

# Melanoma koke-qafe

Klevis Thomai, DSHM Besim Boci

Klinika ORL, Qendra Spitalore Universitare “Nene Tereza” Tirane

*Ky material teorik eshte paraqitur ne konferencen e pranveres, 2011*

## HYRJE

Melanoma është një tumor “kapriçoz” i cili karakterizohet nga një sjellje klinike që mund të konsiderohet shembull i malinjitetit. Kjo ndodh për shkak të misterit lidhur me shkaqet, mënyrës së paparashikueshme të metastazimit limfatik dhe hematogjen, mosnjohjes së mirë midis lezioneve potencialisht të shërueshme dhe atyre të pashërueshme, dhe përkeqësimit të sëmundjes pavarësisht trajtimit të duhur të saj. Njohja e këtyre karakteristikave i ka udhëhequr kirurgët onkologë të fillim të shekullit XX në ndjekjen e një filozofie të rezeksionit të gjerë kirurgjikal edhe për melanomat me madhësi të vogël. Kjo dogmë u bë një gur themeli në kirurgjinë onkologjike dhe në trajtimin e melanomës.

Disa zhvillime të rëndësishme gjatë 20 viteve të fundit kanë ofruar të një tablo të re mbi biologjinë e melanomës dhe kanë çuar në një rivlerësim të manaxhimit të saj klinik. Kjo ka qënë vecanërisht e vërtetë për trajtimin e melanomës kokë-qafë. Zhvillimi i parë ka qënë krijimi i një grupi multi-disiplinar për studimin e karakteristikave epidemiologjike, histopatologjike dhe klinike të melanomave të pjesëve të ndryshme të trupit. Shumica e të dhënave në këtë studim janë marrë nga studime retrospektive dhe prospektive. Një tjetër zhvillim i madh ishte zbulimi nga histopatologët, ndër të cilët përmenden Clark, McGovern dhe Breslow, i një lidhjeje midis disa formave histologjike të caktuara të melanomave dhe sjelljes klinike të tyre. Dhe së fundi, u pranua që kur melanoma diagnostikohet në stadet e hershme të saj, është po aq e kurueshme sa tumoret e tjera të lëkurës (si karcinomat bazoqelizore dhe spinoqelizore).

## FIZIOPATOLOGJIA DHE EPIDEMIOLOGJIA

Lëkura është 2 mm e trashë, dhe përbëhet nga dy shtresa të cilat mbulojnë një shtresë të tretë indi adipoz. Shtresa e sipërme quhet epiderma; është një shtresë e fortë mbrojtëse e cila përmban melaninë (mbron nga rrezet e diellit dhe i jep ngjyrën lëkurës). Shtresa e dytë është derma; kjo përmban mbaresa nervore, gjëndrat e djersës dhe ato vajore, dhe folikujt e qimes. Poshtë këtyre dy shtresave ndodhet një shtresë subkutane me ind adipoz. (Figura Nr. 1)

Melanomat e kanë origjinen nga qelizat e quajtura melanocyte, të cilat sintetizojnë pigmentin e melaninës. Tek njerëzit, melanocitet gjenden në shtresën bazale të epidermës pranë junksionit dermo-epidermal.

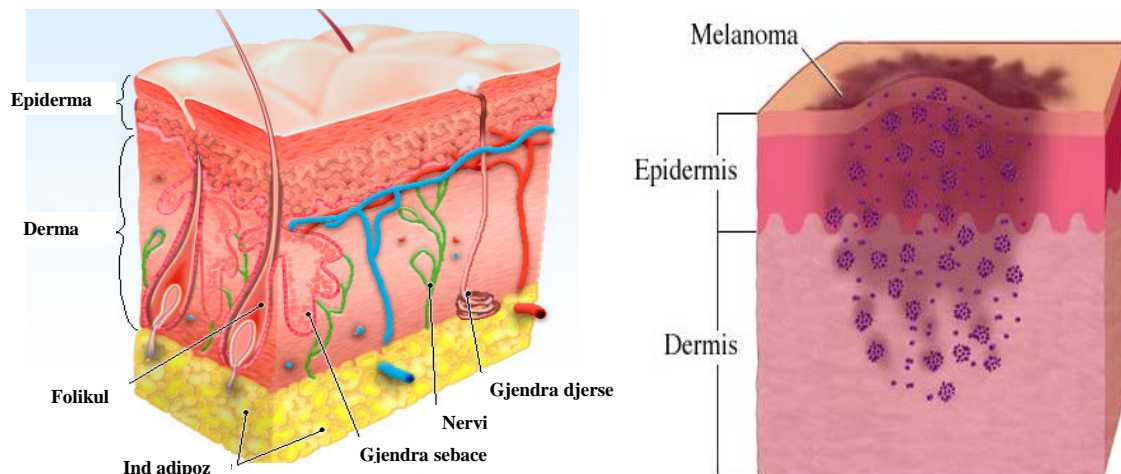


Figura Nr. 1: Anatomia e lëkurës dhe Melanoma

Zakonisht melanomat janë më të shpeshta tek njerëzit me ngjyrë të hapur të lëkurës, vecanërisht në ata me flokë të kuqërremtë ose bjondë, me sy blu dhe një tendencë të shtuar për djegie nga dielli (Beral et al, 1985). Faktorët e riskut paraqiten në Tabelën Nr. 1.

Faktorët e riskut	Risku relativ*
Anamnezë për ndryshim recent nishani	>400
Simndromi i nevuseve atipike	
Me anamnezë familjare për melanomë	148
Me anamnezë personale për melanomë	500
Nishane kongenitale të mëdha (mbi 15 cm)	17
Rraca e bardhë	10 - 12
Anamnezë personale për melanomë	9
Anamnezë për melanomë para moshës 40 vjec	23
Përdorimi i rregullt i solarit para moshës 30 vjec	7.7
Nevuse multiple	5 - 12
Nevuse atipike	7 - 27
Imunosupresioni	4 - 8
Anamenzë familjare (gradë e parë) për melanomë	3 - 8
Anamnezë për kancere të tjera të lëkurës	3 - 5
Hipersensibilitet ndaj diellit (tendencë për djegie)	2 - 3

Tabela Nr. 1:\* **Risku relativ** është rreziku i zhvillimit të një sëmundje në raport me ekspozimin ndaj faktorit të riskut. Praktikisht është raporti i propabilitetit (në përqindje) të shfaqjes së sëmundjes në grupin e ekspozuar ndaj faktorit të riskut kundrejt grupit që nuk ekspozohet ndaj tij.

Sidoqoftë, raporti i zhvillimit të melanomës me ekspozimin ndaj rrezeve të diellit nuk është ende përfundimtar dhe kryesisht bazohet në studime epidemiologjike (që nxjerrin nivele të larta të melanomës) të zhvilluara në vende ku njerëz me lëkurë të hapur ekspozohen për periudha të

gjata ndaj rrezeve intensive të diellit (vënde të tilla si Australia dhe Izraeli). Këto observime janë mbështetur edhe nga ndryshimet gjeografike të shpeshësisë së melanomës në vënde të ndryshme, dhe është dalë në përfundimin se incidenca e saj shtohet sa më shumë i afrohem ekuatorit (Crombie, 1979b). Për më tepër, norma të ulëta të melanomës janë raportuar në mënyrë tipike në racat që kanë pigmentim natyror më të madh të lëkurës (njerëzit me origjinë afrikane ose aziatike). Ekspozimi ndaj rrezeve të diellit është akuzuar edhe për shkaktimin e melanomës në pacientët me pigmentosum xeroderma, sepse predispozicioni për melanomë në këta pacientë varet nga eksozimi i tyre në diell (raport i drejtë).

