

Węzeł chłonny wartowniczy u chorych na czerniaka — zasady kwalifikacji do procedury i oceny histopatologicznej (2017 rok)

Anna Nasierowska-Guttmejer^{1,2}, Wojciech Biernat³, Piotr Wiśniewski⁴, Radziław Kordek⁵,
Wojciech M. Wysocki⁶, Arkadiusz Jeziorski⁷, Marcin Zdzenicki⁸, Piotr Rutkowski⁸

W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO — World Health Organization) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać limfocyntyografię przedoperacyjną oraz śródoperacyjną limfocyntyografię połączoną z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. W przypadku zajęcia węzła/węzłów chłonnych wartowniczych najbardziej prawdopodobny jest przerzut do jednego lub większej ilości węzłów chłonnych zajętych jako pierwsze na drodze spływu chłonki od ogniska pierwotnego. Wykrycie nawet pojedynczych komórek czerniaka w wartowniczym węźle chłonnym jest zwykle pierwszym dowodem na stadium rozsiewu i w radykalny sposób zmienia ono rokowanie i dalsze decyzje terapeutyczne. Wytyczne w odniesieniu do węzłów badanych w przebiegu czerniaka zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Patologów (CAP — College of American Pathologists), Europejskie Towarzystwo Patologów (ESP — European Society of Pathology) i przez Polskie Towarzystwo Patologów w 2013. W przypadku znalezienia przerzutów czerniaka do węzła/węzłów wartowniczych należy podać:

- liczbę znalezionych węzłów chłonnych i liczbę węzłów z przerzutami;
- określić następujące cechy mikroskopowe przerzutów w węźle/węzłach chłonnych wartowniczych: największy wymiar przerzutu/przerzutów, lokalizację (podtorebkową, śródmiąższową, mieszaną lub rozległą), cechy ewentualnego naciekania i przekraczania torebki węzła, wnikanie do tkanki tłuszczowej oraz zajęcie naczyń.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 41–47

Słowa kluczowe: czerniak, węzeł wartowniczy, badanie węzła wartowniczego

¹Zakład Patomorfologii CSK MSW w Warszawie

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Katedra Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁵Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁷Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, II Oddział Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Wielodyscyplinarnego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

⁸Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Nasierowska-Guttmejer A, Biernat W, Wiśniewski P, Kordek R, Wysocki WM, Jeziorski A, Zdzenicki M, Rutkowski P. Sentinel lymph node biopsies in patients with malignant melanoma — qualifying principles and histopathological assessment (2017). *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 41–47.

Należy cytować wersję pierwotną.

Epidemiologia

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2013 roku, zgłoszono 3027 nowych zachorowań na czerniaka skóry (1414 u mężczyzn i 1613 u kobiet). Z powodu tej choroby odnotowano 1400 zgonów (zmarło 739 mężczyzn i 661 kobiet) [1]. W Stanach Zjednoczonych w 2015 roku zdiagnozowano 73 870 zachorowań na ten nowotwór i zarejestrowano 9940 zgonów z jego przyczyny [2]. Czerniak jest nowotworem o bardzo dużej dynamice przyrostu liczby zachorowań w naszym kraju.

Czynniki patomorfologiczno-kliniczne

Czerniak skóry jest nowotworem złośliwym utworzonym przez niekontrolowany rozrost komórek zwanych melanocytami umiejscowionych w naskórku. Najczęściej nowotwór powstaje w wyniku pierwotnej transformacji tych komórek, które zasiedlają naskórek. Na etapie przedinwazyjnym melanocyty rozrastają się w nim, co charakteryzuje fazę przedinwazyjną (*in situ*) wzrostu radialnego. W stadium inwazji penetrują do skóry, tworząc fazę wertykalną (guzek). Naciekanie podścieliska wiąże się z ryzykiem rozsiewu drogą naczyń limfatycznych lub krwionośnych. Rozrost w obrębie naczyń chłonnych skóry może powodować pojawienie się ognisk satelitarnych (przerzuty *in-transit*), a przeniesienie ich do węzłów chłonnych — przerzutową limfadenopatię. Istotnymi czynnikami prognostycznymi związanymi z cechami guza pierwotnego (cechą pT) są [3, 4, 8]:

- grubość nacieku w milimetrach;
- owrzodzenie, które ma silną wartość rokowniczą w przypadkach bez przerzutów. Obecność owrzodzenia w czerniakach inwazyjnych podwyższa stopień zaawansowania pT z podstopnia pT1 „a” na podstopień pT1 „b”.

