

*ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»*

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

В.В. Егоренков, М.С. Молчанов, К.А. Андрейчук

THE SURGICAL MANAGEMENT OF METASTATIC MELANOMA

В.В. Егоренков

*Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением опухолей костей, кожи,
мягких тканей и молочной железы,*

*ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
E-mail: v.egorenkov@inbox.ru*

М.С. Молчанов

*Хирург-онколог,
отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
E-mail: molchanoff.m@gmail.com*

К.А. Андрейчук

*Хирург,
отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
E-mail: andreychuk@cvsurgery.ru*

V.V. Egorenkov

*Candidate of Medicine,
Chief of the Department of bone, skin, soft tissue surgery and mammology.
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: v.egorenkov@inbox.ru*

M.S. Molchanov

*Surgeon,
Department of bone, skin, soft tissue surgery and mammology.
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: molchanoff.m@gmail.com*

K.A. Andreychuk

*Surgeon,
Department of bone, skin, soft tissue surgery and mammology.
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: andreychuk@cvsurgery.ru*

В настоящее время не существует золотого стандарта для лечения IV стадии меланомы. Хирургическое лечение болезни IV стадии остается спорным. Традиционно существует утверждение, что хирургическое лечение не показано для больных с отдаленными метастазами за исключением паллиативного. Обоснование хирургической тактики метастатической меланомы должно быть многофакторными. Строгий отбор пациентов для хирургического лечения имеет большое значение. Появление новых и более совершенных методов системного лечения делает роль хирургического лечения более актуальной, чем когда-либо прежде.

Ключевые слова: IV стадия, меланома, хирургия.

Currently, there is no gold standard for treatment of stage IV melanoma. Surgical therapy for stage IV disease remains controversial. Conventional teaching maintains that surgical management is not indicated in patients with distant metastases, except for palliation. The rationale for surgical resection of metastatic melanoma is multifactorial. Stringent patient selection is essential. The advent of newer and better systemic therapies makes the role of surgical resection more relevant today than ever before.

Keywords: stage IV, melanoma, surgery.

Течение IV стадии меланомы является одним из наиболее агрессивных среди всех злокачественных опухолей: 5-летняя выживаемость не превышает 5–10%, при этом в зависимости от уровня метастатического поражения медиана составляет 6–10 месяцев [1]. В связи с этим лечение пациентов с диссеминированной формой меланомы является одной из наиболее сложных задач современной онкологии. Золотого стандарта для ведения запущенных форм меланомы в настоящее время не существует. С появлением направленных системных методов лекарственной терапии (иммунотерапия) стратегия лечения заболевания претерпела существенные изменения. Вместе с тем остается целый ряд нерешенных вопросов, одним из которых является возможность хирургического лечения распространенной меланомы.

До настоящего времени весьма распространенным остается традиционное убеждение в том, что выполнение циторедуктивной операции больным с отдаленными метастазами, за исключением вариантов паллиативного лечения, в принципе не показано. Эта догма проистекает из концепции, утверждающей, что, как правило, у данной категории пациентов наряду с клинически определяемыми метастазами, которые теоретически могут быть удалены хирургическим путем, имеются также и occultные микрометастазы из циркулирующих опухолевых клеток. Именно они в соответствии с данной концепцией чаще всего и становятся причиной очевидного прогрессирования опухолевого процесса вскоре после выполнения циторедуктивных резекций [2]. Действительно, метастазирование меланомы всегда является непредсказуемым и может поражать как кожные покровы и лимфатические узлы, так и внутренние органы (легкие – 18–36%, печень – 14–20%, головной мозг – 12–20%, кости – 11–17%) [3].

С дугой стороны, роль хирургии в лечении метастатической меланомы за последние годы стала одним из наиболее обсуждаемых и актуальных вопросов, имеющим очевидные предпосылки. В частности

показано, что в отличие от химиотерапии операция позволяет эффективно ликвидировать опухолевые массы размерами более 2 см [4], может «разблокировать» опухолевое ослабление иммунной системы, восстановив таким образом защитную функцию организма [5]. Наконец, само хирургическое вмешательство переносится большинством пациентов гораздо легче неминуемых побочных эффектов от проводимой системной терапии. Таким образом, операция может оказаться весьма полезным дополнением, обеспечивая преимущества для отдельной когорты больных.

