

Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Włodzimierz Ruka¹, Maciej Krzakowski¹, Waldemar Placek², Piotr Rutkowski^{1*},
Zbigniew I. Nowecki¹, Jacek Fijuth³, Anna Nasierowska-Guttmejer⁴, Arkadiusz Jeziorski³,
Lidia Rudnicka⁴, Paweł Murawa⁵, Janusz Słuszniak⁶, Piotr Potemski³, Renata Zaucha⁷,
Piotr J. Wysocki⁸, Wojciech Polkowski⁹, Grażyna Kamińska-Winciorek¹⁰, Stanisław Bajcar¹¹,
Wojciech Biernat⁷, Edward Towpik¹

Dla rozpoznawania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych podstawowe znaczenie ma biopsja wycinająca podejrzanych zmian barwnikowych skóry, które mogą być wczesnymi czerniakami. Wczesne rozpoznanie i chirurgiczne usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale daje szansę wyleczenia u około 90% chorych. Kolejne etapy postępowania terapeutycznego obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Leczenie chorych z przerzutami ma obecnie bardzo ograniczoną wartość. Długoletnie przeżycia dotyczą niewielu chorych (przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych, tkance podskórnej lub płucach). Nie udowodniono przewagi immunoterapii lub immunochemioterapii nad monoterapią dakarbazyną. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach klinicznych badań.

Recommendations for diagnostics and therapy of cutaneous melanoma

Excisional biopsy of suspicious melanomatous skin lesions likely to be diagnosed as early melanomas is crucial for establishing diagnosis and prognostic factors. Early diagnosis and surgical removal of cutaneous melanoma not only improves patient's prognosis, but is also associated with an approximately 90% likelihood of cure. Next steps in the therapeutical management of cutaneous melanoma following excisional biopsy are radical scar excision with adequate margins and sentinel lymph node biopsy. Radical lymph node dissection is recommended in case of regional lymph node metastases. High-risk patients should be enrolled into prospective clinical trials devoted to adjuvant therapy. The treatment of melanoma patients with distant metastases is of limited value. Long-term survival is confined to a selected group of patients (metastases to extra-regional nodes, subcutaneous tissue and lungs). The benefits of immunotherapy/immunochemotherapy, as compared to dacarbazine monotherapy, have not been proven. Patients with metastatic disease should be treated within the frame of clinical trials.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, diagnostyka, leczenie

Key words: cutaneous melanoma, diagnostics, therapy

1. Wstęp

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 4/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2200 zachorowaniom rocznie (około 1 000 u mężczyzn i około 1 200 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi 51 lat. Standaryzowane

¹ Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

² Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

³ Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁵ Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁶ Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁷ Akademia Medyczna w Gdańsku

⁸ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁹ Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁰ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹¹ Dermatomed w Rzeszowie

Tab. I. Obraz kliniczny wczesnych czerniaków – system ABCD(E) i miejscowo zaawansowanych – system Glasgow

| System ABCD | System Glasgow |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A (<i>asymmetry</i>) – <i>asymetria</i> (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanymi mianem wosp) | 1 – powiększanie 2 – zmiana kształtu |
| B (<i>borders</i>) – <i>brzegi</i> nierówne i postrzępione | 3 – zmiana koloru |
| C (<i>color</i>) – <i>kolor</i> różnorodny (od jasnobrązowego po czarny, stalowy), z nierównomiernym rozkładem barwnika, często z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym) | 4 – obecność stanu zapalnego 5 – obecność sączenia, krwawienia ze zmiany lub widoczny strup |
| D (<i>diameter</i>) – <i>wymiar</i> większy niż 5 mm lub (<i>dynamics</i>) <i>dynamika</i> zmian morfologicznych w guzie | 6 – zaburzenie czucia (np. świąd i przeczulica) 7 – wymiar >7 mm |

* Niekiedy w ramach systemu ABCD uwzględniany jest dodatkowy objaw: E (*elevation*) – wypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Należy dodać, że cienkie czerniaki (o grubości ≤ 1 mm wg Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia, w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany. Ostatnio sugeruje się, że ważniejsze od wypuklania się zmiany pierwotnej jest powiększanie się średnicy zmiany (*extension*).

współczynniki umieralności osiągają wartości 2/100 000 u mężczyzn i 1,2/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 500 i 400 zgonom z powodu czerniaka [1].

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych – *familial atypical mole syndrome* – FAMS).

Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I – biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II – biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną możliwość wyleczenia czerniaka skóry.

