eksizyon uygulanmıştır. Ancak özellikle yüz bölgesinde en geniş eksizyon sınırı 2 cm'yi geçmeyecek şekilde planlanmıştır.

BULGULAR

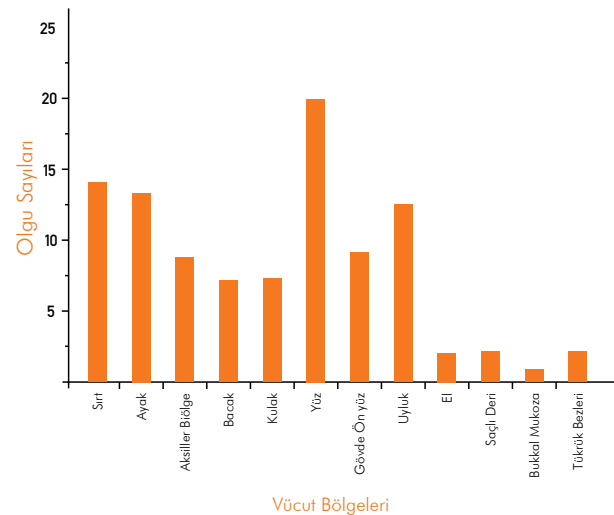
Hastaların 34'ü kadın (%43), 45'i erkekti (%57) ve yaşları 19 ile 83 arasında (ortalama 45) değişmekteydi. Hastaların yıllara göre dağılımı Şekil-1 de, tümör lokalizasyonu ise Şekil-2 de sunulmuştur. Tümörün karşılaştığı en sık lokalizasyon yüz bölgesiyken (%20.4), bunu sırasıyla; sırt (%14.4), ayak (%13.2), uyluk (%12.4), aksiller bölge (%8.4), gövde ön yüz (%8.4), bacak (%7.2), kulak (%6), el (%2.4), saçlı deri (%2.4), tükrük bezleri (%2.4) ve bukkal mukoza (%1.2) takip etmekteydi. Tümör tipi ve derinliği sırasıyla Şekil-3 ve Şekil-4 te gösterilmiştir.



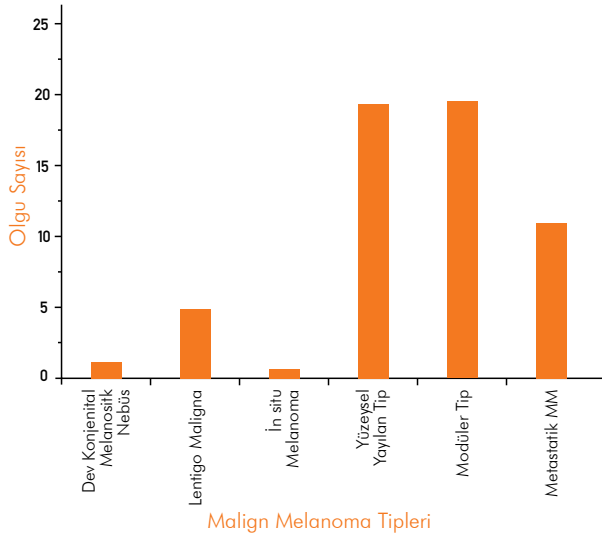
Tablo 1: Olguları yıllara göre dağılımı

En sık nodüler (%35.4) ve yüzeysel yayılan MM (%35.4) ile karşılaşılrken bunları metastatik MM (%18.7) olguları takip etmekteydi. Olguların büyük kısmını ise (%60.3) Clark seviyesi 4 tümörler oluşturmaktaydı.