Incidenca e melanomës po pëson një rritje të vazhdueshme në mbarë botën. Në SHBA incidenca është dyfishuar në 30 vitet e fundit (Deresa and Silverman).

Queensland-i i Australisë, me 40 raste për 100.000 banorë, ka incidencën më të lartë në botë për melanomën e lëkurës.

Melanomat primare të kokës dhe qafës zënë 25% deri 30% të të gjithë melanomave, megjithëse lëkura e kokës dhe qafës zë vetëm 9% të sipërfaqes trupore. Në incidencën e përgjithshme të melanomës së lëkurës, melanoma kokë/qafë është e dyta për shpeshësi lokalizimi pas asaj të ekstremiteteve. Numri i rasteve të reja të melanoma në Shtetet e Bashkuara në vitin 2005 është vlerësuar të jetë më shumë se 59.000, dhe mbi 7.000 prej tyre do të vdesin kjo sëmundje.<sup>1</sup> Rritja me 600% në rastet me melanomë gjatë 50 viteve të fundit mund të shpjegohet edhe me përmirësimin e arsimit dhe mirëqënies dhe diagnozën e hershme (eksplorimi më i mirë i lëkurës).<sup>2</sup> Rritja e incidencës për melanomën kokë/qafë ka qënë më e ngadaltë se e melanomave në zona të tjera të lëkurës. Gjithashtu është vënë re një rritje karcinomave të tjara të lëkurës që kanë lidhje me ekspozimin ndaj diellit; ndërsa për sa i përket melanomave në zonat e mbrojtura nga dielli, të tilla si sytë, apo melanomat në lëkurë të pigmentuar, nuk është vënë re rritje.

Është e qartë se ekspozimi ndaj rrezeve të diellit mbetet një nga faktorët më të mëdhenj të zhvillimit të melanomës. Studimet kanë treguar se shpeshësia e djegieve nga dielli, gjerësia gjeografike, dhe mosha e ekspozimit luajnë një rol të rëndësishëm në shfaqjen e melanomës.<sup>3,4</sup> Në një meta-analizë e kohëve të fundit <sup>5</sup>, ka gjetur një korrelacion pozitiv midis numrit të përgjithshëm të nishaneve tek një individ dhe rrezikut për melanomë.

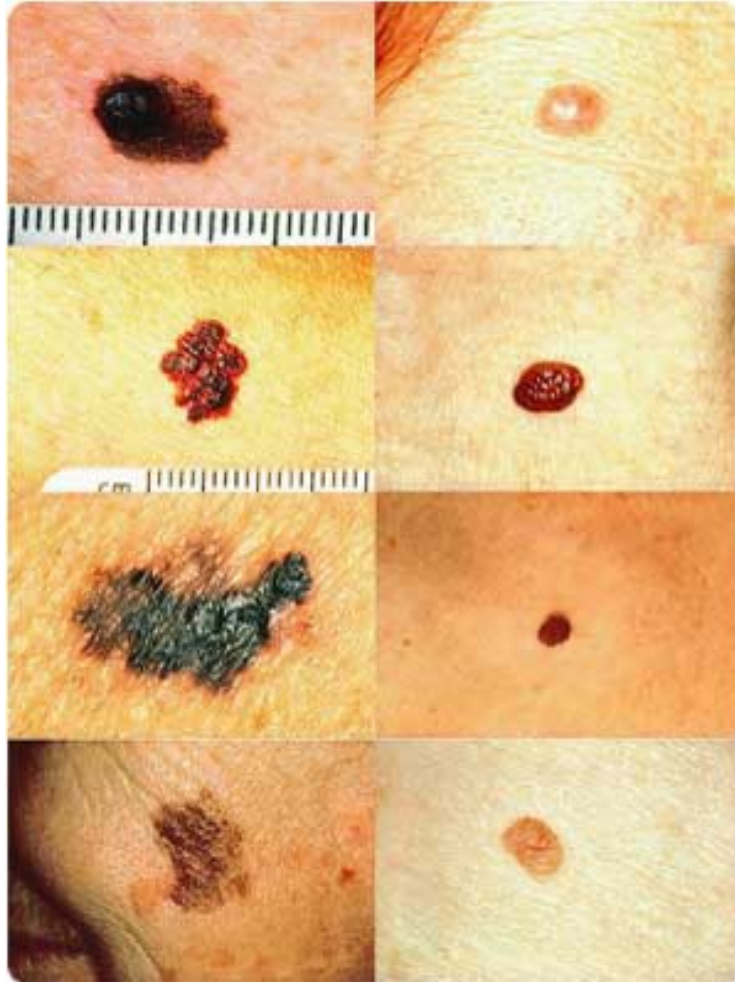


Figura Nr. 2 Melanomë (majtas) VS nevus normal (djathtas)

Ekspozimi ndaj rrezeve të diellit duket të jetë faktori më i madh predispozues, rrezet ultravjollcë B (280 to 320 nm, UVB) besohet se janë spektri më i dëmshëm i rrezeve të diellit (Koh et al, 1990a; Sober, 1987). Nuk është gjetur mekanizmi i saktë mutagjenik i UVB, por në 66% të pacientëve me melanomë është gjetur një mutacion i gjenit BRAF (mis-spelling T -> A)<sup>6</sup>.

Megjithë rritjen e incidencës, mortaliteti i përgjithshëm i melanomës kokë/qafë ka pësuar ulje për shkak të rritjes së numrit të pacientëve të cilët kërkojnë shërbim shëndetësor në stadi më të hershme të sëmundjes dhe rritjes së numrit të melanomave që janë më të holla, më pak invazive dhe më pak ulcerative. Sic do të diskutohet më vonë këto paraqitje kanë rëndësi prognostike.

Kjo prevalencë e regjionit kokë/qafë përveç faktorëve të jashtëm që u përmendën më lart i atribuohet dhe vetë anatomisë së lëkurës së faqeve dhe ballit, e cila ka dy deri tre herë më shumë melanocite se zonat e tjera të lëkurës

#### DEKURSI NATYRAL I SEMUNDJES

Shumica e pacientëve me melanomë të kokës dhe qafës kanë një anamnezë të ndryshimeve recente të lezioneve të vjetra të pigmentuara apo shfaqjen e lezioneve të reja që paraqiten me një evolucion dhe ndryshime të shpejta të cilat vihen re dhe nga vetë pacientët.

Zakonisht 50% deri 66% e melanomave e kanë origjinën nga nevuse preekzistues. McNeer dhe Das Gupta kanë raportuar se nga 557 të sëmurë me melanomë, 27% e atyre melanomave u konsideruan si me origjinë nga nevuse të lindur, dhe 39% ishin me origjinë nga nevuse që kishin ekzistuar për më shumë se 5 vjet. Pjesa e mbetur e pacientëve (34%) kishin melanoma të cilat ishin zhvilluar nga nevuse të shfaqur brënda 5 viteve të fundit<sup>7</sup>.