Появление новых и более совершенных методов диагностики и системной терапии делают хирургию в составе комплексного лечения распространенной меланомы все более актуальной. Достижения в области обработки изображений с помощью компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяют достоверно верифицировать «ранние», резектабельные метастатические очаги размерами до 10 мм, что позволяет оптимизировать предоперационное планирование [6]. Современный уровень хирургической техники, реанимационно-анестезиологического обеспечения в значительной степени снизили долю послеоперационных осложнений и летальность даже при обширных хирургических вмешательствах [7]. Благодаря тщательному инструментальному мониторингу, возможно выполнение повторных вмешательств в случае развития рецидивов, что позволяет обеспечить локальный контроль за опухолевым процессом [8]. Ключевым фактором является то, что хирургическое лечение никоим образом не исключает возможности проведения системной терапии. Вместе с тем неоправданная задержка со временем проведения вмешательства может привести к переходу опухоли в разряд неоперабельной.

Очевидно, что в планировании оперативного лечения при метастатической меланоме строгий отбор пациентов имеет принципиальное значение. Учитывая, что большинство пациентов имеют

полиорганное метастатическое распространение даже при клинически не значимом проявлении заболевания, хирургические вмешательства по поводу отдаленных метастазов меланомы редко бывают лечебными. Тем не менее, доказанным является тот факт, что пациенты, имеющие ограниченные участки метастазирования, могут и должны быть потенциальным контингентом для хирургической резекции, ибо полное хирургическое иссечение ограниченного метастатического участка может привести к длительной в целом, а иногда и безрецидивной выживаемости.

Таким образом, в хирургическом лечении метастатической меланомы именно тщательный отбор пациентов на основе индивидуализации (селекции) приобретает принципиальное значение. Наиболее значимыми факторами, которые должны учитываться при селекции, следует считать:

- общее состояние пациента и тяжесть симптомов заболевания;
- темпы прогрессирования опухолевого процесса;
- предшествующую терапию и ее эффективность (ответ на системное лечение);
- качество жизни пациента;
- желание пациента.

M1a

До 40% больных с IV стадией меланомы имеют заболевание стадии M1a, т.е. метастатическое поражение кожи, мягких тканей, регионарных лимфатических узлов [9].

Учитывая, что медиана выживаемости с таким поражением составляет 18–40 месяцев, хирургический подход в лечении этих пациентов не только оправдан, но и в принципе должен быть весьма агрессивным. Хирургическое вмешательство при наличии метастазов в лимфатических узлах имеет целью удаление всего бассейна лимфатического коллектора во всей анатомической зоне с учетом того, что опухолевое поражение может распространяться довольно широко вдоль слоев ткани за пределами ощутимой опухолевой массы. Полная хирургическая резекция при заболевании стадии M1a может продлить выживаемость до 60 месяцев, несмотря на наличие местного рецидива [5]. Однако хирургическое лечение при поражении мягких тканей должно быть проведено до того, как заболевание будет иметь клинически значимые, выраженные проявления в виде отеков конечности, появления опухолевого распада, кровотечений и проч. [10].

M1b

Легкие являются наиболее характерной локализацией поражения при метастатической меланоме. Для первичных пациентов с локальной формой меланомы

риск развития метастазов в легкие составляет 10% в течение 5 лет и 17% в течение 15 лет [11]. Прогноз выживаемости после развития легочных метастазов несколько более благоприятен, чем при поражении других внутренних органов: медиана выживаемости составляет 7,3 месяца против менее 7 месяцев [12]. Хирургическое вмешательство в объеме метастазэктомии позволяет значительно улучшить этот показатель. Так, по данным Международного регистра легочных метастазов [13], медиана выживаемости для пациентов с изолированным поражением легких, которым была выполнена полная метастазэктомия, составила около 35 месяцев. Более свежие сообщения [12, 14] приводят еще более оптимистичные результаты о достижении показателя выживаемости у таких пациентов с медианой в 3 года. Данные опубликованных исследований позволяют считать хирургическое вмешательство привлекательным и перспективным вариантом лечения пациентов с ограниченным поражением легких, особенно с учетом того, что доля ответа при системной химиотерапии у этой группы больных остается в пределах 10%–15%.

Селекция пациентов с заболеванием M1b стадии является ключевым фактором, влияющим на показатель выживаемости. Дооперационный отбор должен быть сосредоточен на исключении экстраторакальной распространенности (объективный осмотр, обработка навигационных изображений – КТ, ПЭТ-КТ и МРТ) и оценки резектабельности очага (очагов).