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie odpowiednio jedynie u około 15% i 5% chorych. Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60–90% oraz 20–70% i 5–10% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii tego nowotworu, opracowanych na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i wymagają upowszechnienia¹. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których

członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

2. Diagnostyka

2.1. Objawy kliniczne

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego (zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów lub wystąpienie swędzenia i/lub krwawienia). Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w dwóch systemach, mających ułatwić rozpoznawanie (Tab. I). Pierwszy – system ABCD(E) – powstał w USA i dotyczy przede wszystkim czerniaka wczesnego. Drugi – siedmiopunktowa skala Glasgow – jest uznawany za zestaw klinicznych objawów czerniaka rozwiniętego miejscowo.

Cienkie czerniaki (<1 mm grubości wg Breslowa), są przeważnie wykrywane przypadkowo w czasie badania lekarskiego, a bardzo rzadko przez chorego lub przez najbliższych członków rodziny.

2.2. Diagnostyka

Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry (tzn. informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze lub wystąpieniu nowych znamion) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (np. oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie czerniaków w rodzinie).

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie skóry pacjenta, które powinno być wykonywane przez każdego lekarza podczas każdej wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Zasadą badania jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu, z uwzględnieniem okolic trudno dostępnych (głowa, stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu).

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce, jest dermatoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermatoskopia. Dzięki

¹ Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 19 stycznia 2009 roku w Warszawie pod patronatem konsultantów krajowych w dziedzinach: chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i dermatologii. Przedstawione zasady reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, ale powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

dermatoskopii poprawa czułości diagnostycznej może wynieść nawet 27%. W przypadku zespołu znamion atypowych dobrą praktyką, dostępną dla wszystkich, jest gromadzenie dokumentacji fotograficznej zmian lub całej powierzchni skóry (raz w roku, w czterech projekcjach: przód, tył, bok prawy i lewy) i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych [2]. W przypadkach wątpliwych, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (na przykład przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), zalecanym badaniem jest refleksyjna laserowa skanningowa mikroskopia konfokalna skóry.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Biopsja wycinająca całej zmiany barwnikowej jest rozstrzygającą metodą w postępowaniu diagnostycznym, i jedyną, zalecaną przez onkologów leczących czerniaki i patologów je diagnozujących. Poza biopsją wycinającą (tzw. mikrostopniowanie I), żadne inne postępowanie nie daje prawidłowego rozpoznania.

Po uzyskaniu histopatologicznego rozpoznania czerniaka skóry należy wdrożyć leczenie, zgodnie z oceną stopnia zaawansowania (patrz poniżej).

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), konwencjonalną rentgenografię klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodnej i bocznej) oraz ocenę ultrasonograficzną jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bez dolegliwości lub specyficznych objawów nie są konieczne

inne badania dodatkowe (w tym – badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej). Wykonanie badania komputerowej tomografii lub pozytonowej tomografii emisyjnej obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III, aczkolwiek obie wymienione metody nie należą do standardowego postępowania.

2.3. Różnicowanie

Stany, które należy uwzględniać podczas różnicowania wczesnego i rozwiniętego czerniaka skóry przedstawia Tabela II.

2.4. Rozpoznanie histopatologiczne – biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

Biopsja wycinająca zmiany skóry podejrzaną klinicznie o czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzaną o czerniaka skóry [3].

Badanie materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej powinno obejmować przynajmniej następujące informacje, które służą planowaniu dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie):

- a) grubość zmiany w mm (skala wg Breslowa),
- b) obecność lub nieobecność owrzodzenia (określanego jako brak naskórki na powierzchni guza pierwotnego), a w przypadku obecności – największy wymiar,

Tab. II. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

| | |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wczesny czerniak skóry | <ul style="list-style-type: none"> – znamię barwnikowe/melanocytarne łagodne (<i>naevus pigmentosus</i>), znamię łączące (<i>naevus melanocyticus junctionalis, marginalis</i>), znamię złożone (<i>naevus melanocyticus compositus</i>) – znamiona atypowe – znamię błękitne (<i>naevus coeruleus</i>) – plama soczewicowata (<i>lentigo simplex</i>) – rogowacenie słoneczne barwnikowe – powierzchowny rak podstawnokomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) – znamię Spitz – pozasutkowa postać choroby Pageta – tatuaż |
| Czerniak rozwinięty (zaawansowany miejscowo) | <ul style="list-style-type: none"> – brodawka łojotokowa (<i>verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica</i>) – włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) – rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) – rak podstawnokomórkowy barwnikowy (<i>carcinoma basocellulare pigmentosum</i>) – naczynek (<i>haemangioma</i>) – wynaczynienie żyłne – ziarniak ropotwórczy, ziarniak naczyńniowy (<i>granuloma pyogenicum, teleangiectaticum</i>) – barwnikowy torbielak potowy – mięsak Kaposiego – kłębczak – inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe – grzybica paznokci – krwaki podpaznokciowy lub podrogowy |