Liczba figur podziału liczona w składniku wyłącznie wertykalnym (nie jest brany pod uwagę komponent radialny) w ogniskach *hot spots* [3–6] jest czynnikiem prognostycznym, ale nie ma wpływu na cechę pT według klasyfikacji TNM z 2017 roku [8].

Mniej istotny rokowniczo jest poziom inwazji według klasyfikacji Clarka [6–8]. Poza wymienionymi parametrami prognostycznymi pierwotnego czerniaka znaczenie rokownicze, zwłaszcza w średniej grubości czerniakach bez przerzutów wykrywanych klinicznie, mają mikroprzerzuty (w aktualnej rewizji klasyfikacji TNM z 2017 roku stosuje się określenie „przerzuty niejawne klinicznie”) w wartowniczych węzłach chłonnych, zwłaszcza w stopniu pT1 [8].

Procedury kliniczne i patomorfologiczne

Wycięcie zmiany pierwotnej w całości wraz z marginesem tkanek otaczających jest optymalną, zalecaną procedurą chirurgiczną, pozwalającą ustalić rozpoznanie patomorfologiczne czerniaka wraz z oceną czynników prognostycznych. Nie jest zalecana technika ścinania (*shave*) lub biopsja sztanцова fragmentu guza. Obie wymienione

metody pozbawiają możliwości oceny tkanek na granicy nowotworu lub obecności ognisk mikrosatelitarnych. Zalecana jest ocena patomorfologiczna pełnego przekroju przez zmianę. Nie ma natomiast wskazań do badania preparatów mrożonych zarówno ze zmiany pierwotnej, jak i węzła wartowniczego. Ocena materiału wymienioną techniką może bowiem zmniejszyć czułość badania, uniemożliwiając wykrycie pojedynczych komórek przerzutowych [7, 10].

Procedurą chirurgiczną w czerniakach inwazyjnych bez makroskopowo (klinicznie) wykrywanych przerzutów jest wycięcie zmiany pierwotnej z marginesem tkanek otaczających wraz z ewentualną następową biopsją węzła chłonnego wartowniczego (WW). Zgodnie ze wskazaniami patomorfologicznymi badanie należy przeprowadzić w trybie zwykłym, po utrwaleniu materiału tkankowego w zbuforowanej 10-procentowej formalinie, procesowaniu go do postaci bloków parafinowych i rutynowym wybarwieniu preparatów hematoksyliną i eozyną, z ewentualnym wykorzystaniem immunofenotypowania [4, 5, 11].

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych oraz [10–13]:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm;
- z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$) [czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b–T4b wg klasyfikacji TNM UICC/AJCC 2010]. Według danych amerykańskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (SSO — Society of Surgical Oncology), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO — American Society of Clinical Oncology) [14, 15] oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO — European Society for Medical Oncology) [16] można odstąpić od wykonywania biopsji węzła wartowniczego w czerniakach pT1b o grubości do 0,75 mm (niemniej należy jednak nadal rozważyć ją przy stwierdzeniu owrzodzenia zmiany pierwotnej) (tab. I);
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędną metodą oceny niejawnych klinicznie przerzutów (*clinically occult*; dawniej tzw. mikroprzerzutów) w węzłach chłonnych [13–18]. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO — World Health Organization) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać limfoscycyntyografię przedoperacyjną oraz śródoperacyjną limfoscycyntyografię połączoną z wybarwieniem. Biopsję węzłów

Tabela I. Zaadaptowane wskazania dotyczące biopsji węzła wartowniczego wg Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) i Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (SSO)