Bölgesel lenf nodu diseksiyonu ise tümör kalınlığı ve palpe edilebilen lenf nodu varlığına göre uygulanmıştır. ELND endikasyonları, klinik olarak palpe edilebilen lenf nodu varlığı ve/veya patolojik değerlendirmede 0.75mm-4mm arasındaki tümör varlığında konuldu. Bu çalışmaya, son yıllarda kliniğimizde uygulanmaya başlayan sentinel lenf nodu biyopsi hastaları dahil edilmedi. Tümör kalınlığı Breslow I-II olan ve fizik muayene ve tetkiklerde bölgesel lenf nodu saptanmayan 43 olguya, sadece tümör eksizyonu ve primer onarım ya da greftleme uygulandı. Tümör kalınlığı Breslow I-IV arasında değişen ve palpe edilebilen lenf nodu ya da tetkiklerde LAP saptanan 8 olguda ve tümör kalınlığı Breslow III-IV olan ancak LAP saptanmayan 28 olguya ELND uygulandı. Burada sunulan seride ELND uygulanan 36 olgudan 20'sinde (%55.5) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Klinik olarak lenf nodu pozitif (+) olan 8 olgunun 5'inde (%62.5) ve klinik olarak lenf nodu (-) olan ancak tümör kalınlığı Breslow III-IV olan 28 olgunun ise 15'inde (%53.5)



Tablo 2: Vücut bölgelerine göre olguların dağılımı



Tablo 3: Olguların histopatolojik tipleri

lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu seride lenf nodu metastazı olan olguların Breslow kalınlıklarının ($2.75 \pm 1,24$ mm) lenf nodu metastazı olmayan olgulardan ($1,64 \pm 0,6$ mm) daha fazla olduğu saptanmıştır.

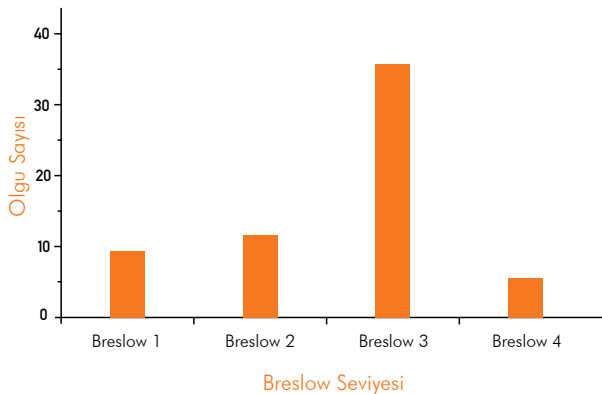
Lenf nodu diseksiyonu uygulanan ve lenf nodu metastazı olmayan 16 olgudan 1 tanesinde 1 yıl sonra (MM, Yüzeysel yayılan tip, Clark level IV, Breslow 4 mm) aynı bölgede MM nüksü görülmüştür.

Sadece tümör eksizyonu ve primer onarım ya da greftleme yapılan 43 olgunun 21 tanesi uzun süre takip edilebildi. Ortalama takip süresi 5,6 yıl olan bu olgularda herhangi bir nüks görülmedi.

Pozitif (+) lenf nodu olup ELND yapılan 8 olgunun ancak 5 tanesi uzun dönem takip edilebildi. Ortalama takip süresi 4,2 yıl olan bu olgularda 1 hastanın kaybedildiği ve diğer 4 hastanın sağlıklı olarak yaşadığı öğrenildi. Negatif (-) lenf nodu olup ELND yapılan 28 olgunun ise ancak 12'si uzun dönem takip edilebildi. Ortalama takip süresi 4,6 yıl olan bu hastaların 7'sinin kaybedildiği ve diğer 5 hastanın sağlıklı olarak yaşadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

MM sıklığı giderek artmakta ve epidemiyolojik çalışmalar önem arz etmektedir. Karasoy ve



Tablo 4: Clark evreleme sistemine göre tümör derinliği

arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma bizim çalışmamızla epidemiyolojik açıdan paralellik göstermektedir.¹⁰ Her iki çalışmada da en sık karşılaşılan tümör lokalizasyonu yüz bölgesidir, bunu gövde ve alt ekstremitelere takip etmektedir. Bizim serimizde en sık karşılaşılan iki tümör tipi sırasıyla nodüler (%35.4) ve yüzeysel yayılıdır (%35.4). Karasoy ve arkadaşları ile Bilkay ve arkadaşlarının çalışmasında da nodüler melanoma (%30-%47) en sık karşılaşılan tümör tipidir.^{10,11} Ancak klasik kitap bilgilerine göz atığımızda en sık MM tipi (%50-70) yüzeysel yayılan iken bunu (%10-20) nodüler takip etmektedir.¹² Ülkemizde yapılan bu 3 çalışmada en sık karşılaşılan tümör tipi nodülerdir. Bu sonuçlardan ülkemizde karşılaşılan en sık tümör tipinin nodüler olduğu veya tanının geç konması nedeni ile yüzeysel formun nodüler forma dönüştüğü söylenebilir.