Хирургическая резекция легочных метастазов может быть проведена как традиционным открытым путем (торакотомия), так и малоинвазивно посредством видеоторакоскопии. Торакоскопический подход, без сомнений, является более предпочтительным, особенно при малых (менее 5 см) периферических поражениях ввиду сопоставимости результатов с открытой хирургией при меньшем числе осложнений и лучшей переносимости (уменьшение болевого синдрома, короткий срок пребывания в стационаре, сохранение функции легких, низкий риск развития пневмонии) [15]. Легочная метастазэктомия может быть выполнена в объеме субдолевой резекции (клиновидная резекция, сегментэктомия) или лобэктомии. Большинство легочных метастазов имеют периферическое расположение (субплеврально), что делает их доступными для выполнения клиновидных резекций с сохранением большего объема паренхимы легких [14]. Однако сегментэктомия с полноценной диссекцией сегментарных лимфатических узлов в этой ситуации имеет несомненное онкологическое преимущество.

Медиана выживаемости для пациентов, перенесших полную метастазэктомия, составляет 19 месяцев по сравнению с 11 месяцами в тех случаях, когда выполнялось неполное удаление очагов метастатического поражения. Пациенты с наличием более 4 очагов имеют значительно худший прогноз

(5-летняя выживаемость – 8%), тем самым определяя независимую ассоциацию между количеством легочных метастазов и общей выживаемостью [16]. Закономерно, что радикальная метастазэктомия должна выполняться в как можно более ранние сроки. Особенное значение это приобретает для пациентов, которые имеют одиночные или единичные метастатические поражения легких.

В 63,8% случаев у пациентов, перенесших легочную метастазэктомию, могут отмечаться рецидивы заболевания. Рецидив заболевания без дальнейшего прогрессирования в другие органы не является абсолютным противопоказанием для проведения повторных хирургических вмешательств. Для этих пациентов общая 5-летняя выживаемость составляет 19%. Узловой гистологический тип первичного поражения меланомы и доказанные экстраторакальные метастазы являются предикторами более неблагоприятного прогноза течения заболевания. При этом значимая связь между возрастом, полом, хирургическим подходом, типом резекции и химиотерапии с общей выживаемостью больных не выявляется [11, 12].

M1c

Хотя меланома кожи метастазирует в органы желудочно-кишечного тракта только в 2–4% случаев, метастатические поражения органов пищеварения при аутопсии выявляются у 50% умерших. Наиболее характерными локализациями метастатического поражения являются тонкая (75%), толстая кишка (25%) и желудок (16%). Основными проявлениями таких поражений становятся болевой синдром (29–55%), обструкция (27%), оккультное кровотечение (27%), а также значимая потеря массы тела и кахексия (9–12%). Именно поэтому многие из таких пациентов требуют проведения оперативного вмешательства по ургентным показаниям. Медиана общей выживаемости пациентов с висцеральным метастазированием составляет всего 5–11 месяцев. Выполнение сегментарных или расширенных комбинированных резекций улучшает 5-летнюю выживаемость пациентов до 38–41% [17].

До недавнего времени возможность хирургического лечения метастазов меланомы в печени фактически не рассматривалась, поскольку на момент верификации такого рода поражений имелось распространение процесса в других органах. Однако прогресс в системной терапии позволил поставить вопрос об эффективности хирургической резекции на повестку дня. Стойкая стабилизация опухолевого процесса на фоне проводимого лекарственного лечения является основным условием для проведения хирургических вмешательств на печени.

Спектр возможных операций включает в себя как резекции пораженных участков, так и аблативные процедуры (радиочастотная абляция, микроволновая

абляция). По данным ряда авторов, медиана общей выживаемости среди пациентов, перенесших хирургическую резекцию, была в три раза выше, чем у пациентов, получавших только медикаментозную терапию без хирургического лечения (24,8 месяцев против 8 месяцев). Пятилетняя выживаемость для хирургических больных составляла 30%, что существенно выше таковой в нехирургической группе – 6,6%. Таким образом, у многих пациентов, имеющих изолированное метастатическое поражение печени, можно достичь хороших долгосрочных результатов.

К сожалению, подавляющее большинство больных с метастатической меланомой не могут быть кандидатами для хирургических вмешательств ввиду множественности метастатических очагов. Единичные изолированные метастазы меланомы в печень встречаются редко, поэтому селекция пациентов весьма ограничена и находится на уровне 1–2% от всех диссеминированных форм.