Grubość wg Breslowa [mm]	Indeks mitotyczny		Owrzodzenie		Dodatkowe niekorzystne czynniki*	
	< 1/mm ²	≥ 1/mm ²	Nie	Tak	Nie	Tak
≤ 0,5	Nie**	Nie**	Nie**	Nie**	Nie**	Nie**
0,51–0,75	Nie**	Nie**	Nie**	Nie**	Nie**	Nie**
0,76–1,0	Rozważyć	Zalecane	Rozważyć	Zalecane	Rozważyć	Zalecane
> 1,0–4,0	Zalecane	Zalecane	Zalecane	Zalecane	Zalecane	Zalecane
> 4,0	Zalecane	Zalecane	Zalecane	Zalecane	Zalecane	Zalecane

*Niekorzystne czynniki obejmują dodatni margines, zajęcie naczyń chłonnych, stopień naciekania IV wg Clarka; **z wyjątkiem obecności owrzodzenia ogniska pierwotnego

wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dostępne dane nie wskazują na negatywny wpływ na rokowanie wykonywania biopsji węzła wartowniczego po upływie 6 tygodni od wycięcia ogniska pierwotnego. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patomorfologa. Biopsja węzła wartowniczego jest diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” z uwagi na niewielką częstość powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania MSLT (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów [17]. W badaniu MSLT-1 nie wykazano poprawy czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby i czasu przeżycia całkowitego w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych w porównaniu do grupy poddanej obserwacji. Jednakże w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych przeżycia 10-letnie były znacząco wyższe wśród chorych, którzy zostali poddani natychmiastowej limfadenektomii w przypadku stwierdzonego przerzutu do węzła wartowniczego, w porównaniu z chorymi poddanymi

takiemu leczeniu później, z powodu wykrycia klinicznie jawnych przerzutów (62,1% vs 41,5%; p = 0,006) [17].

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka w węźle/węzłach chłonnych wartowniczych (przy N > 0) należy doszczętnie usunąć odpowiednią, regionalną grupę węzłów chłonnych (limfadenektomia uzupełniająca), gdyż w pozostałych, niewartowniczych węzłach chłonnych (*non-sentinel lymph nodes*), przerzuty czerniaka stwierdza się u około 20–30% chorych [19].

Obecnie trwają badania kliniczne nad możliwością ograniczenia wykonywania uzupełniającej limfadenektomii u części chorych, u których stwierdzono niewielkie, niejawne klinicznie przerzuty w węźle wartowniczym, o średnicy poniżej 0,1 mm lub w położeniu podtorebkowym — o średnicy do 0,4 mm, bez jednocześnie negatywnego wpływu na nawroty czerniaka [19].

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych

Powszechnie uważa się, iż regionalne węzły chłonne oznaczają jedną lub dwie grupy węzłów należących do najbliższych dla lokalizacji zmiany pierwotnej obszarów spływu chłonki. W tym rozumieniu mogą to być węzły pachwinowo-biodrowe, nadobojczykowo-pachowe, szyjno-nadobojczykowe, podkolanowe, dołu łokciowego, pachowo-pachwinowe lub obustronnie pachowe lub pachwinowe. Przerzuty czerniaka do regionalnych węzłów chłonnych oceniamy w badaniu histopatologicznym jako cechę pN,

Tabela II. Mikroskopowy podział przerzutów czerniaka do węzłów chłonnych według 8. wydania klasyfikacji pTNM AJCC/UICC z 2017 [8]

Typ przerzutu do węzła chłonnego	Definicja
Niejawne klinicznie (<i>clinically occult</i>)	Klinicznie i radiologicznie nie są wykrywane, są one wykrywane w badaniu histopatologicznym po wykonanej biopsji węzła wartowniczego preparatu barwionego hematoksyliną i eozyną lub na podstawie odczynu immunohistochemicznego W wyd. 7. klasyfikacji AJCC/UICC określane były terminem „mikroprzerzuty” Ich wielkość nie wpływa na ocenę cechy N, ale jest uwzględniana jako rekomendowana cecha dodatkowa (<i>additional factors recommended for clinical care</i> — wg 8. wyd. TNM/AJCC)
Jawne klinicznie (<i>clinically evident</i>)	Jest wyczuwalny klinicznie Tworzą go grupy komórek wielkości powyżej 2 mm W wyd. 7. klasyfikacji AJCC/UICC określano je terminem „makroprzerzuty”

zaś przerzuty zlokalizowane w węzłach chłonnych leżących poza regionalnym spływem chłonki — jako cechę M1a [7].