- c) stopień nacieku warstw skóry (skala wg Clarka),
 d) podtyp histologiczny:
- czerniak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading melanoma* – SSM),
 - czerniak guzkowy (*nodular melanoma* – NM),
 - czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona, zwany czerniakiem lentiginalnym (LMN – *lentigo malignant*),
 - czerniak odsiebnych części kończyn-podpaznokciowy (*acral lentiginous melanoma* – ALM),
 - inny typ (np. desmoplastyczny),
- e) szerokość marginesu wycięcia (na boki i w głąb),
 f) obecność znamienia barwnikowego,
 g) obecność regresji (melanoza, fibroplazja),
 h) liczbę mitoz na 1 mm² (w przypadku wzrostu w fazie wertykalnej/pionowej),
 i) obecność lub brak satelitozy,
 j) obecność komponentu radialnego i wertykalnego,
 k) obecność lub brak inwazji naczyń, pni nerwowych,
 l) obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego.

Biopsja wycinająca jest stosunkowo prostym zabiegiem chirurgicznym i z reguły jest możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzonej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym, z marginesem bocznym 1–2 mm niezmięnionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchnią warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (Ryc. 1), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cięcie zgodne z liniami estetycznymi. Nigdy nie powinno się wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji kończynowej), które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

Wyniki aspiracyjnej biopsji cienko- lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (ang. *shave biopsy*) nie dostarczają wiarygodnych informacji

o zmianie pierwotnej czerniaka, zgodnie z wymogami systemu AJCC/UICC i nie powinny być stosowane.

W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą imprintu (przyciśnięcie szkiełka podstawowego do powierzchni guza i przesłanie tak pobranego materiału do badania cytologicznego).

2.5. Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

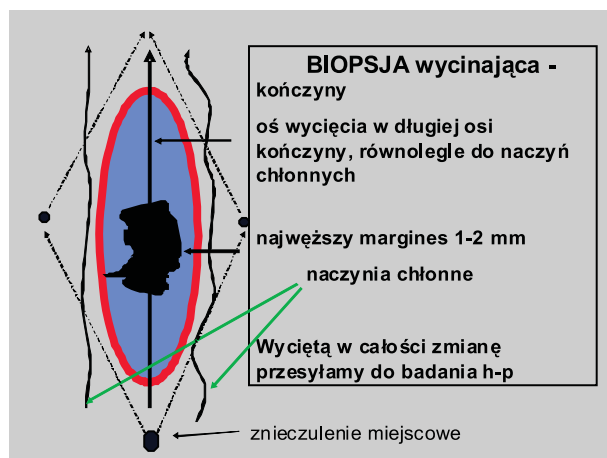
Koncepcja biopsji węzła chłonnego wartowniczego (*sentinel node biopsy*) u chorych na czerniaki spełnia w praktyce chirurgii onkologicznej 3 podstawowe założenia, jakie uprzednio przyjęto teoretycznie [2, 4, 5]:

- węzeł wartowniczy stanowi pierwsze i najczęstsze umiejscowienie pierwszego przerzutów nowotworu do regionalnego sływu,
- u chorych na czerniaki skóry chłonka z określonego obszaru skóry kieruje się do różnych, ale ściśle określonych węzłów chłonnych w regionalnym sływie,
- przerzuty do węzłów chłonnych regionalnego sływu poprzedzają rozsiew ogólnoustrojowy u większości (>70%) chorych na czerniaki skóry.

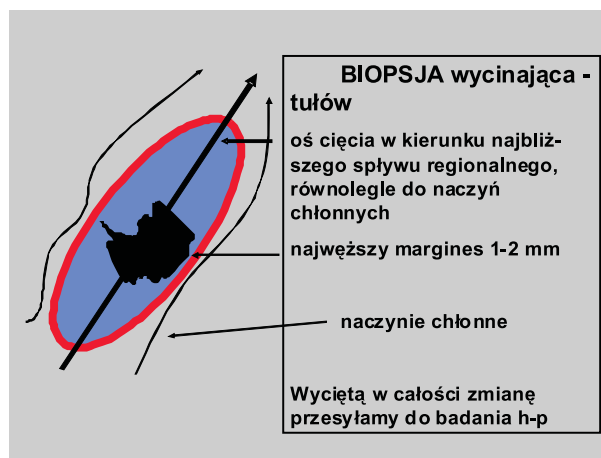
Do biopsji węzła wartowniczego kwalifikują się chorzy:

- 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,
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych,
- bez przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na



Ryc. 1a



Ryc. 1b

Ryc. 1a-b (opr. W. Ruka). Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzonej zmiany barwnikowej prowadzone jest równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych i w większości przypadków pozwala na pierwotne zszycie rany

czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscintygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscintygrafii, połączonej z wybarwieniem. Biopsje węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Biopsja węzła wartowniczego jest diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” z uwagi na niewielką częstość powikłań pooperacyjnych, wczesnych i późnych.

Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne. Z węzłów zawierających depozyty przerzutowe, widziane makroskopowo, wystarczające jest pobranie jednego wycinka, podczas gdy w pozostałych przypadkach, jeśli jest to możliwe, należy wykonać seryjne skrawki węzła co 3–4 mm. Raport patologiczny opisujący ten materiał powinien zawierać liczbę znalezionych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zawierających przerzuty, wielkość i lokalizację największego ogniska przerzutowego, obecność (lub brak) szerzenia się poza torebkę węzła oraz zajęcie naczyń. Badanie immunohistochemiczne, uwidaczniające obecność drobnych skupień komórek nowotworu, wykonuje się opcjonalnie z wykorzystaniem swoistych markerów (np. HMB45, Melan-A).

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania MSLT I 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 [4-8]. Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych, należy wykonać radykalną limfadenektomię, gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze – *non-sentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20-30% chorych.

Obecnie trwa badanie kliniczne nad możliwością ograniczenia wykonywania uzupełniającej limfadenektomii u części chorych (submikroprzerzuty w węzle wartowniczym o średnicy <0,1 mm lub w położeniu podtorebkowym o średnicy do 0,4 mm) bez jednocześnie negatywnego wpływu na nawroty czerniaka [9].

3. Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Identyfikacja klinicznych i patologicznych cech rokowniczych ma na celu zrozumienie biologii nowotworu oraz ułatwienie zaplanowania właściwego leczenia dla indywidualnego chorego, z uwzględnieniem ryzyka nawrotu choroby i prawdopodobieństwa przeżycia po leczeniu.

3.1. Czynniki rokownicze

3.1.1. Pierwotne ognisko czerniaka

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów są grubość (według Breslowa) i obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. Poziom nacieku warstw skóry według Clarka ma tylko dodatkową wartość rokowniczą u chorych na czerniaki o grubości ≤ 1 mm (pT1). Czynniki te znalazły zastosowanie w definiowaniu systemu TNM (Tab. III). Obecnie rozważa się również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby mitoz w przypadku „cienkich” czerniaków [10, 11].

3.1.2. Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie u chorych na czerniaki skóry. W przypadku obecności przerzutów najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest rodzaj przerzutu – lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych), w porównaniu z makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Wyniki badań wskazują, że dodatkowym istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie chorych w grupie z przerzutami do węzłów chłonnych jest obecność naciekania poza torebkę węzła chłonnego przez komórki czerniaka.

3.1.3. Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

3.2. Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obowiązujący obecnie system klasyfikacji klinicznego i patologicznego zaawansowania czerniaka skóry według TNM pochodzi z rewizji przedstawionej w 2002 roku i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) na podstawie wieloczynnikowej analizy danych dotyczących ponad 17 000 chorych (Tab. III) [12].

4. Zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu wycinającej biopsji podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka

skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych, za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. W chwili obecnej leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym nie jest zalecane i powinno być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych, zaś u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane [2, 3, 11].

4.1. Leczenie chirurgiczne

4.1.1. Ognisko pierwotne

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej.

W oparciu o wyniki 6 wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek [13-22]. Zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* – margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm – margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm – margines 2 cm (Tab. IV). Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≤ 2 mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosujemy w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaźnokciowej czerniaków należy wykonać amputację paliczka palca.

Tab. III. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/UICC z 2002 r.

A. Kategorie systemu TNM

| Cecha T | Grubość nacieku | (Mikro-)owrzodzenie |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pTis (<i>in situ</i>) | | |
| T1 | $\leq 1,0$ mm | a: bez owrzodzenia + Clark II/III b: z owrzodzeniem lub Clark IV/V |
| T2 | 1,01 – 2,00 mm | a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem |
| T3 | 2,01 – 4,0 mm | a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem |
| T4 | $> 4,0$ mm | a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem |
| Cecha N | | |
| | Liczba węzłów chłonnych z przerzutami | Typ przerzutu |
| N1 | 1 węzeł chłonny | a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut** |
| N2 | 2 – 3 węzły chłonne | a: mikroprzerzut b: makroprzerzut c: przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych |
| N3 | 4 lub więcej węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in-transit</i> /zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych | |
| Cecha M | | |
| | Umiejscowienie przerzutów | Poziom LDH w surowicy |
| M1a | skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem | prawidłowy |
| M1b | płuca | prawidłowy |
| M1c | inne niż ww. narządy trzewne każde umiejscowienie | prawidłowy podwyższony |

Definicje:

* Mikroprzerzut w węzle chłonnym – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie, po wykonanej biopsji węzła wartowniczego lub po elektywnej limfadenektomii

** Makroprzerzut w węzle chłonnym – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie, po terapeutycznej limfadenektomii

Satelitoza – nacieki nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowe) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry

In-transit – przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki

c.d. Tab. III. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/UICC z 2002 r.