Bizim çalışmamızda olguların % 40'ının Clark seviyesi IV, yani 1.5 mm'den kalın tümörler oluşturmaktadır. Benzer sonuç Karasoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da bildirilmektedir. Clark seviyesi IV olan yüksek riskli hastalık tablosu ile sık karşılaşıması, bu hastalığa geç tanı konulduğunun göstergesi olabilir. Bu nedenle erken tanı için toplumun bu konuda bilinçlendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Malign melanomada tümör kalınlığı prognozunu başlıca belirleyici faktördür.^{1,13,14} Breslow kendi orijinal serilerinde 0.76 mm'nin altındaki lezyonlarda cerrahi eksizyon sonrası sadece bir vakada nüks bildirmiştir.¹³ Bu vakalarda tedavi şansı %97'nin üstündedir. Breslow kalınlığı, Clark evrelemesine göre, prognoz belirlenmesinde, sağkalım tahminlerinde ve tedavi modalitelerinin saptanmasında tek başına yeterli ve doğru bir belirleyicidir.¹⁵

Yapılan çalışmalar cerrahi eksizyon sınırının genişletilmesinin hasta sağkalımına olumlu etki etmediğini göstermektedir. Önerilen cerrahi eksizyon sınırları; in situ lezyonlarda 0.3-0.5 cm, tümör kalınlığı 1mm'den ince lezyonlarda 1 cm, 1-2 mm arası lezyonlarda 2 cm, 2,01-4,0 mm arası lezyonlarda 2 cm, 4 mm'den büyük lezyonlarda 2-3 cm olarak belirlenmiştir.¹⁶⁻²⁰ Bizde bu cerrahi sınır kriterlerine göre hastalarımızda eksizyon uyguladık.

Ancak özellikle yüzde, bazen bu eksizyon sınırlarının bile uygulanması zordur. Hudson ve ark. yüz melanoması için yaptıkları bir çalışmada, 30 hastaya 1 cm, 64 hastaya 1-2 cm ve 12 hastaya da 2 cm lik eksizyon uygulamışlar ve lokal rekürrenste anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.²¹ Bizde yüz bölgesinde daha konservatif davranarak eksizyon sınırlarını en fazla 2 cm olacak şekilde planladık.

Eksize edilecek dokunun ne kadar derinden çıkartılması gerektiği de tedavide önemli konulardan birisidir. Tümör subkutan dokuyu da içine alacak şekilde eksize edilirken kas fasyasının eksizyona dahil edilmesine gerek yoktur.¹⁶ Tseng ve arkadaşları, el ve ayak parmaklarındaki melanomaların tedavisi için tedavi modaliteleri önermişlerdir.²² Buna göre parmak dorsumunda yerleşimli ve tümör kalınlığı 1 mm'den büyük olan lezyonlarda distal falanks amputasyonu ve Sentinel Lenf Nod Biyopsisi (SLNB) önermişlerdir.²²

Burada bizim serimizde de 1 olguda 1.parmak dorsalindeki 2x2 cm'lik lezyon nedeniyle distal falanks amputasyonu ve ELND yapılmıştır. Sonuçta 17 adet

reaktif lenf nodu olarak bildirilmiştir. Bir başka olguda da tırnak yatağı lateralindeki 2x1 cm'lik MM lezyonu nedeniyle parmak amputasyonu uygulanmıştır.