Przerzuty czerniaka do węzłów chłonnych kwalifikowane są jako cecha pN powyżej 0 ($pN > 0$) w każdym przypadku, gdy stwierdza się obecność komórek w barwieniu hematoksylina i eozyną lub na podstawie odczynu immunohistochemicznego. Tabela II przedstawia definicję mikroskopowych kategorii przerzutów do węzłów chłonnych według 8. wydania klasyfikacji pTNM AJCC/UICC z 2017 roku [8]. Nastąpiła w niej zmiana w terminologii w porównaniu do 7. wydania klasyfikacji AJCC/UICC. Zamiast określenia „mikroprzerzuty” wprowadzono termin „niejawne klinicznie” (*clinically occult*) i zamiast „makroprzerzuty jawne klinicznie” (*clinically evident*).

Według 8. rewizji klasyfikacji TNM/AJCC z 2017 roku cecha pN określa przerzuty czerniaka do węzłów chłonnych niezależnie od ich wielkości i liczby komórek nowotworu lub ogniska mikrosatelitarne, satelitarne lub przerzuty *in-transit* w węzle/węzłach chłonnych w liczbie powyżej 0 ($pN > 0$). Pacjenci z niejawnymi klinicznie przerzutami (*clinically occult*) klasyfikowani są w stopniach N1a, N2a, N3a w zależności od liczby węzłów chłonnych, jeśli nie stwierdza się ognisk mikrosatelitarnych, satelitarnych lub przerzutów *in-transit*. Jeśli obecne są wyżej wymienione ogniska satelitarne lub *in-transit*, ale bez występowania przerzutów w węzłach chłonnych, cecha N kwalifikowana jest odpowiednio jako N1c, N2c, N3c. Natomiast w przypadku jawnych klinicznie (*clinically evident*) przerzutów do węzłów chłonnych i bez ognisk mikrosatelitarnych, satelitarnych lub przerzutów *in-transit* cecha N oceniana jest jako N1b, N2b, N3b, zależnie od liczby zajętych węzłów. Wymieniona kwalifikacja cechy N różni się w istotny sposób przy porównaniu 8. i 7. wydania klasyfikacji TNM AJCC/UICC (tab. II) [7, 8].

Patomorfologiczna procedura badania

W każdym przypadku nowotworu złośliwego podstawową kwestią jest określenie, czy doszło do jego uogólnienia, czy też jest on w stadium zaawansowania miejscowego. Przerzuty czerniaka mogą wystąpić pod postacią przerzutów jako ogniska mikrosatelitarne, satelitarne lub *in-transit*, przerzutów do węzła/węzłów chłonnych lub przerzutów odległych. W przypadku zajęcia węzła/węzłów chłonnych wartowniczych najbardziej prawdopodobny jest przerzut do jednego lub większej liczby węzłów chłonnych zajętych jako pierwsze na drodze spływu chłonki. Wykrycie nawet pojedynczych komórek czerniaka w wartowniczym węzle chłonnym jest zwykle pierwszym dowodem na stadium rozsiewu i w radykalny sposób zmienia rokowanie i dalsze decyzje terapeutyczne. Dlatego tak ważne jest staranne wykonanie pełnej procedury węzła wartowniczego, mimo jej kosztocłonności i wymaganego szczególnie nakładu pracy.

Badanie wartowniczego węzła chłonnego (SLN) wymaga od patomorfologa przeprowadzenia bardziej szczegó-

łowej procedury diagnostycznej niż rutynowo przy ocenie grupy węzłów.

