

Marcin Bobiński¹,
Natalia Stowik-Wasyluk²,
Wiesława Bednarek¹, Grzegorz Polak¹

¹ I Katedra i Klinika Ginekologii
Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytet
Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Jan Kotarski
² Szpital Wojewódzki Nr 2
im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Prof. dr hab n. med. Wiesława
Bednarek, I Katedra i Klinika
Ginekologii Onkologicznej i Ginekolo-
gii Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Staszica 16, 20-007 Lublin
tel.: (81) 5327 847
e-mail: wbed@wp.pl

Received: 28.01.2013
Accepted: 14.02.2013
Published: 29.03.2013

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1600/1264
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	19

Malignant melanoma located on iliac vessels area preliminary diagnosed as ovarian tumor

Czerniak okolicy naczyń biodrowych rozpoznawany wstępnie jako guz jajnika

Case report/Opis przypadku

Summary

The aim of the study is to present the case of malignant melanoma located on iliac vessels area of 24 years old patient and to present contemporary views on therapeutic options in metastatic malignant melanoma. In presenting case, after the surgery and received histopathological examination result the patient was undergoing chemotherapy, further subsequent laparotomy was proceeded. Then patient was qualified to the targeted treatment by tyrosine kinase inhibitor. Metastatic melanoma characterizes a high resistance to conventional chemotherapy, targeted therapy brings hope to improve the results of treatment of this disease, which still remain below expectations. In addition, it is worth to note that in cases of abnormal tissue in the minor pelvis, the possibility of metastatic cancer should always be taking into consideration.

Keywords: malignant melanoma, pelvic tumor, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors

Streszczenie

Celem pracy jest prezentacja przypadku występowania czerniaka złośliwego okolicy naczyń biodrowych u 24-letniej pacjentki oraz przedstawienie współczesnych poglądów na możliwości terapeutyczne w przerzutowym czerniaku złośliwym. W opisywanym przypadku po zabiegu operacyjnym i otrzymaniu wyniku histopatologicznego pacjentka została poddana chemioterapii a następnie kolejnej laparotomii w celu uradykalnienia zabiegu, następnie została skierowana do leczenia celowanego inhibitorem kinazy tyrozynowej. Ogniska przerzutowe czerniaka charakteryzują się dużą opornością na konwencjonalną chemioterapię, leczenie celowane pozwala mieć nadzieję na poprawę wyników leczenia tej choroby, które wciąż pozostają niezadowolające. Ponadto, warto zwrócić uwagę, że w przypadku rozpoznania nieprawidłowej masy tkankowej w miednicy małej poza nowotworami pierwotnymi należy zawsze brać pod uwagę możliwość występowania nowotworów przerzutowych.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, guz miednicy mniejszej, leczenie celowane, inhibitory kinazy tyrozynowej

INTRODUCTION

Malignant melanoma is a neoplasm deriving from the pigment cells (melanocytes). It usually originates in the skin, mucosa or eyeballs [1]. Even though it derives from superficial organs, it is often diagnosed only at an advanced stage while its original focus may remain unknown. Melanoma is not a frequent neoplasm, in 2009 in Poland it was diagnosed in 2562 cases, of which 1376, i.e. 53.7%, were women [2].