B. Kategorie stopni zaawansowania

| | Stopnie kliniczne* | | | Stopnie patologiczne** | | | |
|-------------|--------------------|---------|----------|------------------------|---------|----------|----|
| | T | N | M | T | N | M | |
| 0 | Tis | N0 | M0 | Tis | N0 | M0 | |
| IA | T1a | N0 | M0 | T1a | N0 | M0 | |
| IB | T1b | N0 | M0 | T1b | N0 | M0 | |
| | T2a | N0 | M0 | T2a | N0 | M0 | |
| IIA | T2b | N0 | M0 | T2b | N0 | M0 | |
| | T3a | N0 | M0 | T3a | N0 | M0 | |
| IIB | T3b | N0 | M0 | T3b | N0 | M0 | |
| | T4a | N0 | M0 | T4a | N0 | M0 | |
| IIC | T4b | N0 | M0 | T4b | N0 | M0 | |
| III† | Každy T | N1 | M0 | IIIA | T1-4a | N1a | M0 |
| | | N2 | | | T1-4a | N2a | M0 |
| IIIB | Každy T | Každy N | Každy M1 | IIIB | T1-4b | N1a | M0 |
| | | | | | T1-4b | N2a | M0 |
| | | | | | T1-4a | N1b | M0 |
| | | | | | T1-4a | N2b | M0 |
| | | | | | T1-4a,b | N2c | M0 |
| IIIC | Každy T | Každy N | Každy M1 | IIIC | T1-4b | N1b | M0 |
| | | | | | T1-4b | N2b | M0 |
| | | | | | Každy T | N3 | M0 |
| IV | Každy T | Každy N | Každy M1 | Každy T | Každy N | Každy M1 | |

* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Dlatego z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych

** Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego sływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego sływu)

† W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

Tab. IV. Podsumowanie zaleceń NCCN (National Comprehensive Cancer Network) v.2.2009 i EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) odnośnie ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości wg Breslowa

| Grubość czerniaka (Breslow) | Zalecany margines kliniczny |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <i>in situ</i> | 0,5 cm |
| ≤2,0 mm | 1 cm |
| >2,0 mm | 2 cm |

4.1.2. Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie – 13–69%). Perspektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych cech przerzutów czerniaka

w węzłach chłonnych. Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaki skóry wykonuje się tylko w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodjęrzanych klinicznie sływów chłonnych (mikrostopniowanie II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach – biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych.

4.1.2.1. Limfadenektomia terapeutyczna

Kwalifikując chorych do limfadenektomii należy oprzeć się na badaniu klinicznym, badaniach laboratoryjnych (w tym – ocena LDH w surowicy), konwencjonalnej rentgenografii klatki piersiowej i ultrasonografii jamy brzusznej. Tylko w przypadku wątpliwości należy kwalifikować chorych do dokładnych badań tomografii komputerowej (zwłaszcza miednicy, przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych biodrowych lub zaślonowych) i rezonansu magnetycznego. Badanie obrazowe w celu wykluczenia

przerzutów do mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- a) w spływie pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne, zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z powięziami je otaczającymi: piętro dolne – węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe – węzły środkowe pachy, piętro górne – węzły żyły pachowej i podobojczykowej);
- b) w spływie pachwinowym należy usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym, wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych oraz węzły chłonne dołu zaślonoowego;
- c) w spływie szyjnym można wykonać operacje zmodyfikowane, spełniające postulat maksymalnej doszczętności zabiegu, przy czym z reguły usuwa się struktury szyi zawierające węzły chłonne powierzchowne (przednie i tylne) oraz głębokie w jednym bloku, ograniczonym od tyłu powięzią głęboką szyi, od przodu szerokim mięśniem szyi.