Badanie patomorfologiczne wartowniczego węzła chłonnego w czerniaku złożone jest z następujących trzech etapów:

- badania histopatologicznego seryjnie skrojonych przekrojów SLN barwionych hematoksylina i eozyną;
- uzupełniającego zastosowania metod immunohistochemicznych z użyciem określonego panelu przeciwciał;
- ewentualnie oceny ekspresji mRNA swoistego dla danego nowotworu, wykonywanej głównie w celach badawczych [10, 11].

Badanie to oparte jest na powszechnie akceptowanych standardach. Diagnostyka SLN włączona została do raportu patomorfologicznego. Wytyczne w odniesieniu do węzłów badanych w przebiegu czerniaka zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Patologów (CAP — College of American Pathologists) [7] i Europejskie Towarzystwo Patologów (ESP — European Society of Pathology) [11], polskie zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, a ostatnio przez Polskie Towarzystwo Patologów [10, 21].

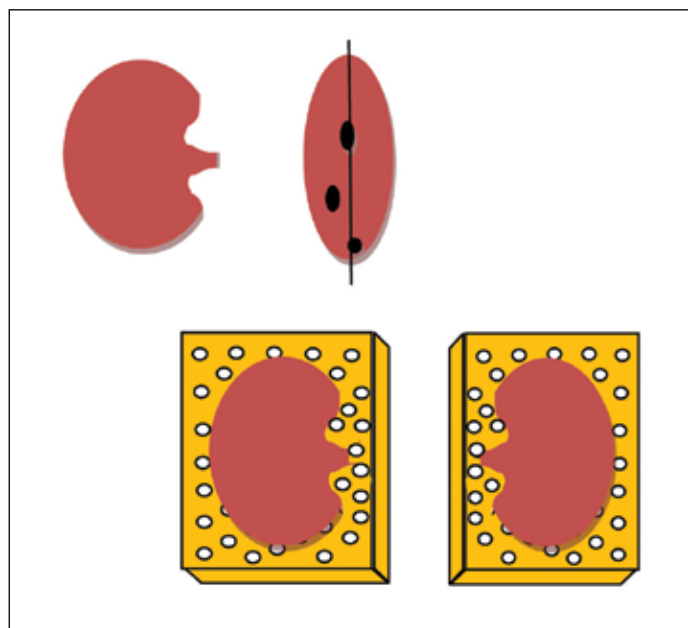
Podstawowe zalecenia wymienionych towarzystw naukowych dotyczą sposobu opracowania materiału tkankowego, metod jego badania i interpretacji klinicznej. Można je podsumować w podanych poniżej punktach.

A. Opracowanie materiału tkankowego SLN Procedura chirurgiczna

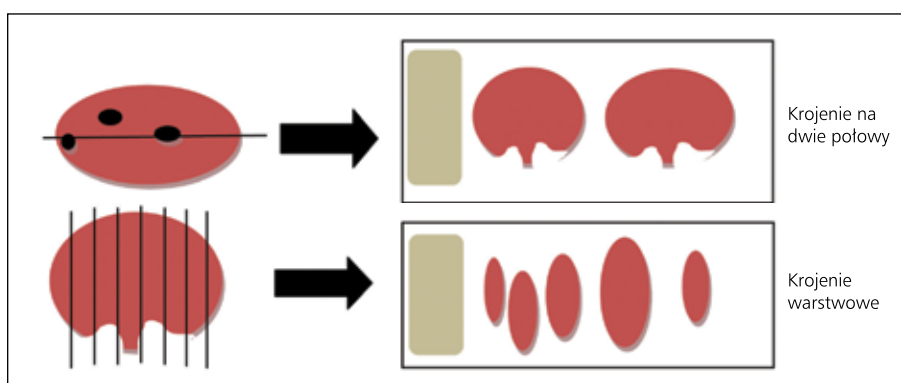
Wartownicze węzły chłonne powinny być przesłane do zakładu patomorfologii utrwalone w 10-procentowej buforowanej formalinie lub nieutrwalone i wtedy mogą być przekazywane do badania metodami specjalnymi PCR (*polymerase chain reaction*). Zaleca się oznaczenie za pomocą nici lub metalowych klipsów węzła chłonnego w miejscu gromadzenia się największej ilości znacznika. Badanie śródoperacyjne SLN nie jest wskazane w czerniaku. Procedura zamrażania skrawków tkankowych i krojenie w kriostacie mogą uszkodzić lub zniszczyć komórki nowotworu [5, 13]. Dlatego więc uważa się, iż złotym standardem w czerniaku jest badanie węzła wartowniczego utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie. Badanie cytologiczne nie jest zalecane, gdyż nie pozwala na jednoznaczne odróżnienie makrofagów wypełnionych brunatnym barwnikiem od melanocytów, jak również ocenę lokalizacji komórek czerniaka w węzle. Materiał cytologiczny nie jest przydatny do wykonania badań immunohistochemicznych potwierdzających lub wykluczających rozpoznanie przerzutu [22].