CASE DESCRIPTION

A female patient aged 24 visited a gynaecological outpatient clinic due to hypogastric pain persisting for ca. 3 weeks. An ultrasound examination with a transrectal and a transabdominal probe of a GE Voluson E8 apparatus revealed: the uterine body in anteflexion, with a smooth contour and homogeneous echogenicity, of the dimensions: 45 x 41 x 32 mm. In the projection of the ovaries, 2 tumours were visible; on the left - a solid tumour of 99 x 89 x 80 mm. On the right, in the ovary projection and over the uterus, a multichambered cystic and solid tumour of 122 x 110 x 89 mm. In the tumour there were visible numerous solid areas, the largest of them measuring 74 x 55 x 40 mm. In the solid part of the tumour, chaotically arranged numerous venous vessels and single arterial vessels were visualized in colour duplex and 3D Power angio Doppler imaging. The blood flow was characteristic for neoangiogenesis - low resistance (PI = 0.71; RI = 0.45). The liver and kidneys - normoechogenic, without the traits of stasis. No increase in the free liquid amount behind the uterus or under the diaphragm was found. The patient was admitted to the 1st Clinical Hospital of Gynaecology and Oncological Gynaecology of the Medical University in Lublin (Poland) with an initial diagnosis: suspected neoplasm of both ovaries. Laboratory assays revealed moderate anaemia (HGB = 10.0 g/dl), AFP = 4.0 IU/ml, Ca125 = 17.00 U/ml, LDH = 343 IU/ml. The patient was qualified for laparotomy. The abdominal cavity was opened with a straight incision extended over the navel and revealed as follows: the uterus and adnexa without macroscopic pathological changes. The peritoneum - smooth, only in the area of the front abdominal wall on the peritoneum - small brown foci similar to endometriosis; in the navel area - a small brown tumour of 4 cm in diameter. Retroperitoneally - on the right, a tumour of 12 cm in diameter, hardly movable, extending to the right iliac vessels and to the right obturator fossa. The remaining abdominal organs without macroscopic or palpable changes. The peritoneum on the tumour - normal. In the course of the preparation, the internal iliac artery, in a solid adhesion with the tumour, was damaged. Haemostatic suture was applied on the internal iliac artery. A partial tumour resection was performed. The perioperative histopathological examination revealed a malignant neoplasm of unknown origin. Due to the impossibility of a radical resection and an infiltration to the iliac vessels, further surgery was not

WSTĘP

Czerniak złośliwy to nowotwór wywodzący się z komórek barwnikowych (melanocytów). Narządami wyjściowymi są najczęściej skóra, błony śluzowe oraz gałka oczna.[1] Mimo, że czerniak wywodzi się z narządów położonych powierzchownie, diagnozowany jest często dopiero w zaawansowanym stadium rozwoju a ognisko pierwotne może pozostać nieznane. Czerniak nie należy do częstych nowotworów, w Polsce w 2009 roku zdiagnozowano go w 2562 przypadkach z czego 1376 u kobiet co stanowi 53,7%.[2]

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 24 zgłosiła się do poradni ginekologicznej z powodu bólów w podbrzuszu utrzymujących się od około 3 tygodni. W badaniu USG przeprowadzonym sondą transrektalną i przezbrzuszną aparatu GE Voluson E8 stwierdzono: trzon macicy w przodozgięciu o gładkim obrysie i jednolitej echogeniczności o wymiarach 45x41x32 mm. W rzucie jajników widoczne 2 guzy po stronie lewej guz lity o wymiarach 99x89x80mm. Po stronie prawej w rzucie jajnika i nad macicą widoczny wielokomorowy guz cystycznie-lity o wymiarach 122x110x89mm. W guzie widoczne liczne pola lite, największe o wymiarach 74x55x40mm. W części litej guza wykryto chaotycznie ułożone liczne naczynia żyłne i pojedyncze tętnicze widoczne w badaniu z kolorowym duplex i 3D "Power" angio Dopplerem. Przepływ krwi charakterystyczny dla neoangiogenezy- niskooporowy (PI= 0,71; RI= 0,45). Wątroba i nerki normoechogeniczne, bez cech zastoju. Nie stwierdzono zwiększonej ilości wolnego płynu za macicą ani pod przeponą. Pacjentka została przyjęta do I Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie z rozpoznaniem wstępnym: podejrzenie nowotworu obu jajników. W badaniach laboratoryjnych: umiarkowana anemia (HGB=10.0 g/dl), AFP= 4.0 IU/ml, Ca125= 17.00 U/ml, LDH=343 IU/ml. Chora została zakwalifikowana do zabiegu laparotomii. Cięciem prostym przedłużonym nad pępek otworzono jamę brzuszną i stwierdzono: macica i przydatki bez makroskopowych zmian patologicznych. Otrzewna gładka, jedynie w okolicy przedniej ściany jamy brzusznej na otrzewnej drobne brunatne ogniska podobne do endometriozy, w okolicy pępka brunatny guzek o średnicy 4 cm. Zaotrzewnowo po stronie prawej guz o średnicy 12 cm słabo ruchomy sięgający do naczyń biodrowych prawych sięgający do dołu zasłonowego strony prawej. Pozostałe narządy jamy brzusznej makroskopowo i palpacyjnie niezmiennione. Otrzewna na guzie normalna. Podczas preparowania uszkodzono tętnicę biodrową wewnętrzną będącą w litym zroście z guzem. Na tętnicę biodrową wewnętrzną założono szew hemostatyczny. Wykonano częściową resekcję guza. W śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym otrzymano wynik: nowotwór złośliwy o nieznanym pochodzeniu. Ze względu na brak możliwości wykonania radykalnego zabiegu i naciek na naczynia biodrowe odstąpiono od dalszej operacji. Pozostawiono

performed. Two drains were left in the Douglas sinus. The abdominal integuments were sutured in layers.