ELND etkinliğini değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan Dünya Sağlık Örgütü ve Mayo Kliniğinin yapmış olduğu çalışmalarda ELND'nin genel olarak hastaların sağkalımı üzerine etkisi olmadığı gösterilmişken⁶⁻⁸ ara kalınlıktaki (1-4 mm) tümörlerde ise ELND'nin hasta sağkalımını artırdığı bildirilmiştir.^{4,5} Bununla birlikte bu konudaki tartışma hala devam etmektedir. Balch; Alabama (676 hasta) ve Sydney (1110 hasta) Üniversitelerinden değişik lokalizasyonlardaki melanoma hastalarını değerlendirmiş ve 0.76mm den küçük ve 4 mm'den büyük lezyonlarda ELND'nin faydalı olmadığını ancak orta kalınlıktaki lezyonlarda (0.76mm-3.99 mm) surviyi artırdığını bildirmiştir.²³ Milton 1982 yılında; 1319 hastanın retrospektif analizini yapmış ve profilaktik lenf nodu disseksiyonunun çok ince ve çok kalın lezyonlarda faydalı olduğuna dair bulgu elde edememiştir. Ancak orta kalınlıktaki (1.6mm-3.0mm) lezyonu olan erkek hastalarda yapılan ELND'nin 5 yıllık survi oranını oldukça yükselttiğini bildirmiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda lenf nodu (+) olup ELND yapılan 8 olgudan sadece 5 tanesi uzun dönem takip edilebilmiştir ve sağkalım oranı % 80 olarak bulunmuştur. Lenf nodu (-) olup ELND yapılan 28 olgudan ise sadece 12 tanesi uzun dönem takip edilebilmiştir ve bunlarda sağkalım oranı yaklaşık % 42 olarak bulunmuştur. Lenf nodu pozitif olan hasta grubunda yüksek sağkalım oranı bulunmasının nedeni kaybedilen olgularla temas kurulamaması olarak düşünülmektedir.

Bizim serimizde de tümör kalınlığı 0.76 mm'den az olan olgularda ELND yapılmamıştır. Klinik olarak lenf nodu (+) ve tümör kalınlığı Breslow III-IV olan 36 olguya ELND yapılmıştır. ELND uygulanan 36 olgudan 20 (%55.5) sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Klinik olarak lenf nodu pozitif (+) olan 8 olgunun 5' inde (%62.5), klinik olarak lenf nodu (-) olan ancak tümör kalınlığı Breslow III-IV olan 28 olgunun ise 15' inde (%53.5) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu seride lenf nodu metastazı olan olguların Breslow kalınlıklarının (2.75 ± 1.24 mm) lenf nodu metastazı olmayan olgulardan (1.64 ± 0.6 mm) daha fazla olduğu saptanmıştır.

ELND morbiditesini azaltmak için intraoperatif lenfatik haritalama ve sentinel lenf nod biyopsisi (SLNB) tanımlanmış ve başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.^{1,3,25,26}

Malign melanomanın lenf nodu yayılımını sırayla yaptığı bilinmektedir ve nodların sırasını atlayarak diğer nodda metastaz olma riski % 0- 2 arasındadır.^{1,25}

Günümüzde vital boyalara ek olarak Tc-99m ile işaretli kolloidler ve gama kamera ile intraoperatif radiolenfosintigrafi yapmak mümkün olmaktadır.²⁷ Bu yöntem kullanılarak sentinel lenf nodunu (SLN) tespit etmek kolaylaşmakta ve SLN disseksiyonu ile standart tedaviden etmek kolaylaşmakta ve SLN disseksiyonu ile standart tedaviden evreleme yapmak mümkün olmaktadır. Bu yöntem ELND nin yerini almaya başlamıştır. Kliniğimizde son yıllarda bu yöntem rutin olarak kullanılmaya başlamıştır ancak bu olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

SONUÇ

Özellikle Clark IV-V seviyelerinde ve orta derece ve üzerindeki Breslow kalınlıklarında (>1,5mm), klinik olarak (+) lenf nodu olmasa da ELND yapılması bu serideki hastaların metastatik olarak pozitif lenf nodlarını tespit edebilmede yararlı olmuştur. Bu bulgular ışığında, ELND endikasyonlarının bu hasta serisinde isabetli olduğu söylenebilir. Ancak literatür bilgileri de gözden geçirildiğinde daha net bilgiler verebilmek için daha büyük hasta serilerine ve uzun takip sürelerine gerek olduğuna inanmaktayız.