Deri tani nuk ka evidencë të mjaftueshme shkencore për të mbështetur teorinë se melanomat me origjinë nga nevuset ekzistuese sillen klinikisht ndryshe nga melanomat de novo.

Sidoqoftë, disa studime mbi sindromin B-K të nishaneve (një formë familjare e nevuseve displazike) kanë cuar në njohjen e nevusit displazik të fituar dhe jo-familjar, si një lezion pontecialisht malinj. Ngjashmëria e ecurisë natyrale të nevuseve të zakonshëm të fituar dhe karakteristikave të nevuseve displazike duhet të na bëjë të thellohem në diagnozën e këtij të fundin për një manaxhim më të përshtatshëm të situatave malinje.

### LOKALIZIMI I LEZIONEVE

Lokalizimi anatomik në regjonin kokë/qafë lidhet me ato zona të tëkurës të cilat janë më të ekspozuara ndaj rrezeve të diellit. Fytyra, skalpi, qafa dhe aurikula janë zonat me shpeshësi më të lartë të melanomës<sup>8-15</sup>. Ndër këto, pacientët me melanomë të skalpit duket se kanë mbijetesë të përgjithshme më të ulët<sup>16</sup>. Limfonodujt e shumtë të kokës dhe qafës luajnë një rol të rëndësishëm në stadifikimin dhe përcaktimin e prognozës në pacientët me melanomë.

Melanomat mukozale kokë/qafë hasen kryesisht në sinuse dhe kavitetin nazal apo oral<sup>17</sup>. Megjithëse kohët e fundit ka një diagnostikim dhe ndjekje më të mirë të melanomës mukozale, ajo zakonisht paraqitet më një nivel mbijetese më të ulët se melanoma e lëkurës. Radioterapia postoperative ka dhënë shpresa për mbajtjen nën kontroll lokoregjional të tumorit por ende nuk duket të ketë përfitime për mbijetesën e përgjithshme<sup>18</sup>. Megjithëse ende eksperimentale, përdorimi i biokimioterapisë ka ofruar mundësi premtuese në manaxhimin e melanomave mukozale multinodale.

### TIPET E MELANOMES

Paraqitja dhe rritja e melanomave ndryshon në varësi të tipit morfologjik. Tabela Nr.2 tregon incidencën dhe vecantitë e gjashtë llojeve të melanomave

**Melanomat me përhapje sipërfaqësore** janë lloji më i përhapur (Figura Nr. 3). Ato karakterizohen nga një fazë fillestare të rritjes horizontale në sipërfaqe të lëkurës dhe me pas pasohet nga shtrirja në mënyrë vertikale në thellësi të saj. Melanomat sipërfaqësore duket se e kanë origjinën nga nishanet dhe shpesh hasen në pacientë të rinj.



Figura Nr.3: Melanoma me përhapje sipërfaqësore

Subtipi	Incidenca	Vecoritë
Me përhapje sipërfaqësore	75%	Fillimisht të sheshtë, zakonisht origjinojnë nga nevuse ekzistues
Nodulare	15%	Rritje e shpejtë vertikale
Dezmoplastike	E ulët	Akuzohen për invazion perineural
Lentigo malinje	10%	Rritje afatgjatë sipërfaqësore
Acral lentiginoze	2% - 8%	Pëllëmbët e duarve, shputat e këmbëve, shtratin e thojit
Mukozale	2%	Prongozë e keqe

Tabela Nr. 2: Tipet e melanomës

**Melanomat nodulare** janë të dytat për nga shpeshtësia. Këto paraqiten me rritje vertikale që në fillimet e tyre.

**Melanomat lentigo malinje** karakterizohen nga një fazë e zgjatur e rritjes sipërfaqësore. Ato zakonisht fillojnë me një rritje të ngadaltë, pllakëza të sheshta në zona të lëkurës të cilat ekspozohen më shumë ndaj diellit (shpesh në regjionin kokë/qafë). Ato kanë tendencë të prekin junksionin dermo-epidermal dhe më pas të ndjekin folikujt e qimeve.

**Melanomat dezmoplastike** mund të vihen re të shoqëruara me leziona të tjera paraekzistuese melanotike, dhe në shumicën e rasteve mund të jenë amelanotike duke e bërë diagnozën edhe më të vështirë. Ato kanë tendencë të metastazojnë më rrallë, por kanë numër më të madh të rekurencave lokale dhe një përfshirje më të madhe perineurale.

**Melanomat akril lentiginoze** karakterizohen nga një lokalizim në pëllëmbët e duarve apo shputat e këmbëve. Jo të gjitha këto leziona janë akril lentiginoze; sidoqoftë ato kanë një paraqitje histologjike të mirëpërcaktuar.

**Melanoma mukozale** është më e shpeshtë në kavitetin nazal dhe sinuset paranazale , pas tyre vjen kaviteti oral dhe nazofaringu. Ato janë leziona të rralla por kanë një prognozë të keqe. Për shkak të zhvillimit të saj në kavite të fshehura dhe regjone me klinikë të varfër, zakonisht diagnoza bëhet me vonësë, dhe kjo kërkon trajtim më radikal dhe gjithashtu con drejt një prognozë më të rezervuar.

## DIAGNOZA

Lezionet e dyshimta vlerësohen me kriteret ABCD(E). Ky akronim qëndron për Asimetrinë, Kufirin (Border), Ngjyrën (Color) dhe Diametrin. Këto kritere u përpiluan në vitin 1985 nga Alfred Kopf, profesor i dermatologjisë. Ai, në bashkëpunim me specialistë të tjerë të Fakultetit të Mjeksisë në Univeristetin e Nju Jorkut, krijoi protokollin ABCD (Figura Nr. 4), që më vonë u modifikua duke shtuar dhe Evolucionin (E). Ky protokoll ka shërbyer ndër vite për diagnostikimin e hershëm të melanomave të lëkurës nga mjekët dhe për kontrollin vetjak nga vetë pacientët.

Kriteret ABCDE:

**A**simetria, ku njëra gjysëm e nishanit ndryshon në formë, konture dhe përmasa nga gjysma tjetër

**B**order – Kufiri, i cili është i parregullt, i shkallëzuar dhe jo i përcaktuar mirë

**C**olor – Ngjyra, e cila varion nga njëra zonë e nishanit në tjetrën, ose ka nuanca të ndryshme të ngjyrave, kafe në të zezë dhe ndonjëherë të bardhë, të kuqe apo blu.

**D**iametri, kur nishani është më i madh se 6 mm (në Angli 7 mm).

**E**volucioni, ndryshimi në kohë i madhësisë, formës dhe ngjyrës së nishanit. Evolucionit si shenjë, ka qënë prezent në momentin e diagnostikimit në 88% të rasteve, për këtë arsye është edhe mjaft i rëndësishëm.