4.1.2.4. Wznowa miejscowa i przerzuty *in-transit*

Terminy satelitoza (mikro- i makroskopowa), wznowa miejscowa oraz przerzuty *in-transit* stanowią pewną ciągłość i przedstawiają różne obrazy tego samego zjawiska patologicznego. Z reguły stan określany mianem wznowy miejscowej (często nawet po bardzo szerokim wycięciu ogniska pierwotnego) reprezentuje rozprzestrzenianie się czerniaków drogą otaczających naczyń chłonnych, czyli mikrosatelity stają się makrosatelitami, a następnie mogą przechodzić w przerzuty *in-transit*. Z tego względu, w większości opracowań wymienione formy nawrotu czerniaka skóry analizowane są razem i wykazują podobne rokowanie (10-letnie przeżycie – 20–30%). Podstawową metodą miejscowego leczenia wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne [23, 24]. Radykalne wycięcie oznacza usunięcie guza z marginesem 1–2 cm (na boki) niezmięconej nowotworowo skóry wraz z powięzią i z ewentualnym pokryciem wolnym przeszczepem skórno-naskórkowym. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (<10), z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Należy rozważyć zasadność wykonania kolejnego wycięcia miejscowego w przypadku pojawienia się następnej kaskady wysiewu *in-transit* po wcześniejszym i niedawnym (tzn. przed miesiącem) wycięciu zmian. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. Do rozważenia pozostaje wówczas zastosowanie lokoregionalnej chemioterapii. Leczenie takie obejmuje procedury chirurgiczne, polegające na dostarczeniu leków cytotoksycznych lub biologicznie czynnych, w wysokich dawkach, do obszaru objętego zmianami patologicznymi (najczęściej przerzuty *in-transit* w obrębie kończyny). Stosowane są 3 metody leczenia lokoregionalnego:

- izolowana perfuzja pozaustrojowa,
- izolowana infuzja dotętnicza,
- powtarzane kończynowe infuzje dotętnicze.

4.2. Leczenie uzupełniające

Obecnie nie ma naukowych dowodów, uzasadniających stosowanie leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych [25].

Jedynie interferon α -2b w wysokich dawkach na podstawie pozytywnego wyniku 1 [26] z 3 [26-28] badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – ECOG 1684 – został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III, a interferon α -2b w niskich dawkach został zarejestrowany dla chorych w II stopniu w Europie (dawkowanie niezarejestrowane w USA). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat) [26]. Łączna analiza wyników badań ECOG (1684, 1690 i 1694) wykazała, że interferon α -2b poprawia znamienne jedynie czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego [29]. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu, zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane. Najbardziej właściwym podejściem wydaje się stosowanie interferonu α -2b (samodzielnie lub łącznie z innymi metodami) w ramach badań klinicznych, mających ustalić optymalne wskazania i rodzaj uzupełniającego leczenia pooperacyjnego [30, 31].

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii – schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję w zależności od lokalizacji. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych lub lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM). Po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: nacieki pozatętniczy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych, średnica przerzutu >3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi, nawrót po resekcji [32].

4.3. Leczenie chorych w stopniu uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są niezadowolające – mediana przeżycia wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych.

Czynnikami o znamionym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych (lepiej rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość wycięcia. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych [33].

U chorych na uogólnionego czerniaka bez klinicznych objawów, którzy nie kwalifikują się do udziału w badaniach klinicznych, można rozważyć odroczenie chemioterapii paliatywnej. Zastosowanie chemioterapii może być we wspomnianej sytuacji uzasadnione wystąpieniem dolegliwości lub/i objawów (w tym, wyniki biochemicznych badań czynnościowych). Z uwagi na nieudowodniony wpływ standardowej chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych, wspomniane postępowanie umożliwia wybranie optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia.

Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym lekiem do leczenia uogólnionego czerniaka, przy czym skuteczność leku jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące) [34]. Jedynym schematem stosowania dakarbazyny, opartym na wskazaniach rejestracyjnych, jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² (możliwość 1-dniowego stosowania leku w odpowiednio wyższej dawce nie została formalnie zatwierdzona, aczkolwiek jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce). W badaniu III fazy podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu temozolomidu [35]. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia i lek ten nie jest dotychczas zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka [36]. Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfemem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych [37].

Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem α -2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone [38].

Próby stosowania biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferonem α -2b) przyniosły sprzeczne wyniki. Największe badanie (ECOG 3695) wykazało wyższe odsetki odpowiedzi w porównaniu do chemioterapii, ale czas całkowitego przeżycia i wskaźniki jakości życia nie uległy poprawie [39]. Brak korzyści w następstwie stosowania biochemioterapii w porównaniu do chemioterapii potwierdziła meta-analiza 18 badań

z losowym doбором chorych [40]. Swoista, aktywna immunoterapia z zastosowaniem przeciwnowotworowych szczepionek okazała się nieskuteczna zarówno w leczeniu paliatywnym, jak również uzupełniającym. Postępowaniem o charakterze eksperymentalnym jest również hamowanie ogólnoustrojowych mechanizmów immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Obie wymienione metody mogą być stosowane wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

W świetle obecnego stanu wiedzy (ograniczona wartość chemioterapii lub biochemioterapii pierwszej linii oraz nieskuteczność leczenia drugiej linii) właściwe jest stosowanie paliatywnego leczenia chorych na uogólnionego czerniaka w ramach klinicznych badań [33, 37]. W postępowaniu paliatywnym wskazana jest również radioterapia, co dotyczy chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz tkankach miękkich (owrzodzenia, ból) i kościach (ból).