У больных с метастазами в другие внутренние органы, в том числе селезенку, надпочечники и поджелудочную железу, также можно достигнуть улучшения показателей выживаемости при проведении хирургических резекций. Так, рандомизированное исследование JWCI, включавшее 60 пациентов, показало, что 5-летняя выживаемость после хирургического лечения увеличилась с 0% до 24% [19].

Таким образом, почти все пациенты с метастатическим поражением меланомы в органах желудочно-кишечного тракта имеют потенциал для паллиативного хирургического вмешательства. Показанный в ряде исследований существенный прирост уровня 5-летней выживаемости, обусловленный полной хирургической резекцией метастатических очагов, позволяет утверждать, что возможность оперативного лечения должна быть более широко рассмотрена для данной когорты пациентов.

Метастатическое поражение головного мозга

Более чем у 50% больных с IV стадией меланомы отмечается метастатическое поражение в головной мозг. В 60% случаев наличие метастазов оказывает существенное влияние на общее состояние пациента. При этом на момент аутопсии такое поражение выявляется уже у преобладающей части больных (65–70%) [19]. Очевидно, что метастазы в головной мозг взаимосвязаны с плохим прогнозом течения заболевания, снижая общую выживаемость в среднем приблизительно до 4 месяцев.

Рутинное использование МРТ, входящее в скрининговую программу, существенно повлияло на частоту выявления бессимптомного поражения ЦНС и соответственно позволило определить показания для хирургического лечения у большего числа пациентов. Оперативное вмешательство, выполненное

по показаниям у отобранных пациентов, позволяет улучшить общую выживаемость до 6–22 месяцев. Хорошими прогностическими факторами являются молодой возраст пациента, отсутствие неврологических симптомов и сопутствующих заболеваний. Альтернативой хирургическому методу может считаться облучение головного мозга или радиохирургия (гамма-нож), сопровождающиеся меньшим риском развития послеоперационных осложнений и быстрым восстановлением пациента после проведенных процедур [20–22].

Метастатическое поражение спинного мозга

Метастатическое поражение в позвоночник, сопровождающееся компрессией спинного мозга или без таковой, выявляется довольно редко [23]. Лучевая терапия и хирургическая декомпрессия спинного мозга становятся основными методами лечения данной категории больных. Имеются данные [24] о том, что хирургическое вмешательство имеет преимущество перед использованием лучевой терапии, так как в более ранние сроки позволяет предотвратить нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, а также сохранить моторную функции тазовых органов.

Заключение

Несмотря на то, что вопрос хирургического лечения при IV стадии меланомы является предметом интереса и активной научной дискуссии, стандартов, описывающих отбор пациентов и выбор метода оперативного лечения, фактически не существует. Надо полагать, что многоцентровые исследования, проводящиеся во многих клиниках мира, в скором времени позволят представить более убедительные данные для определения роли хирургии в решении проблемы.

Тем не менее не вызывает сомнений тот факт, что хирургия, наряду с лучевой терапией, химиотерапией и иммунотерапией, является одним из четырех столпов, на которые опирается стратегия лечения пациентов с метастатической меланомой. В основе планирования тактики лечения этой категории пациентов должен лежать многопрофильный подход, базирующийся на общих принципах, применяемых к пациентам с диссеминированными метастатическими опухолевыми поражениями. Очевидно, что использование современного спектра лекарственных препаратов в сочетании с хирургическим методом лечения может стать реальным путем достижения успехов в ведении пациентов с диссеминированными формами меланомы кожи.