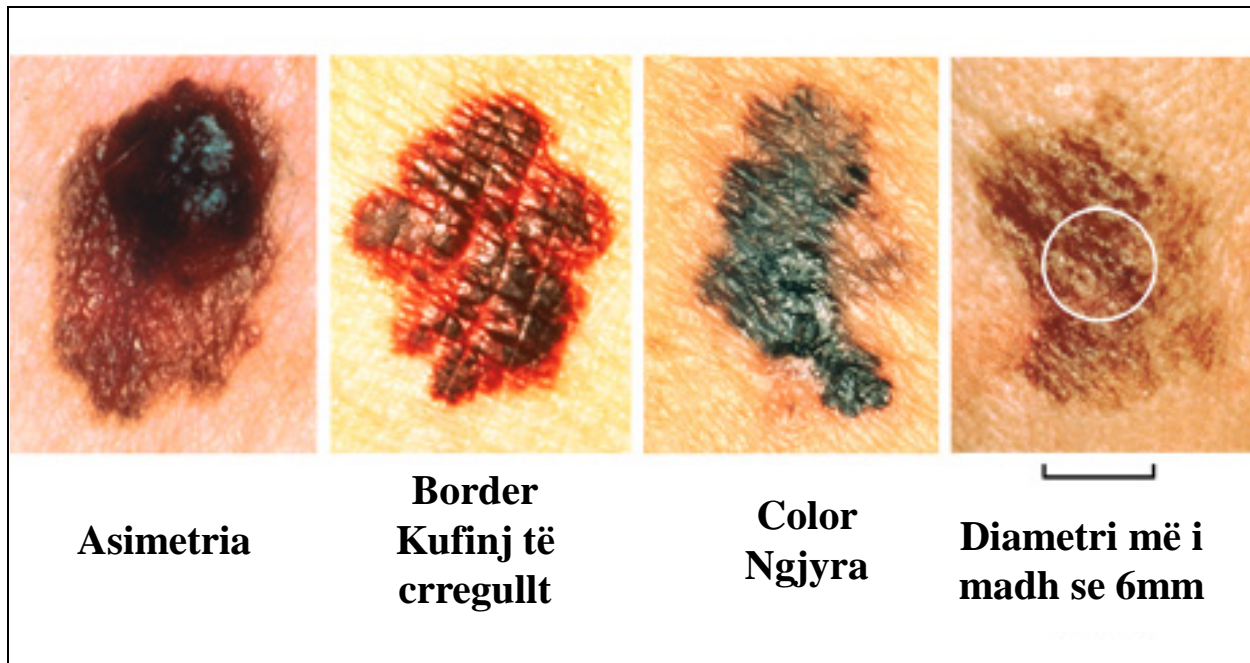
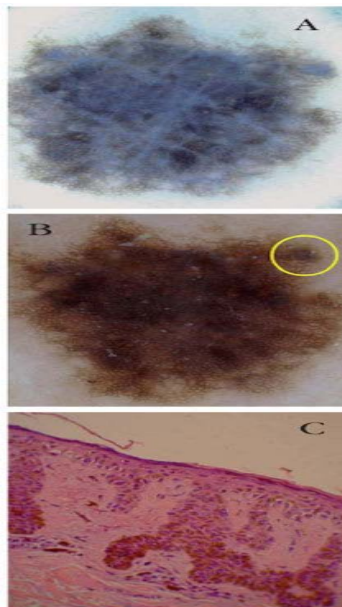


Figura Nr. 4: ABCD-ja e diagnostikimit të melamonës



**Dermatoskopia** (ose mikroskopia lumineshente) është një egzaminim mikroskopik i lezioneve të lëkurës (Figura Nr. 5). Në duart e një dermatologu me eksperiencë dermatoskopia ka një specificitet prej 95% dhe sensitivitet prej 85%. Në personat në risk duhet bërë egzaminimi i cdo lezioni (edhe ato më të voglat).

Figura Nr. 5: Analizë komparative in vivo (A) dhe ex vivo (B). Janë identifikuar të njëjtat struktura si në dermatoskopi dhe histologji. Zona e verdhë i korrespondon fuzionit të kreshtës epidermale

Në rast se dyshohet për melanomë duhet të merret menjëherë material për egzaminim histopatologjik. Në rastet kur lezioni është i vogël atëherë bëhet heqja e tij *in toto* dhe në kufij të shëndoshë dhe më pas dërgohet për histopatologji, nëse nuk është e mundur heqja totale e masës atëherë merret biopsi ekscizionale në kufij normal

dhe ri-intervent në rast se egzaminimi histopatologjik del pozitiv për melanomë.

Pra **biopsia** është egzaminimi i vetëm i sigurt për vendosjen e diagnozës. Kjo mund të plotësohet dhe me vizatimin e përhapjes limfonodale (limfoshintigrafinë). Prania e limfonodujve ka rëndësi prognostike, për stadifikimin dhe trajtimin. Tomografia aksiale e kompjuterizuar mbetet egzaminimi i zgjedhur për zbulimin e tyre.

Diagnoza diferenciale e melanomës bëhet midis formacioneve të tjera patologjike të lëkurës (të listuara më poshtë). Në ndihmë na vjen protokoli ABCDE dhe anamneza personale e pacientit në të cilën duhet të thellohem mirë, pa u nxituar dhe pa nënvlerësuar situata të cilat mund të duken të parrezikshme (Tabela Nr 3).

<b><i>Patologjia</i></b>	<b><i>Karakteristikat dalluese</i></b>
Keratoza Seborrheike	Pamja e koreve të forta , simetrike, shpesh multiple
Nevus i traumatizuar apo i irrituar	Kthehet në pamje normale brenda 7 deri 14 ditësh
Carcinoma bazoqelizore e pigmentuar	Ka pamjen e dyllit, telangioektazi
Lentigo	Prevalente në lëkurën që ekspozohet ndaj diellit, e pigmentuar njëtrajtësisht, simetrike
Nevusi blu	Pigmetim i errët nga melanocitet dermale, pa evolucion
Angiokeratoma	Tumore vaskulare, të vështirë për tu dalluar nga melanoma
Hematoma traumatike	Mund të imitojë melanomën por shërohet vetvetiu për 7 – 14 ditë
Lakunat venoze	Ngjyrë blu, konstistencë venoze ne palpim, gjendet në aurikula apo buzë
Hemangioma	Fluktuante, e fiksuar
Dermatofibroma	Rritje e histiociteve fibroze, konsistencë elastike, në punksion jep shenjën e butonit të këmishës
Keratoza aktinike e pigmentuar (Figura Nr.7)	E ashpër në prekje, në lëkurën e ekspozuar në diell

Tabela Nr. 3: Diagnoza diferenciale e melanomës

## STADIFIKIMI

Në vitin 2002, Këshilli i Bashkuar Amerikan për Kancerin [ American Joint Council on Cancer (AJCC) ], duke përdorur një regjister me të dhënat e 17,000 pacientëve<sup>19</sup>, rishikoi sistemin e stadifikimit të melanomës i cili për herë të fundit ishte modifikuar më 1997.