Badanie makroskopowe z pobraniem wycinków

Każdy z węzłów powinien być rozcięty wzdłuż osi długiej. Zalecana grubość przekrojów przez węzeł chłonny wynosi od 3 mm do 5 mm. Przekrój powinien zawierać przylegającą do węzła tkankę tłuszczową. Każdy z węzłów



Rycina 1. Sposób badania węzła wartowniczego według zaleceń brytyjskich (wg [23])



Rycina 2. Rekomendacje amerykańskie dotyczące wykonywania przekrojów przez wartowniczy węzeł chłonny (wg [5])

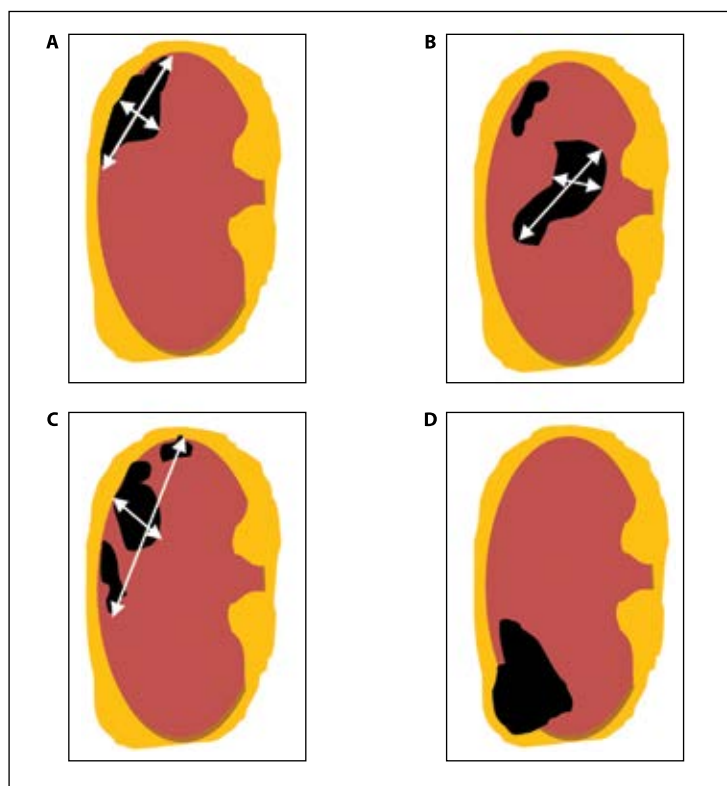
należy pobrać w całości i umieścić w oddzielnych kasetkach — nie można umieszczać dwóch lub większej liczby węzłów w jednej kasetce. Jeśli węzeł nie mieści się w jednej kasetce, należy go pobrać do kilku kasetek z opisem, w ilu kasetkach jest jeden węzeł.