Список литературы

1. Morton D.L., Ollila D.W., Hsueb E.C., Essner R., Gupta R.K. Cytoreductive surgery and adjuvant immunotherapy: a new management paradigm for metastatic melanoma // *CA Cancer J Clin.* – 1999. – Vol. 49, № 2. – P. 101-16.
2. Koyanagi K., Kuo C., Nakagawa T., Mori T., Ueno H., Lorico A.R. Jr, Wang H.J., Hsueb E., O'Day S.J., Hoon D.S. Multimarker quantitative real-time PCR detection of circulating melanoma cells in peripheral blood: relation to disease stage in melanoma patients // *Clin Chem.* – 2005. – Vol. 51, № 6. – P. 981-8.
3. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors // *J Oncol.* – 2012. – 2012:647684.
4. Barth A., Wanek L.A., Morton D.L. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases // *J Am Coll Surg.* – 1995. – Vol. 181, №3. – P. 193-201.
5. Ollila D.W., Hsueb E.C., Stern S.L., Morton D.L. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma // *J Surg Oncol.* – 1999. – Vol. 71, №4. – P. 209-13.
6. Ollila D.W., Essner R., Wanek L.A., Morton D.L. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract // *Arch Surg.* – 1996. – Vol. 131, №9. – P. 975-9; 979-80.
7. Hsueb E.C., Gupta R.K., Yee R., Leopoldo Z.C., Qi K., Morton D.L. Does endogenous immune response determine the outcome of surgical therapy for metastatic melanoma? // *Ann Surg Oncol.* – 2000. – Vol. 7, №3. – P. 232-8.
8. Thompson J.F., Morton D.L., Balch C.M., et al. Surgical excision of distant melanoma metastases. In: Balch CMea., editor. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2009.
9. Ollila D.W. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7, №11. – P. 919-24.
10. Wong J.H., Skinner K.A., Kim K.A., Foshag L.J., Morton D.L. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma // *Surgery.* – 1993. – Vol. 113, №4. – P. 389-94.
11. Leo F., Cagini L., Rocmans P., Cappello M., Geel A.N., Maggi G., Goldstraw P., Pastorino U. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? // *Br J Cancer.* – 2000. – Vol. 83, №5. – P. 569-72.
12. Petersen R.P., Hanish S.I., Haney J.C., Miller C.C. 3rd, Burfeind W.R. Jr, Tyler D.S., Seigler H.F., Wolfe W., D'Amico T.A., Harpole D.H. Jr. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – Vol. 133, №1. – P. 104-10.
13. Pastorino U., Buysse M., Friedel G., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P., Johnston M., McCormack P., Pass H., Putnam J.B. Jr; International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1997. – Vol. 113, №1. – P. 37-49.

14. *Erbunmwunsee L., D'Amico T.A.* Surgical management of pulmonary metastases // *Ann Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 88, №6. – P. 2052-60.
15. *Cao C., Manganas C., Ang S.C., Yan T.D.* A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy // *Ann Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 1, №1. – P. 16-23.
16. *Chua T.C., Scolyer R.A., Kennedy C.W., Yan T.D., McCaughan B.C., Thompson J.F.* Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19, №6. – P. 1774-81.
17. *Amersi F.F., Terando A.M., Goto Y., Scolyer R.A., Thompson J.F., Tran A.N., Faries M.B., Morton D.L., Hoon D.S.* Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, №3. – P. 638-45.
18. *Wood T.F., DiFronzo L.A., Rose D.M., Haigh P.I., Stern S.L., Wanek L., Essner R., Morton D.L.* Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? // *Ann Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 8, № 8. – P. 658-62.
19. *Sampson J.H., Carter J.H. Jr, Friedman A.H., Seigler H.F.* Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma // *J Neurosurg.* – 1998. – Vol. 88, №1. – P. 11-20.
20. *Coffey R.J., Flickinger J.C., Bissonette D.J., Lunsford L.D.* Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1991. – Vol. 20, №6. – P. 1287-95.
21. *Lavine S.D., Petrovich Z., Cohen-Gadol A.A., Masri L.S., Morton D.L., O'Day S.J., Essner R., Zelman V., Yu C., Luxton G., Apuzzo M.L.* Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: an analysis of survival, outcome, and complications // *Neurosurgery.* – 1999. – Vol. 44, №1. – P. 59-64; discussion 64-6.
22. *Somaza S., Kondziolka D., Lunsford L.D., Kirkwood J.M., Flickinger J.C.* Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma // *J Neurosurg.* – 1993. – Vol. 79, №5. – P. 661-6.
23. *Gokaslan Z.L., Aladag M.A., Ellerhorst J.A.* Melanoma metastatic to the spine: a review of 133 cases // *Melanoma Res.* – 2000. – Vol. 10, №1. – P. 78-80.
24. *Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R., Saris S., Kryscio R.J., Mohiuddin M., Young B.* Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, №9486. – P. 643-8.