The result of a postoperative histopathological examination was: melanoma malignum melanoticum metastaticum, in the immunohistochemical examination: HMB45 (+), CK 1/3 (-), LCA (-), SMA (-), caldesmon (-), desmina (-).

After obtaining the histopathological result, the patient was referred to the Clinical Hospital of Oncological Surgery of the Medical University in Lublin, where she was qualified for chemotherapy in three 4-day cycles. She was administered vincristine (VBL) 2 mg/d, dacarbazine 360 mg/d, cisplatin 30 mg/d (CVD). The tolerance of the cytostatics was satisfactory. Computed tomography imaging of the chest, abdominal cavity and pelvis minor was performed. A tissue area of 82 x 56 mm was described, with the presence of two fluid areas up to 26 mm in diameter, located on the right side of the pelvis minor. Other pathological changes were not revealed.

The next stage of the treatment was relaparotomy combined with a resection of the pigmented naevus on the abdominal integuments within the margin of a healthy tissue. During the surgery, single metastases were found in the peritoneum and a tumour of ca. 70 x 100 mm in the right iliac fossa. The peritoneum was partially resected and the tumour was resected without the adjacent tissue.

Two months after the surgery, computed tomography of the head and a magnetic resonance imaging of the head and the abdominal cavity was performed in order to assess the therapeutic efficacy. The examinations did not reveal any metastases in the central nervous system. In the pelvis minor, on the right side, a pathological lesion of 64 x 61 x 60 mm (LR x AP x CC) was revealed, extending downwards along the obturator vessels (to the level of the hip joint acetabulum), and within its limits - a haemorrhagic focus of 42 x 38 mm. In the surroundings of the tumour mass quite numerous small tumours were observed. There were symptoms of the external obturator and the right pectineal muscle atrophy, with a visible intensification of those muscles (which may correspond to reactive changes related to their denervation). Also, a small tumour of 16 x 10 mm was revealed between the rectum and the right elevator muscle of the anus, supported on the said muscle, and two tumours in contact with the external bladder wall (the larger one of 15 x 10 mm on the lower right side, the smaller one of 6 mm in diameter, on the right side as well). Dorsally to the caecum, a pathological area of 3 x 1 cm was found. All the revealed and described lesions appear to be related to the original disease.

When the results have been obtained, the patient was referred to the Oncological Department of the Military Medical Institute (WIM) in Warsaw, where she was subjected to a therapy with a tyrosine kinase inhibitor - imatinib. The patient's condition has been stabilized as yet.

2 dreny w zatoce Douglasa. Powłoki jamy brzusznej zeszyto warstwowo.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym otrzymano wynik: melanoma malignum melanoticum metastaticum, w badaniach immunohistochemicznych: HMB45 (+), CK1/3 (-), LCA (-), SMA (-), caldesmon (-), desmina (-).

Po otrzymaniu wyniku histopatologicznego pacjentka została skierowana do Kliniki Chirurgii Onkologicznej UM w Lublinie gdzie została zakwalifikowana do chemioterapii w 3 czterodniowych cyklach. Podawano: winkrystynę (VBL) 2mg/d, dakarbazynę 360 mg/d, cisplatinę 30 mg/d(CVD). Uzyskano zadowalającą tolerancję cytostatyków. Wykonano badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy małej. Opisano obszar tkankowy o wymiarach 82x56mm. z obecnością dwóch obszarów płynowych o średnicy do 26mm. zlokalizowanego po stronie prawej w miednicy mniejszej. Innych zmian patologicznych nie uwidoczniiono.

Kolejnym etapem leczenia była relaparotomia połączona z wycięciem w granicach zdrowych tkanek znamienia barwnikowego powłok brzusznych. Podczas operacji stwierdzono pojedyncze przerzuty do otrzewnej oraz guz o wymiarach ok. 70x100mm. w prawym dole biodrowym. Wycięto częściowo otrzewną oraz guz bez tkanek przyległych.