Wytyczne europejskie zalecają krojenie węzła wartowniczego według pierwotnego protokołu Cochrana na dwa płyty cięciem przechodzącym przez wnękę węzła [23]. Wytyczne CAP zalecają pobranie małego węzła chłonnego o średnicy poniżej 5 mm w całości, natomiast w przypadku większych węzłów dopuszczają krojenie warstwowe, szeregowo na 2-milimetrowe plastry prostopadłe do długiej osi węzła, określane terminem *breadloafing* [7]. Rycina 1 przedstawia sposób wykonywania przekrojów przez wnękę węzła wartowniczego oraz ułożenie ich w kasetce płaszczyzną

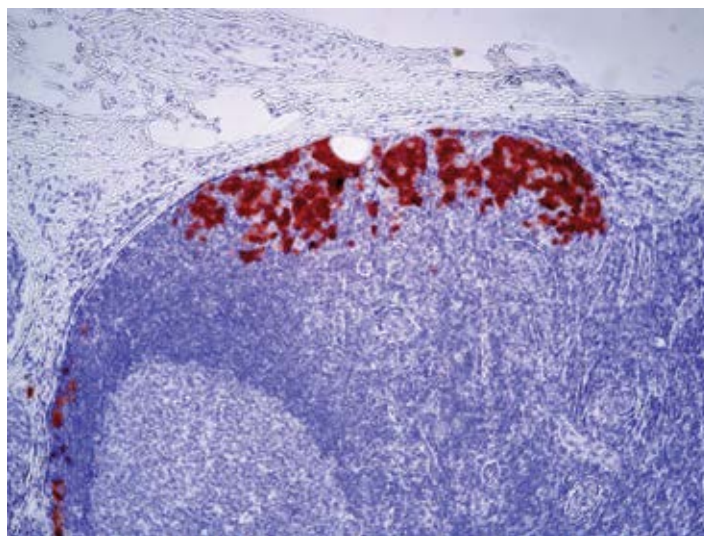
przekroju do dołu. Rycina 2 obrazuje obie metody pobierania wycinków według zaleceń CAP. Propozycja brytyjska przyjęta jako wytyczne europejskie rekomenduje skrojenie 6 par skrawków tkankowych barwionych HE w odstępach 50 μ m. Metoda ta została zaakceptowana przez EORTC.

B. Badanie mikroskopowe SLN

Badanie mikroskopowe SLN polega na stwierdzeniu obecności, wielkości i lokalizacji przerzutów w węźle chłonnym (ryc. 3). Komórki czerniaka leżące pojedynczo lub w małych gniazdach najczęściej umiejscowione są w zatokach węzłów pod torebką (58% przypadków). Rzadziej znajdowane są w mięszu węzła, we włóknistej torebce lub w tkankach okołowęzłowych (poniżej 5% przypadków). Przerzuty czerniaka wykrywane są w około 20% węzłów wartowniczych [24].



Rycina 3. Lokalizacja przerzutów czerniaka w węzle chłonny wartowniczym: A — podtorebkowa, B — mieszana, podtorebkowa i śródmiąższowa, C — wieloogniskowa, D — przechodzące do tkanek okołowężłowych, wg: Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma handling, examination, and clinical repercussion (wg [5])



Rycina 4. Lokalizacja przerzutów czerniaka w okolicy podtorebkowej. Barwienie immunohistochemiczne HMB45

W 16% przypadków można już rozpoznać je w rutynowym barwieniu hematoksyliną i eozyną, a w 4% wymagają wykrycia i potwierdzenia badaniem immunohistochemicznym [24]. Z zalecanych markerów czerniaka: S100, HMB-45 (ryc. 4), MART-1 oraz tyrozynazy należy wykonać co najmniej jeden. Nie jest zalecane przeciwciało MITF ze względu na dodatnią reakcję z makrofagami [25]. Diagnostyka różnicowa wymaga

odróżnienia melanocytów od makrofagów, komórek dendrytycznych i komórek znamieniowych leżących podtorebkowo. W przypadku czerniaka z komórek wrzecionowatych zalecany jest marker S100, ponieważ ten rzadki typ czerniaka może nie wykazywać ekspresji HMB-45 i MART-1 [10, 11, 21].