Malign melanoma ile ilgili olarak son yıllarda SLNB giderek önem kazanmakta ve ELND'nun yerini almaktadır. Özellikle radyokoloid maddeler kullanılarak ve intraoperatif el problemleri ile sentinel lenf nodu tespiti yapılarak biyopsi yapılması ve lenf nodu disseksiyonunun yapıp yapılmayacağına karar verilmesi en güncel tedavi yöntemleridir. Günümüzde, kliniğimizde de uygun hastalarda SLND uygulanarak tedavi şekli belirlenmektedir. Ancak burada sunulan seriye SLNB ve SLND vakaları dahil edilmemiştir. Bu şekildeki yaklaşımla hastalara gereksiz lenfadenektomi girişimi önlenilecektir. SLNB nin güvenilirliğini ortaya koyacak geniş hasta serilerine ve çok uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.

DR. FATİH ZOR
GATA PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK
CERRAHİ AD.
06018 ETLİK, ANKARA
Tel: 0.312 304 5412
Fax: 0.312 304 5404
e-posta: fatihzor@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Anderson RG: Skin tumors II: Melanoma. Selected Readings in Plastic Surgery 2000;9:1.
2. Macht SD. Melanoma. In Achauer BM, Eriksson E (Eds) Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes, St Louis, Mosby, 2000;325.
3. Reintgen DS et al: Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. Ann Surg 1983;198:379.
4. Balch CM, Soong JS, Bartolucci AA, et al: Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1-4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996;224:255.
5. Balch CM, Milton GW, Cascinelli N, et al. Elective node dissection: pros and cons. In Balch CM, Houghton AN, Milton GW, et al., eds. Cutaneous Melanoma. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992;345.

6. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, et al. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study: Mayo Clin Proc 1986;61:697.
7. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. N Engl J Med 1977;297:627.
8. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node stage I melanoma of the skin and the lower extremities. Cancer 1982;49:2420.
9. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1996;46:5.
10. Karasoy A, Karşıdağ S, Tatlıdere S, et al. Malign melanomada 13 yılda 65 hasatadaki deneyimimiz: Retrospektif çalışma. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi 2004;12:153.
11. Bilkay U, Erdem Ö, Özek C, ve arkadaşları. Nodüler melanomada dokuz yıllık uygulama ve sonuçlarımız. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 2000;8:149.
12. Casson PR, Robins P. Malignant Tumors of the skin. In McCarthy (ed) Plastic Surgery, Philadelphia, WB Saunders, 1990;3635.
13. Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 172:902,1970..
14. Kelly JW et al: Thin level IV malignant melanoma—a subset in which level is the major prognostic indicator. Ann Surg. 1985;202:98.
15. Balch CM et al: A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann Surg 1978;188:732.
16. Narayan D, Ariyan S: Surgical management of the primary melanoma. Clinics in plastic surgery 2000;27:409.
17. Breslow A, Macht SD: Optimal size of resection margins for thin cutaneous melanoma. Surg Gynecol. Obstet. 1977;145:691.
18. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al: Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1-4 mm) Ann Surg 1993;218:262.
19. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al : Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2 mm. Cancer 1996;77:1804.
20. Urist MM : Surgical management of primary cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin 1996;46:217.
21. Hudson DA, Krige JEJ, Grobbelaar AO et al : Melanoma of the face : Safety of narrow excision margins. Scand J Plast Reconst Hand Surg 1998;32:97.
22. Tseng JF, Tanabe KK, Gadd MA: Surgical management of primary cutaneous melanomas of the hands and feet. Ann Surg 1997;225:544.
23. Balch CM et al: A comparison of prognostic factors and surgical results in 1786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. Ann Surg 1982;196:677.
24. Milton GW et al: Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: Results of surgical treatment in 1319 patients. Br J Surg 1982;69:108.
25. Morton DL et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392.
26. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ: Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine lymphadenectomy or "watch and wait." Surg Oncol Clin North Am 1992;1:247.
27. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al. Intraoperative radio-lymphoscintigraphy improves sentinel node identification in patient with melanoma. Ann Surg 1996;223:217.