U shtuan indikatorë të shumëfishtë për vlerësimin e tumorit primar dhe statusit limfonodal për të stadifikuar më mirë pacientët e rinj me melanoma.<sup>20</sup>



Në të kaluarën, protokollin e Breslow-t për thellësinë e infiltrimit ka qënë i një rëndësie të vecantë prognostike, po ashtu dhe niveli i invadimit sipas Clark-ut. Në sistemin e ri *thellësia* e Breslow-t luan një rol edhe më të rëndësishëm, ndërsa *niveli* i Clark-ut zbehet për nga rëndësia (relevant vetëm për lezionet T1). Ndryshime të tjera përfshijnë prezencën apo mungesën e ulceracioneve të tumorit, gjithashtu dhe trashësinë e kufinjve të tumorit në 1.0 –mm, 2.0 – mm, dhe 4.0 – mm në thellësi, për të përcaktuar stadin T.

**Thellësia e Breslowt** i referohet thellësisë së infiltrimit të melanomës në periferi të lezionit:

- Më pak se 1 mm: mbijetesa 5 – vjecare është 95% deri 100%
- 1 deri 2 mm: mbijetesa 5 – vjecare është 80% deri 96%
- 2.1 deri 4 mm: mbijetesa 5 – vjecare është 60% deri 75%
- Më e madhe se 4 mm: mbijetesa 5 – vjecare është 37% deri 50%

**Niveli i Klarkut** i referohet thellësisë së depërtimit të tumorit në shtresat e lëkurës. Ky sistem u zhvillua nga W.H.Clark në vitin 1966 dhe përcakton invazionin si vijon:

*Niveli I:* I kufizuar në epidermë (shtresa më sipërfaqësore e lëkurës); melanoma in situ, 100% e kurueshme në këtë fazë

*Niveli II:* Invazion i shtresës papilare të dermës (i sipërm)

*Niveli III:* Infiltrim i plotë i shtresës papilare, por pa shtrirje në dermën retikulare

*Niveli IV:* Invazion i dermës retikulare

*Niveli V:* Invazion më i thellë, në indet subkutane

### **Tumori Primar (T)**

**TX** Tumori primar nuk mund të vlerësohet (psh. biopsi sipërfaqësore ose melanomë e regreduar)

**T0** Nuk lokalizohet tumori primar

**Tis** Melanoma in situ

**T1** Melanoma  $\leq 1.0$  mm në trashësi me ose pa ulceracion

**T1a** Melanoma  $\leq 1.0$  mm në trashësi dhe nivel II ose III, pa ulceracion

**T1b** Melanoma  $\leq 1.0$  mm në trashësi dhe nivel IV ose V, ose me ulceracion

**T2** Melanoma 1.0-2.0 mm në trashësi, me ose pa ulceracion

**T2a** Melanoma 1.0-2.0 mm në trashësi, pa ulceracion

**T2b** Melanoma 1.0-2.0 mm në trashësi, me ulceracion

**T3** Melanoma 2.0-4.0 mm në trashësi, me ose pa ulceracion

**T3a** Melanoma 2.0-4.0 mm në trashësi, pa ulceracion

**T3b** Melanoma 2.0-4.0 mm në trashësi, me ulceracion

**T4** Melanoma më e madhe se 4.0 mm në trashësi, me ose pa ulceracion

**T4a** Melanoma  $> 4.0$  mm në trashësi, pa ulceracion

**T4b** Melanoma  $> 4.0$  mm në trashësi, me ulceracion

**Limfonodujt regjionalë (N)**

**NX** Limfonodujt regjionalë nuk mund të vlerësohen

**N0** Nuk ka metastazim limfonodal regjional

**N1** Metastazë vetëm në një limfonodul

**N1a** Metastazë klinikisht okulte (mikroskopike)

**N1b** Metastazë klinikisht të dallueshme (makroskopike)

**N2** Metastaza në dy apo tre limfonoduj regjional ose metastazim intra-limfatik regjional pa limfonoduj

**N2a** Metastaza klinikisht okulte (mikroskopike)

**N2b** Metastaza klinikisht të dallueshme (makroskopike)

**N2c** Metastazim satelitar apo kalimtar pa metastazë limfonodale

**N3** Metastaza në katër ose më shumë limfonoduj regjionale, apo paketa limfonodale, ose metastazime kalimtare apo satelitare të shoqëruar me limfonoduj

**Metastazim në distancë (M)**

**MX** Nuk mund të vlerësohet prania e metastazave në distancë

**M0** Nuk ka metastaza në distancë

**M1** Metastaza në distancë

**M1a** Metastaza në lëkurë, indin subkutan ose limfonoduj në distancë

**M1b** Metastaza në pulmone

**M1c** Metastaza viscerale ose metastaza në distancë në cdo vendndodhje tjetër me një rritje të laktat dehidrogjenazës (LDH) në serum

**Stadi I**

Stadi IA: T1aN0M0 (tumor  $\leq$  1mm, pa ulceracion, dhe pa mitozë)

Stadi IB: T1bN0M0 or T2aN0M0 (tumor  $\leq$  1mm, me ulceracion OSE mitozë)

**Stadi II**

Stadi IIA: T2bN0M0 ose T3aN0M0

Stadi IIB: T3bN0M0 ose T4aN0M0

Stadi IIC: T4bN0M0

**Stadi III**

Stadi IIIA: T1-T4a N1aM0 ose T1-T4aN2aM0

Stadi IIIB: T1-T4bN1aM0, T1-T4bN2aM0, T1-T4aN1bM0, T1-T4aN2bM0, ose T1-T4a/bN2cM0

Stadi IIIC: T1-4bN1bN0, T1-4bN2bM0, ose T1-4a/bN3M0

**Stadi IV** Në këtë stad nuk përfshihen T&N

M1a, M1b ose M1c

Stadi i I dhe II u kufizuan vetëm në përhapjen lokale të tumorit, ndërsa për të përcaktuar stadin III dhe IV përdoret informacioni patologjik mbi shtrirjen limfonodale. Ndërkohë që sistemi i 1997 përdorte madhësinë e metastazave nodale për të gjykuar mbi prognozën, të dhënat e reja kanë treguar se numri i limfonodujve është ai që ka rëndësi më të madhe prognostike. Sistemi i ri paraqet rëndësinë e stadifikimit nodal (N) duke u bazuar në numrin e limfonodujve si vijon: 1 vs 2 dhe 3 vs 4 ose më shumë limfonoduj metastatik. Metastazat kalimtare (tranzitore), që në sistemin e 1997 ishin të grupuara me stadifikimin tumoral (T), në sistemin aktual përfshihen në stadifikimin nodal (N). Në përgjithësi metastazimi kalimtar është provuar që shoqërohet me një prognozë më të keqe, gjë që paraqitet edhe në sistemin e ri. Metastazat në distancë janë grupuar në një grup me ndarje në tre nëngrupe: M1a (përfshin noduj subkutan/noduj në distancë), M1b (kufizohet në metastaza pulmonare), dhe M1c (metastazim në gjithë viscerat e organizmit). Niveli i lartë serik i laktat dehidrogjenazës (LDH) lidhet gjithashtu me një prognozë të keqe, dhe pacientët me një metastazë në distancë dhe nivel të lartë të LDH, konsiderohen stadi M1c pavarësisht lokalizimit të metastazës.