Po 2 miesiącach od operacji wykonano badania: TK głowy oraz badanie rezonansu magnetycznego głowy i jamy brzusznej w celu oceny skuteczności postępowania terapeutycznego. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. W miednicy mniejszej po stronie prawej uwidoczniiono patologiczną zmianę o wym. 64 x 61 x 60mm (LR x AP x CC), rozciągającą się w dół wzdłuż naczyń zasłonowych (do poziomu panewki stawu biodrowego), w jej obrębie obecne ognisko krwotoczne o wym. 42 x 38mm. W otoczeniu masy guza obserwowano obecność dość licznych drobnych guzków. Widoczne cechy zaniku mięśnia zasłonowego zewnętrznego oraz grzebieniastego po stronie prawej, z widocznym wzmocnieniem powyższych mięśni (co może odpowiadać zmianom odczynowym związanym z ich odnerwieniem). Poza tym uwidoczniiono guzek o wym. 16 x 10mm pomiędzy odbytnicą a prawym dźwigaczem odbytu, opierający się na powyższym mięśniu oraz dwa guzki w łączności ze ścianą pęcherza moczowego od zewnątrz (większy o wym. 15 x 10mm od strony dolno-prawej, mniejszy o średnicy 6mm wyżej także po stronie prawej). Grzbietowo do kątnicy uwidoczniiono obszar patologiczny o wym. 3 x 1cm. Wszystkie uwidocznione i opisane powyżej zmiany wydają się mieć związek z chorobą zasadniczą.

Po otrzymaniu wyników badań chora skierowana została do Oddziału Onkologii Szpitala Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, gdzie poddana została terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej- imatinibem. Uzyskano do chwili obecnej stabilizację stanu pacjentki.

DISCUSSION

Malignant melanoma occurs in gynaecological practice most frequently as a primary lesion of the vulva and perineum; rarely its site of origin may be the vaginal or cervical mucosa [3][4][5].

The diagnosis of malignant melanoma manifesting itself in the form of distant metastases poses many problems to clinicians as well as to researchers. The final diagnosis is often made only after the operation, on the basis of the histopathological examination [6]. The basic examination in the oncological diagnosis of the pelvis minor is ultrasonography, which reveals pathological lesions and determines the traits of their malignancy (e.g. infiltrations, pathological vascularization, solid areas within a cystic lesion) but does not always allow to identify the original site of the neoplasm. Other imaging techniques, such as computed tomography, magnetic resonance or PET, offer higher sensitivity, especially in the search for metastatic foci [7][8].

According to the classification of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) of 2002, all melanoma cases with distant metastases (M1 feature in the TNM classification) are qualified as the highest (VI) advancement stage [9]. The basic treatment method in those cases is an attempt to remove radically the metastases and the original focus (if it has been identified) with a margin of healthy tissues [10][11]. In non-invasive treatment, dacarbazine (DTIC) is the most widely used medication. In the clinical practice, multidrug regimens are also introduced, e.g. with an application of dacarbazine, cisplatin, tamoxifen, vincristine. Research is being conducted on their efficacy as compared to the dacarbazine monotherapy and to the surgical treatment [11]. Melanoma metastatic foci usually display low sensitivity to the antineoplastic treatment, therefore new therapeutic methods are constantly being sought for this neoplasm [11][12]. Numerous studies are being conducted on the application of new drug substances in the systemic melanoma treatment. The most thoroughly studied substances are interferon alpha and interleukin 2 (IL-2); the research demonstrated that their application increases the 5-year survival rate as compared to the conventional chemotherapy [13]. A better understanding of the neoplastic processes in malignant melanoma makes it possible to introduce new therapeutic substances with receptor function. The substance that is hoped to increase the efficacy of the melanoma treatment is imatinib, which acts as a tyrosine kinase inhibitor (e.g. in relation to KIT protein) and, in this way, as a proapoptotic agent, but its practical therapeutic implementation is still being discussed [14][15][16]. The response to the targeted therapy in malignant melanoma depends on the genetic mutations in the neoplastic cell population that condition the presence of uptake points. Clinical studies on imatinib demonstrated its particular efficacy in the patient group with a mutation within the c-KIT gene [17]. Another substance that is being studied with respect to its efficacy in the treatment of the most advanced stages of melanoma is the