5. Obserwacja po leczeniu

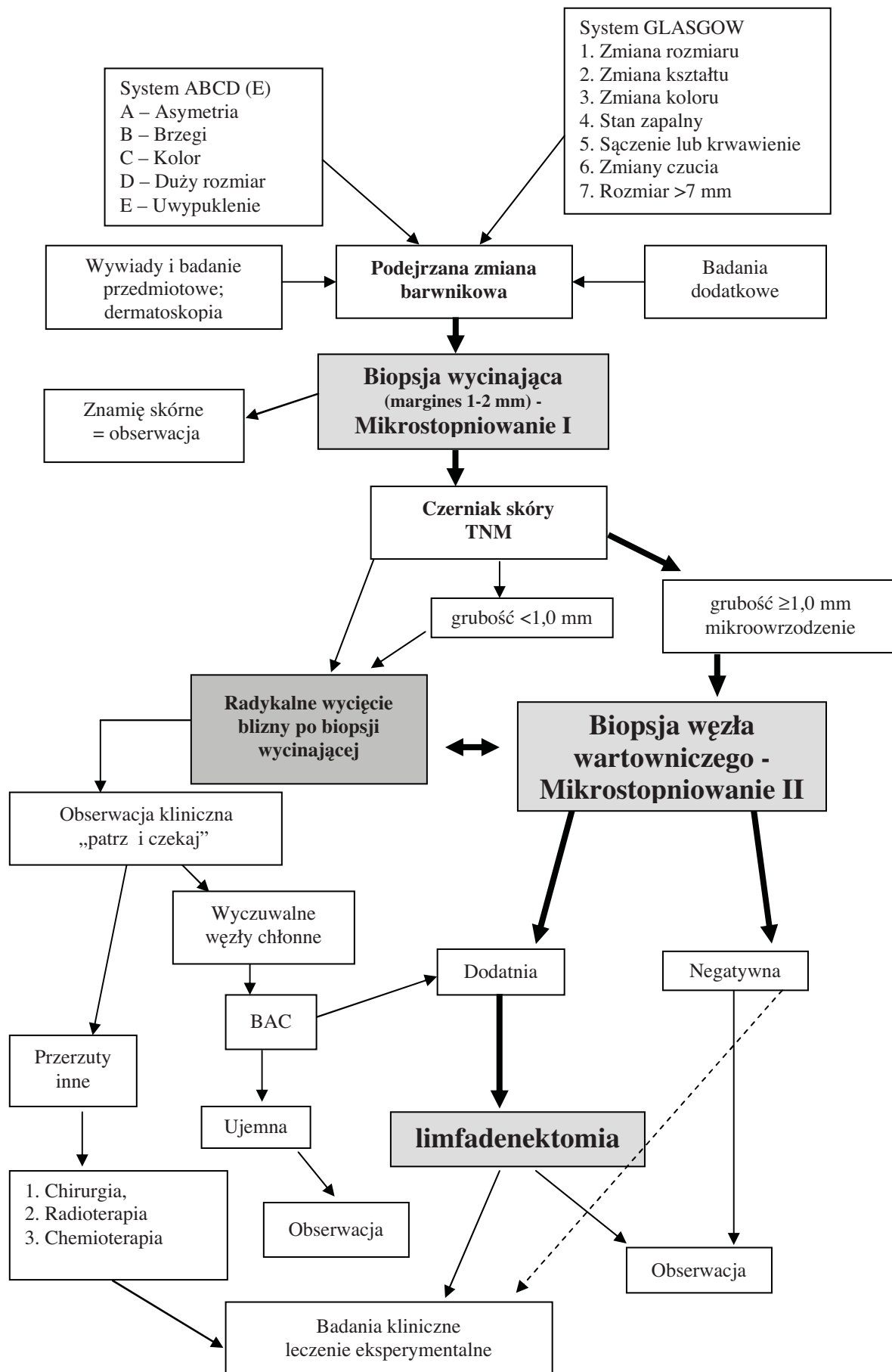
Nie ma opracowanych standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu czerniaka skóry – częstotliwość i rodzaj badań oraz długość obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby, przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia.