## TRAJTIMI

Për lezionet e dyshimta (me kriteret ABCDE) është e rëndësishme që për një diagnozë të saktë mbi infiltrimin dhe thellësinë e lezionit biopsia ekscizionale të merret në gjithë thellësinë e tij. Trajtimi i saktë sipas stadi i melanomës kokë qafë është prerogativ i rëndësishëm për arritjen e rezultateve të mira.

Sistemi i stadifikimit sipas AJCC për melanomën e lëkurës është standard.<sup>20</sup>

Trajtimi i melanomës in situ është rezeksioni i lezionit në 5 mm kufij të shëndoshë. Stadi i I sëmundjes trajtohet gjithashtu tipikisht vetëm me rezeksion në 1 cm kufij të shëndoshë. Për T2a N0 M0 (stadi 1B), për shkak se thellësia e invadimit është më e madhe se 1 mm, rekomandohet të bëhet dhe biopsia e limfonodujve sentinel.

Për sëmundjen në stadin II bëhet ekscizion i gjerë i lezionit primar në kufij të shëndoshë 2 cm dhe rekomandohet biopsi e limfonodujve sentinel. Diseksioni i limfonodujve regjionalë kryhet nëse ata dalin pozitiv pas biopsisë.

Stadi i III (Figura Nr. 6) i sëmundjes trajtohet me ekscizion të gjerë të tumorit primar në 2 cm kufij të shëndoshë dhe diseksion i limfonodujve regjionalë. Merret në konsideratë bërja e radioterapisë, dhe gjithmonë rekomandohet kimioterapia.

Nëse thellësia e infiltrimit periferik është mbi 2 mm atëherë kufiri i shëndoshë konsiderohet 3 cm<sup>23</sup>, rezeksioni mbi 3 cm nuk ka përfitim terapeutik. . Sidoqoftë, Krown dhe Chapman<sup>22</sup> kanë vënë re që marzhi ideal i sigurt për këto leziona të thella nuk është studiuar sa duhet.



Figura Nr.5: Melanomë Stadi III ose IV (?) T4b N3 Mx

Në regjionin kokë/qafë, një kirurgji tepër radikale (por nganjëherë e përshtatshme) mund të mos jetë e mundur apo e këshillueshme për arsye funksionale apo kosmetike. Për shembull, një melanomë 1mm e trashë e lokalizuar në palpebër, normalisht do të trajtohej me ekzizion në kufinj 2 cm (diametër 4.6 cm minimal), duke kërkuar kështu heqjen e gjithë palpebrës dhe duke paraqitur kështu një sfidë të madhe rikonstruktive apo mosfunksionim normal të syrit. E njëjta situatë ekziston rreth hundës, gojës dhe veshëve. Në këto raste kërkohen kufij më të ngushtë kirurgjikalë duke rritur dështimet në trajtim, por duke parandaluar problemet funksionale dhe kozmetike të cilat ulin cilësinë e jetës. Vendimi për të qënë konservativ në kirurgji është gjithmonë i vështirë dhe kërkon gjithmonë diskutime aktive me pacientin për zgjidhjen më të pranueshme dhe efektive.

Për stadin IV trajtimi zakonisht është individual dhe koordinohet nga onkologu i përgjithshëm.

Përveç terapisë tradicionale shtohen dhe kimioterapia, interferoni, interleukinat, terapia me vaksina, dhe forma të tjera të kimioterapisë. Meqënëse ne Shqipëri nuk ka protokolle të sakta kimioterapie, më poshtë po shtellohen disa skema të vecanta bashkë me efektet anësore të tyre.

Preparatet kimioterapeutike të përdorura shpesh në trajtimin e melanomës janë:

- DTIC (dacarbazina), e vetme apo e kombinuar me preparte të tjera si BCNU dhe cisplatina. Kombinimi i këtyre tre preparateve kimioterapie, së bashku me tamoxifenin (një medikament i terapisë hormonale i cili përdoret për trajtimin e kancerit të gjirit) quhet "skema Dartmouth."
- Cisplatina, vinblastina, dhe DTIC është një kombinim tjetër për trajtimin e melanomës.
- Temozolomidi është një preparat i ri i cili vepron si DTIC, por është në formën e tabletës.

Këto kimiopreparate mund të kombinohen gjithashtu me imunopreparatet, të tillë si interferoni alfa dhe/ose interleukina 2.

Imunoterapia forcon dhe nxit sistemin imunitar të pacientit të njohë dhe shkatërrojë më me efektivitet qelizat kanceroze. Në trajtimin e të sëmurëve me melanomë përdoren lloje të ndryshme imunopreparatesh, disa prej tyre po studiohen si terapi adjuvante.

- Terapia me Citokina: *Citokinat* janë proteina që aktivizojnë sistemin imun në mënyrë të përgjithshme. Dy janë citokinat, interferoni alfa dhe interleukina. Të dy këto preparate ndihmojnë në tkurrjen metastatike (stadi III dhe IV) të melanomës në rreth 10% deri 20% të pacientëve.

Efektet anësore të citokinave mund të përfshijnë ethet, dhimbjet e trupit, lodhje të rëndë. Interleukina 2, vecanërisht në doza të larta, mund të shkaktojë akumulim të likideve në organizëm, duke shkaktuar edemë dhe lodhje të rëndë tek pacienti. Disa pacientë mund të kërkojnë të hospitalizohen për shkak të këtij problemi.

- Interferoni alfa 2b: Pacientët me melanomë të thellë, shpesh diagnostikohen pasi janë shfaqur metastazat në distancë. Interferonet janë substanca imune të prodhuara nga trupi i njeriut si përgjigje ndaj një infeksioni. Interferoni alfa 2b mund të përdoret si terapi adjuvante. Efektet anësore përfshijnë ethet, dhimbje, dhe lodhje të rëndë. Interferoni alfa 2b mund të ndikojë gjithashtu mbi zemrën dhe heparin, për këtë arsye pacientët duhet të ndiqen nga një onkolog i cili ka eksperiencë në këtë lloj trajtimi. Interferoni alfa 2b që i jepet një pacienti me melanomë stadi III pasi ka kryer kirurgjinë mund të vonojë shfaqjen e rekurrencave por jo të rrisë jetëgjatësinë. Për këto arsye para se të fillohet terapia duhen peshuar përfitimet dhe efektet anësore.

Një citokinë tjetër është faktori i nekrozës tumorale (TNF). Kjo është një substancë natyrale që duket se vret qelizat tumorale. Efektiviteti i saj rritet mjaft kur TNF injektohet direkt në masën tumorale apo zonën përreth tumorit, kjo teknikë quhet perfuzion regional.