DYSKUSJA

Czerniak złośliwy w praktyce ginekologicznej spotykany jest najczęściej jako zmiana pierwotna sromu i kroczka rzadko punktem wyjścia może być śluzówka pochwy czy szyjki macicy [3][4][5]

Diagnostyka czerniaka złośliwego manifestującego się w postaci przerzutów odległych następcza wielu problemów zarówno klinicytom jak i badaczom. Często ostateczna diagnoza stawiana jest dopiero po operacji na podstawie badania histopatologicznego.[6] W diagnostyce onkologicznej miednicy małej podstawowym badaniem jest badanie USG, które umożliwia zobrazowanie zmian chorobowych oraz określenie cech złośliwości (m.in.: naciekania, obecności patologicznego unaczynienia, obecności pól litych w obrębie zmiany torbielowatej), jednak nie zawsze pozwala na określenie punktu wyjścia nowotworu. Inne badania obrazowe jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy PET cechują się większą czułością, szczególnie przy poszukiwaniu ognisk przerzutowych.[7] [8]

Zgodnie z klasyfikacją American Joint Committee on Cancer (AJCC) z 2002 roku wszystkie przypadki czerniaka z obecnością przerzutów odległych (cecha M1 w klasyfikacji TNM) są zakwalifikowane do VI, najwyższego stopnia zaawansowania.[9] Podstawową metodą leczenia w takim przypadku jest próba radykalnego usunięcia przerzutów oraz ogniska pierwotnego (o ile jest znane) z marginesem zdrowych tkanek. [10][11] W leczeniu nieinwazyjnym najszerzej stosowaną substancją jest dakarbazyna (DTIC). W praktyce klinicznej wprowadza się również schematy wielolekowe m.in.: z użyciem dakarbazyny, cisplatyny, tamoksifenu, winkrystyny, prowadzone są obecnie badania oceniające ich skuteczność w porównaniu z dakarbazyną w monoterapii i z leczeniem chirurgicznym.[11] Ogniska przerzutowe czerniaka wykazują zwykle małą wrażliwość na leczenie przeciwnowotworowe, z tego względu wciąż poszukuje się nowych metod terapii tego nowotworu.[11][12] Obecnie prowadzone są liczne badania nad zastosowaniem nowych substancji czynnych w terapii systemowej czerniaka. Najlepiej poznane to interferon alfa i interleukina 2 (IL-2), w badaniach wykazano, że ich zastosowanie zwiększa 5-letni odsetek przeżyć w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią.[13] Lepsze zrozumienie procesów nowotworzenia w czerniaku złośliwym pozwala na wprowadzania do terapii kolejnych środków o działaniu receptorowym, substancją z którą wielu autorów wiąże nadzieje na zwiększenie efektywności leczenia w tym nowotworze jest imatinib, substancja ta wykazuje aktywność inhibitora kinaz tyrozynowych (m.in.: w stosunku do białka KIT) i na tej drodze działająca proapoptotyczna, jednak jej praktyczne zastosowanie w leczeniu jest wciąż dyskutowane.[14][15][16] Odpowiedź na leczenie substancjami celowanymi w czerniaku złośliwym uzależniona jest od mutacji genetycznych występujących w populacji komórek nowotworu, które warunkują obecność punktów uchwytu. W badaniach klinicznych z zastosowaniem imatinibu wykazano jego szczególną skuteczność

human monoclonal antibody that blocks the antigen CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), which results in an increased activity of the immune system. Research has confirmed a positive effect of ipilimumab on the survival rate of patients with metastatic malignant melanoma [18]. Vemurafenib, an inhibitor of B-raf enzyme (responsible for intracellular signal transmission), is also studied with respect to its application in advanced malignant melanoma; in particular, it is hoped to be effective in the treatment of the melanoma with the mutation V600E BRAF, that constitutes ca. 60% of those neoplasms. Phase 2 studies confirmed the activity of the substance, however, the authors do not recommend vemurafenib to be used as the first-line drug due to the relatively short period of response to the treatment [18][19].