References

1. *Morton D.L., Ollila D.W., Hsueh E.C., Essner R., Gupta R.K.* Cytoreductive surgery and adjuvant immunotherapy: a new management paradigm for metastatic melanoma. *CA Cancer J Clin.* 1999 Mar-Apr; 49(2):101-16. PMID: 11198885.
2. *Koyanagi K., Kuo C., Nakagawa T., Mori T., Ueno H., Lorico A.R. Jr, Wang H.J., Hsueh E., O'Day S.J., Hoon D.S.* Multi-marker quantitative real-time PCR detection of circulating melanoma cells in peripheral blood: relation to disease stage in melanoma patients. *Clin Chem.* 2005 Jun; 51(6):981-8. DOI: 10.1373/clinchem.2004.045096. PMID: 15817820.
3. *Tas F.* Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol.* 2012; 2012:647684. doi: 10.1155/2012/647684. PMID: 22792102.
4. *Barth A., Wanek L.A., Morton D.L.* Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg.* 1995 Sep; 181(3):193-201. PMID: 767067.
5. *Ollila D.W., Hsueh E.C., Stern S.L., Morton D.L.* Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol.* 1999 Aug; 71(4):209-13. PMID: 10440757.
6. *Ollila D.W., Essner R., Wanek L.A., Morton D.L.* Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg.* 1996 Sep; 131(9):975-9; 979-80.
7. *Hsueh E.C., Gupta R.K., Yee R., Leopoldo Z.C., Qi K., Morton D.L.* Does endogenous immune response determine the outcome of surgical therapy for metastatic melanoma? *Ann Surg Oncol.* 2000 Apr; 7(3):232-8.
8. *Thompson J.F., Morton D.L., Balch C.M., et al.* Surgical excision of distant melanoma metastases. In: Balch CMea., editor. *Cutaneous Melanoma.* St. Louis: Quality Medical Publishing; 2009.
9. *Ollila D.W.* Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol.* 2006 Nov; 7(11):919-24. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70938-X. PMID: 17081917.
10. *Wong J.H., Skinner K.A., Kim K.A., Fosbarg L.J., Morton D.L.* The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery.* 1993 Apr; 113(4):389-94.
11. *Leo F., Cagini L., Rocmans P., Cappello M., Geel A.N., Maggi G., Goldstraw P., Pastorino U.* Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer.* 2000 Sep; 83(5):569-72. doi: 10.1054/bjoc.2000.1335. PMID: 10944593.
12. *Petersen R.P., Hanish S.I., Haney J.C., Miller C.C. 3rd, Burfeind W.R. Jr, Tyler D.S., Seigler H.F., Wolfe W., D'Amico T.A., Harpole D.H. Jr.* Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jan; 133(1):104-10.
13. *Pastorino U., Buyse M., Friedel G., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P., Johnston M., McCormack P., Pass H., Putnam J.B. Jr;* International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan; 113(1):37-49.

14. *Erbunmwunsee L., D'Amico T.A.* Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Dec; 88(6):2052-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.033.
15. *Cao C., Manganas C., Ang S.C., Yan T.D.* A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012 May; 1(1):16-23. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.04.18. PMID: 23977459.
16. *Chua T.C., Scolyer R.A., Kennedy C.W., Yan T.D., McCaughan B.C., Thompson J.F.* Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun; 19(6):1774-81. doi: 10.1245/s10434-011-2197-y.
17. *Amersi F.F., Terando A.M., Goto Y., Scolyer R.A., Thompson J.F., Tran A.N., Faries M.B., Morton D.L., Hoon D.S.* Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. *Clin Cancer Res.* 2008 Feb 1; 14(3):638-45. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2025. PMID: 18245522.
18. *Wood T.F., DiFronzo L.A., Rose D.M., Haigh P.I., Stern S.L., Wanek L., Essner R., Morton D.L.* Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol.* 2001 Sep; 8(8):658-62.
19. *Sampson J.H., Carter J.H. Jr, Friedman A.H., Seigler H.F.* Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998 Jan; 88(1):11-20. doi: 10.3171/jns.1998.88.1.0011. PMID: 9420067.
20. *Coffey R.J., Flickinger J.C., Bissonette D.J., Lunsford L.D.* Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jun; 20(6):1287-95.
21. *Lavine S.D., Petrovich Z., Cohen-Gadol A.A., Masri L.S., Morton D.L., O'Day S.J., Essner R., Zelman V., Yu C., Luxton G., Apuzzo M.L.* Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: an analysis of survival, outcome, and complications. *Neurosurgery.* 1999 Jan; 44(1):59-64; discussion 64-6. PMID: 9894964.
22. *Somaza S., Kondziolka D., Lunsford L.D., Kirkwood J.M., Flickinger J.C.* Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg.* 1993 Nov; 79(5):661-6.
23. *Gokaslan Z.L., Aladag M.A., Ellerhorst J.A.* Melanoma metastatic to the spine: a review of 133 cases. *Melanoma Res.* 2000 Feb; 10(1):78-80. PMID: 10711643.
24. *Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R., Saris S., Kryscio R.J., Mubhiuddin M., Young B.* Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Aug 20-26; 366(9486):643-8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66954-1. PMID: 16112300.