W przypadku znalezienia przerzutu/przerzutów czerniaka do węzła/węzłów wartowniczych należy:

- podać liczbę znalezionych węzłów chłonnych i liczbę węzłów z przerzutami;
- określić następujące cechy mikroskopowe przerzutów w węzle/węzłach chłonnych wartowniczych:
 - największy wymiar przerzutu/przerzutów,
 - lokalizację (podtorebkową, śródmiąższową, mieszaną lub rozległą),
 - wnikanie do tkanki tłuszczowej okołowęzłowej,
 - wnikanie do tkanki tłuszczowej, oraz
 - zajęcie naczyń.

Podsumowując, należy stwierdzić, iż wobec braku uzgodnień odnośnie badania węzła chłonnego wartowniczego niniejsze zalecenia stanowią optymalny algorytm postępowania umożliwiający zachowanie najwyższej czułości i swoistości badania.

Prof. Anna Nasierowska-Guttmejer

Zakład Patomorfologii CSK MSWiA w Warszawie
ul. Wołoska 137
02-507 Warszawa
e-mail: anna.guttmejer@gmail.com

Otrzymano i przyjęto do druku: 20 marca 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku; Cancer in Poland in 2013*. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, 2015.
2. Han D, Thomas DC, Zager JS i wsp. Clinical utilities and biological characteristics of melanoma sentinel lymph nodes. *World J Clin Oncol* 2016; 7: 174–188.
3. Nasierowska-Guttmejer A, Rutkowski P, Czerniak W. *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów*. Centrum Onkologii — Instytut, Oddział Gliwice, Polskie Towarzystwo Patologów, 2013: 19–23.
4. Rutkowski P (red.). *Złośliwe nowotwory skóry*. Gdańsk: Via Medica, 2014.
5. Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1764–1769.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i wsp. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–6206. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/SkinMelanoma_13protocol_3300.pdf.
7. Gershenwald JE, Scoyler RA, Hess KR i wsp. Melanoma of the skin. W: Amin MB, Edge SE, Greene F i wsp. (eds.). *AJCC Cancer staging manual*. Chicago: Springer, 2017: 563–585.
8. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K i wsp. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2252–2258.
9. Biernat W, Nasierowska-Guttmejer A. Diagnostyka patomorfologiczna węzła wartowniczego. W: *Węzeł chłonny wartowniczy*. Jeziorski A (red.). Gdańsk: Via Medica, 2014: 27–36.
10. Biernat W. Diagnostyka histopatologiczna węzła wartowniczego. W: *Węzeł chłonny wartowniczy w chorobach nowotworowych*. Jeziorski A, Piekarski J (red.). Warszawa: Fundacja PPCh, 2010: 23–28.
11. Batistatou A, Cook MG, Massi D i wsp. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. *Virchows Arch* 2009; 454: 505–511.
12. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016; Czerniakowski skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Oncol Clin Pract; Onkol Prakt Klin* 2015; 11: 216–227.
13. Wong SL, Balch CM, Hurdle P i wsp.; American Society of Clinical Oncology; Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2912–2918.
14. *NCCN Guidelines. Melanoma*. version 3.2016.
15. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N i wsp. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v126–132.
16. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ i wsp. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599–609.
17. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI i wsp. The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 299.
18. Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2–pT3). *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2223–2234.
19. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C i wsp. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2008; 248: 949–955.
20. Nasierowska-Guttmejer A, Rutkowski P, Czerniak W. *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów*. Centrum Onkologii, Oddział Gliwice; Polskie Towarzystwo Patologów, 2013: 19–23.
21. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1560–1567.
22. Cook MG, Di Palma S. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Clin Pathol* 2008; 61: 897–902.
23. Miglino E, Bellei B, Govoni FA i wsp. SLN melanoma micrometastasis predictivity of nodal status: a long term retrospective study. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 47.
24. Busam KJ. Microphthalmia transcription factor: expression is not restricted to melanocytes. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 140–141.
25. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/SkinMelanoma_13protocol_3300.pdf.