Rutynowo w ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–4 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 3 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu. Podstawą obserwacji po leczeniu jest ocena blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Szczególnej staranności wymaga ocena regionalnego spływu chłonnego (ewentualny rozsiew *in-transit*). Do oceny regionalnych węzłów chłonnych – oprócz palpacji – można stosować badanie ultrasonograficzne. Badanie kliniczne można uzupełnić wykonaniem konwencjonalnej rentgenografii klatki piersiowej i ultrasonografii jamy brzusznej. Badania krwi – z wyjątkiem oznaczenia aktywności LDH – nie są zalecane. Badania obrazowe (np. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) wykonuje się jedynie w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów.

Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry chorego (w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka).

6. Podsumowanie

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla postawienia rozpoznania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Istnieje powszechne przekonanie, że wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale daje szansę wyleczenia u blisko 90% chorych. Zmiany barwnikowe



Ryc. 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry

o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi zwykle mogą być usunięte ambulatoryjnie w ramach wycięcia mieszczącego się w definicji biopsji wycinającej. Kolejne etapy postępowania obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na Rycinie 2.

Leczenie chorych z przerzutami ma obecnie bardzo ograniczoną wartość. Długoletnie przeżycia dotyczą nielicznej grupy chorych (przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych, tkance podskórnej lub płucach). Nie udowodniono przewagi immunoterapii lub immunochemioterapii nad monoterapią dakarbazyną. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach klinicznych badań.

Doc. dr hab. med. Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: rutkowski@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut; 2007.
- Ruka W, Nowecki Z, Rutkowski P (red). *Czerniaki skóry u dorosłych*. Warszawa: Medipage; 2005.
- Dummer R, Hauschild A, Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 86-8.
- Morton DL, Thompson JF, Ochran AJ i wsp. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *NEJM* 2006; 355: 1307-1317.
- Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 melanoma patients – one institution experience. *Melanoma Res* 2003; 13: 35-43.
- Muller MG, Stenius, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES i wsp. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001; 91: 2401-8.
- 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: 2223-34.
- Doubrovsky A, de Wilt JHW, Scolyer RA i wsp. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 829-36.
- van Akkooi ACJ, 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* 2008; 248: 949-55.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE i wsp. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
- Slingluff CL Jr, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. W: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Wyd. 8. Lippincott, Williams & Wilkins 2008.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ i wsp. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
- Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 272-5.
- Balch CM, Soong SJ, Smith T i wsp. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 101-8.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP i wsp. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial [see comments]. *Ann Surg* 1993; 218: 262-7; discussion 267-9.
- Banzet P, Thomas A, Vuillemin E i wsp. Wide versus narrow surgical excision in thin (<2 mm) stage I primary cutaneous malignant melanoma: long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1993; 12: 387.
- Khayat D, Rixe O, Martin G i wsp. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97: 1941-6.
- Ringborg U, Andersson R, Eldh J i wsp. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996; 77: 1809-14.
- Ringborg U, Brahme EM, Drewecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. World Congress on Melanoma, Vancouver, BC, Canada, September 6-10, 2005.
- Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J i wsp. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm [published erratum appears in *N Engl J Med* 1991 Jul 25; 325 (4) 292]. *N Engl J Med* 1988; 318: 1159-62.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, AHern R i wsp. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757-66.
- Cohn-Cedermarck G, Rutqvist LE, Andersson R i wsp. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495-501.
- Karakousis CP, Balch CM, Urist MM i wsp. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 446-52.
- Koops HS, Vaglini M, Suci S i wsp. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European organization for research and treatment of cancer malignant melanoma cooperative group protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2906-12.
- Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol* 2007; 34: 509-15.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS i wsp. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK i wsp. High and low-dose interferon alpha-2b in high risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E1690. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA i wsp. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S0512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370-80.
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J i wsp. A pooled analysis of Eastern Cooperative Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon in melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 10: 1670-7.
- Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W i wsp. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1186-96.
- Verma S, Quirt I, McCready D i wsp. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106: 1431-42.
- Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and Indications. *Oncology* 2004; 18: 99-107
- Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 185-93.

34. Serrone L, Zeuli M, Segal FM i wsp. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21-34.
35. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N i wsp. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-66.
36. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN i wsp. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006; 106: 375-82.
37. Eigentler TK, Carli UM, Radny P i wsp. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4: 748-59.
38. Smith FO, Downey SG, Klapper JA i wsp. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5610-18.
39. Atkins MB, Hsu J, Lee S i wsp. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5748-54.
40. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P i wsp. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5426-34.

Otrzymano i przyjęto do druku 4 lutego 2009 r.