In the present case, the introduction of imatinib as a second-line chemotherapy resulted in arresting the progress of the disease. The case analysis and the latest literature data permit the conclusion that the introduction of a targeted therapy, based on the knowledge of the foundations of molecular biology, may increase the efficacy of the antineoplastic treatment.

w grupie pacjentów z mutacją w obrębie genu c-KIT.[17] Inną substancją, która badana jest pod kątem skuteczności w leczeniu czerniaka w najwyższych stopniach zaawansowania jest, ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), przez co powoduje wzrost aktywności układu immunologicznego. Badania potwierdziły pozytywny wpływ ipilimumabu na przeżywalność pacjentów z przerzutowym czerniakiem złośliwym.[18] Vemurafenib, będący inhibitorem enzymu B-raf (odpowiedzialnego za przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych), również jest badany pod kątem zastosowania w zaawansowanym czerniaku złośliwym, szczególnie nadzieje związane są z leczeniem tym środkiem czerniaków posiadających mutację V600E BRAF, stanowiących ok. 60% tych nowotworów. Badania II fazy potwierdziły aktywność tej substancji, autorzy nie rekomendują jednak zastosowania vemurafenibu jako leku pierwszego rzutu z uwagi na stosunkowo krótki okres odpowiedzi na leczenie [18][19].

W opisywanym przypadku, wprowadzenie imatinibu jako chemioterapii II rzutu doprowadziło do zatrzymania progresji choroby. Analiza powyższego przypadku oraz dane z najnowszej literatury pozwalają na stwierdzenie, że wprowadzanie terapii celowanej, bazującej na znajomości molekularnych podstaw biologii nowotworów ma szansę zwiększyć skuteczność terapii przeciwnowotworowej.

References/Piśmiennictwo:

- Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M i wsp.: Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res.* 2007 Dec;17(6):393-9.
- Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowa Baza Danych Nowotworowych (dostępna pod adresem <http://www.onkologia.org.pl/pl/p/7>)
- Panek G, Bidziński M, Nasierowska-Guttmeier A.: Pierwotny czerniak pochwy i macicy - przypadek wieloletniego przeżycia po pierwotnym leczeniu operacyjnym i brachyterapii. *Ginekol Pol* 2002; 72(12A):1501-1506
- Roszak A, Skowronek J, Włodarczyk H.: Czerniak złośliwy sromu. *Ginekol Pol* 1998; 68(8):380-383
- Teheung WJ, Selim MA, Herndon JE i wsp.: Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):598-605
- Leiter U, Meier F, Schittek Bi i wsp.: The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004 Jul 1; 86(4):172-8.
- Chai CY, Zager JS, Szabunio MM i wsp.: Preoperative ultrasound is not useful for identifying nodal metastasis in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy: preoperative ultrasound in clinically node-negative melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2012 Apr;19(4):1100-6.
- Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K i wsp.: Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000, 27:70-75
- AJCC Melanoma Staging Committee. The new melanoma staging system. *Semin Cutan Med Surg.* 2003 Mar;22(1):42-54.
- Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N i wsp.: Metastectomy for Distant Metastatic Melanoma: Analysis of Data from the First Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol.* 2012 May 31.
- Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev.* 2008 Nov;34(7):614-20.
- Bernatchez C, Radvanyi LG, Hwu P: Advances in the treatment of metastatic melanoma: adoptive T-cell therapy. *Semin Oncol.* 2012 Apr;39(2):215-26.
- Keilholz U, Martus P, Punt CJ i wsp.: Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha2a (IFNalpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *Eur J Cancer.* 2002 Jul;38(11):1501-11.
- Postow M A, Carvajal RD: Therapeutic implications of KIT in melanoma. *Cancer J.* 2012 Mar-Apr;18(2):137-41.
- Brown MC, Casasola RJ. Complete response in a melanoma patient treated with imatinib. *J Laryngol Otol.* 2012 Jun;126(6):638-40.

16. Westekemper H, Freistuehler M, Anastassiou , i wsp.: Chemosensitivity of conjunctival melanoma cell lines to single chemotherapeutic agents and combinations. *Br J Ophthalmol.* 2012 Apr;96(4):591-6.
17. Guo J, Si L, Kong Y i wsp.: Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21)
18. Curti BD, Urba WJ. Integrating new therapies in the treatment of advanced melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2012 Sep;13(3):327-39.
19. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):809-19.