Edhe në lidhje me radioterapinë ka patur shumë kundërshtime në të kaluarën për shkak se radiosensitiviteti i melanomës konsiderohet në rastin më të mirë i diskutueshëm. Ky mendim po ndryshon me mbledhjen e të dhënave të reja. RT adjuvante për melanomat e qafës është parë përfituese në pacientët me sëmundje agresive.<sup>24</sup> Shtrirja ekstrakapsulare, limfonodujt e mëdhenj, të shumtë në numër (mbi 4), dhe recidivat zakonisht konsiderohen si indikacione për radioterapi adjuvante<sup>24</sup>. Ka gjithashtu studime dhe evidencë që mbështesin trajtimin vetëm me RT për kontrollin lokal të sëmundjes në melanomën kokë – qafë, megjithëse krahasimi direkt midis radioterapisë dhe trajtimit kirurgjikal nuk është studiuar.<sup>25</sup>

Një tjetër çështje kontroverze është ajo e rolit të biopsisë së limfonodulit sentinel dhe diseksioni limfonodal (zakonisht i qafës) në trajtimin e melanomës kokë – qafë. Kjo çështje adresohet më poshtë.

### **Limfoshintigrafia me biopsi të limfonodulit sentinel**

Në shumicën e qendrave akademike të specializuara në trajtimin e pacientëve me melanomë, limfoshintigrafia me biopsi të limfonodulit sentinel (lymphoscintigraphy with sentinel node Biopsy – LSNB) është bërë shërbimi standard për identifikimin e metastazave regionale okulte të lezioneve me risk të ulët në stad të hershëm. Meqë LSBM nuk është ende e mundur në Shqipëri metodologjia e saj nuk trajtohet në këtë dokument, për më tepër drejtojuuni referencave.<sup>26</sup>

Për shkak të drenimit dhe anatomisë komplekse të këtij regjoni me rrezik për dëmtimin e nervave kranialë dhe enëve të mëdha, një LSNB e sukseshme është teknikisht sfiduese.

Për shembull, diseksioni i limfonodujve intraparotid rrezikon N. Facial. Kjo ka cuar në marrjen në konsideratë të parotidektomisë me diseksion dhe ruajtje të nervit facial, një procedurë

relativisht më e sigurt për pacientët me përfshirje të nodujve në Gl. Parotis. Në disa klinika përdoret dhe parotidektomia superficiale me heqje të nodujve të rrezikuar, duke ulur kështu risqet. Në tumoret e regjionit kokë/qafë identifikohet një numër më i madh i limfonodujve sentinel, duke e rritur dhe më tej rrezikun e procedurës.<sup>27</sup>

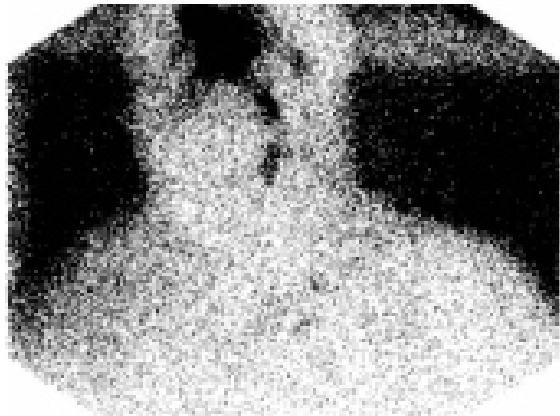


Figura Nr 7: Limfoshintigrafia e një melanome në ballë, me përthithje nga nodujt submandibular dhe parotidien

Zakonisht kur gjenden shumë limfonoduj sentinel është e nevojshme bërja e incizioneve të shumta të cilat rrisin numrin e cikatricave në kokë dhe qafë. Por sic ka konfirmuar studimi “Sunbelt Melanoma Trial” saktësia dhe siguria e LSNB për lezionet në kokë/qafë është e pranueshme, dhe krahasohet me atë të lezioneve të trunksit dhe gjymtyrëve.<sup>27</sup>

Studimet e kanë konfirmuar rolin e SNLB si një procedurë stadifikuese, por roli i saj terapeutik është ende i paqartë. Heqja e limfonodujve sentinel dhe diseksioni i shtratis nodal në disa raste pozitive ka treguar se përmirëson nivelin e rekurencave lokoregjionale por nuk ka efekt pozitiv mbi jetëgjatësinë. Studimet në lidhje me këtë çështje janë në vazhdim.<sup>28</sup>

### **Diseksioni i qafës**

Meqë vlera terapeutike e diseksionit nodal regional në lidhje me mbijetesën është e diskutueshme, diseksionet selektive të qafës rekomandohen në rastet kur kjo teknikë nevojitet për trajtimin përfundimtar dhe adekuat të sëmundjes.<sup>29,30</sup>

Ndërsa diseksioni radikal i qafës, përveç rasteve kur indikohet nga shtrirja e sëmundjes, duhet të evitohet për shkak se rrit shumë sëmundshmërinë.

Për shkak të riskut të lartë për limfonoduj okult, diseksioni i qafës duhet të kryhet gjithmonë në rastet kur preket gl. Parotis dhe kryhet parotidektomia.<sup>31</sup> Niveli i diseksionit të zonave limfonodale në risk varet nga tumori primar.<sup>30</sup>

Lezionet e pjesës së sipërme të qafës, fytyrës dhe skalpit anteriorisht veshit zakonisht kërkojnë diseksion të parotisit dhe niveleve I–IV të qafës.

Lezionet e pjesës së sipërme të qafës dhe skalpit posteriorisht veshit zakonisht kërkojnë diseksion të nivelit II–V të qafës.

Lezionet e pjesës inferior të qafës zakonisht kërkojnë diseksion të niveleve III–V.

Lezionet e veshit dhe të skalpit e qafës në nivel të veshit drenojnë në gjithë nivelet e qafës dhe kërkojnë diseksion të parotides dhe nivelet I–V.

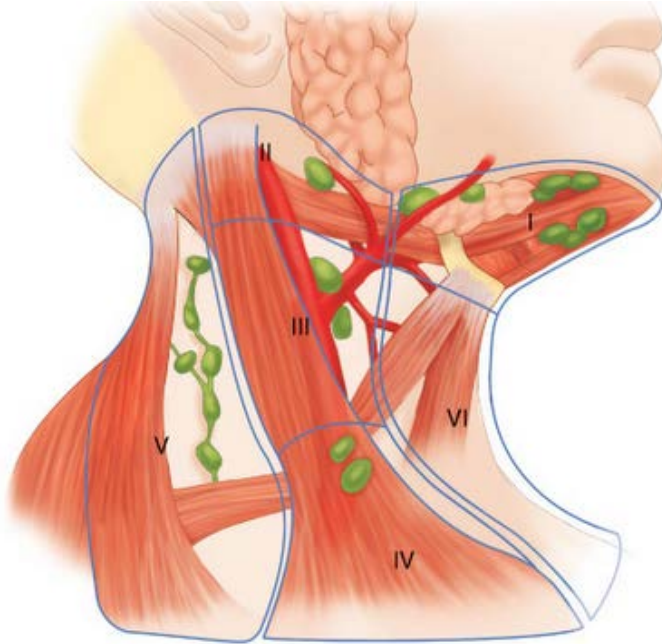


Figura Nr 8: Nivelet e e drenimit dhe diseksionit limfonodal të qafës.

Sipas të dhënave nga Sydney Melanoma Unit, ky model drenimi gjendet në 92% të rasteve. Kjo na lë me një drenim “atipik” prej 8%, i cili është mjaft i konsiderueshëm. Për këtë arsye, ka një tendencë për të realizuar një disekseksion më të gjerë në rastet me tumor primar agresiv dhe në rastet kur këto të fundit përfshijnë më shumë se një nga regjonet “arbitrarisht” të përcaktuara.

Në rastet kur limfonodujt sentinel kanë rezultuar pozitive jashtë drenimit standard të sipërpërmendur,

atëherë e gjithë zona e përfshirë duhet të disektohet.

Në rastet e lezioneve T3 dhe T4 me rrezik për përfshirje limfonodale më të madh se 20% (për T3) dhe 30%–50% (për T4), përdoret LSNB-ja për të përcaktuar vetëm rastet pozitive për tju drejtuar diseksionit.

Ka shumë diskutime për diseksionin limfonodal për shkak të riskut të madh të limfonodujve okult. Ky debat vazhdon ende për shkak se diseksioni terapeutik limfonodal nuk është parë të ketë përfitime mbi mbijetesën; por vetëm përmirëson kontrollin lokoregjonal.<sup>28</sup> Ky debat komplikohet më tej me paraqitjen e të dhënave se rekurrencat rriten më tepër pas diseksionit të qafës sesa atij aksilar apo inguinal.<sup>32,33</sup>

## KONKLUZIONE

Melanoma e kokës dhe qafës është një sëmundje komplekse vecanërisht përse i përket trajtimit të saj. Në përgjithësi, ajo bart një prognozë mjaft të rezervuar për kushtet e Shqipërisë. Kështu që në kushtet tona pragu minimal për një trajtim agresiv duhet të ulet edhe më tej, edhe në rastet me sëmundshmëri minimale. Anatomia e ndërlikuar e regjonit kërkon konsiderata speciale dhe e komplikon më tej vendim-marrjen terapeutike.

Për sa thuhet me sipër rëndësia e suksesit në manaxhimin e melanomës në vendin tone mbetet në diagnostikimin sa më të hershëm të saj, në mënyrë që trajtimi kirurgjikal efektiv të kufizohet vetëm në rezeksionin në kufij të shëndoshë të tumorit primar.

## Referenca

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005;55:10-30. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2005;55:259. <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/55/1/10>
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2004. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002). Accessed September 6, 2005.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma, II: sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41:45-60. <http://www.infopiel.org.ar/ramc/doc/Sera2.pdf>

4. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:195-199. [jnci.oxfordjournals.org/lookup/resid/97/3/195?view=abstract](http://jnci.oxfordjournals.org/lookup/resid/97/3/195?view=abstract)
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma, I: common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41:28-44. [www.victorianmelanomaservice.org](http://www.victorianmelanomaservice.org)
6. [www.bmj.com/cgi/content/full/324/7351/1412/a](http://www.bmj.com/cgi/content/full/324/7351/1412/a)
7. Holman CD, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and familial history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72:257-266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6582314>
8. Rigel DS. Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma. *Ann Plast Surg.* 1992;28:7-8. [caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/46/4/195.pdf](http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/46/4/195.pdf)
9. Byers RM, Smith JL, Russell N, et al. Malignant melanoma of the external ear: review of 102 cases. *Am J Surg.* 1980;140:518-521. [www.medscape.com/viewarticle/516214\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/516214_3)
10. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical stage i patients: a prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg.* 1984;200:769-775. [MEDLINE.pdf](http://MEDLINE.pdf)
11. Loree TR, Spiro RH. Cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1989;158:388-391. [pdfs.journals.lww.com/melanomaresearch/.../Elective\\_lymph\\_node\\_dissection\\_in\\_stage\\_I.11.pdf](http://pdfs.journals.lww.com/melanomaresearch/.../Elective_lymph_node_dissection_in_stage_I.11.pdf)
12. Fisher SR. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 1989;99(8 pt 1):822-836. [PubMed Abstract](http://PubMed Abstract)
13. Andersson AP, Gottlieb J, Drzewiecki KT, et al. Skin melanoma of the head and neck: prognostic factors and recurrence-free survival in 512 patients. *Cancer.* 1992;69:1153-1156. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.2820690515/abstract>
14. Ringborg U, Afzelius LE, Lagerlof B, et al. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients: a report from the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer.* 1993;71:751-758. <http://www.onk.ns.ac.rs/archive/vol13/PDFVol13/V13s1p72.pdf>
15. Prognostic Factors of Thin Cutaneous Melanoma: An Analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of The German Dermatological Society, *Ulrike Leiter, Petra G. Buettner, Thomas K. Eigentler, and Claus Garbe.* <http://jco.ascopubs.org/content/22/18/3660.full.pdf>
16. Idiosyncrasies of scalp melanoma, UK PUBMED CENTRAL Abstract, <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/17592396/reload=0;jsessionid=6545AE1CE1735737A7854D2637DA1E06.jvm1>
17. Bijan Khademi<sup>1</sup>, Hajar Bahranifard<sup>2</sup>, Hamid Nasrollahi<sup>3</sup>, Mohammad Mohammadianpanah<sup>4</sup>  
Primary mucosal melanoma of the sinonasal tract: Report of 18 patients and analysis of 1077 patients in the literature. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(1):58-64. [www.scielo.br/pdf/bjorl/v77n1/en\\_v77n1a10.pdf](http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v77n1/en_v77n1a10.pdf)
18. Adil Benlyazid, MD; Juliette Thariat, MD, PhD; Stephane Temam, MD, PhD et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Archives ENT&HNS*, Vol 136, Dec 2010. <http://archotol.ama-assn.org/cgi/content/abstract/136/12/1219>
19. 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;19:3622-3634. [http://jco.ascopubs.org/content/19/16/3622.abstract?ikey=11ac3827c71c4f84d77541f7eec21f72dabc1edf&keytype2=tf\\_ipsecsha](http://jco.ascopubs.org/content/19/16/3622.abstract?ikey=11ac3827c71c4f84d77541f7eec21f72dabc1edf&keytype2=tf_ipsecsha)
20. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-3648. <http://jco.ascopubs.org/content/19/16/3635.long>
21. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004;292:2771-2776. <http://jama.ama-assn.org/content/292/22/2771.full>
22. Krown SE, Chapman PB. Defining adequate surgery for primary melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:823-825.
23. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg.* 2002;137:1101-1105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12361412>
24. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases for melanoma. *Cancer.* 2003;97:1789-1796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655537>
25. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2004;100:383-389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716775>
26. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999;230:453-465. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1420894/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1420894/)



27. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol*. 2004;86:212-223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15221928>
28. Reintgen D, Pendas S, Jakub J, et al. National trials involving lymphatic mapping for melanoma: the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial, the Sunbelt Melanoma Trial, and the Florida Melanoma Trial. *Semin Oncol*. 2004;31:363-373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190494>
29. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, et al. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck*. 1995;17:232-241. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.2880170311/abstract>
30. Pathak I, O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, et al. Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern? *Head Neck*. 2001;23:785-790. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505490>
31. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, et al. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck*. 2001;23:744-748.
32. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:467-474. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505484>
33. Bowsher WG, Taylor BA, Hughes LE. Morbidity, mortality and local recurrence following regional node dissection for melanoma. *Br J Surg*. 1986; 73:906-908. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3790922>