

Włodzimierz Ruka¹, Maciej Krzakowski¹, Waldemar Placek², Piotr Rutkowski¹,
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

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

²Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

³Regionalny Ośrodek Onkologiczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁵Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁶Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁷Akademia Medyczna w Gdańsku

⁸Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁹Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁰Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹¹Dermatomed w Rzeszowie

Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines

Adres do korespondencji:

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: rutkowskip@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

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 z zastosowaniem daktarbazyny. U chorych w stadium uogólnienia najwłaściwsze jest stosowanie leczenia w ramach klinicznych badań.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Excisional biopsy of suspicious melanomatous skin lesions likely to be diagnosed as early melanomas is crucial in establishing diagnosis and prognostic factors. Early diagnosis and surgical removal of cutaneous melanoma not only improves patients' prognosis, but it is also associated with 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 on adjuvant therapy. The treatment of melanoma patients with distant metastases is

Onkologia w Praktyce Klinicznej

2009, tom 5, nr 1, 20–32

Copyright © 2009 Via Medica

ISSN 1734-3542

www.opk.viamedica.pl

of limited value. Long-term survival is confined to selected group of patients (metastases to extra-regional nodes, subcutaneous tissue and lungs). The benefits of immunotherapy/immunotherapy as compared to dacarbazine monotherapy have not been proven. Patients with metastatic disease should be treated within the frame of clinical trials.

Key words: cutaneous melanoma, diagnostics, therapy

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 20–32

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 1000 u mężczyzn i około 1200 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 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 naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łożka opalające, solaria) promieniowania ultrafioletowego, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych — FAMS, *familial atypical mole syndrome*).

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 jedynie u odpowiednio 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 opracowane na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i wymagają upowszechnienia. Podstawową i obowiązującą

zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

Diagnostyka

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 niekiedy grupuje się w dwóch systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. 1). Pierwszy — system ABCD(E) — powstał w Stanach Zjednoczonych i dotyczy przede wszystkim czerniaka wczesnego. Drugi — 7-punktową skalę Glasgow — uznaje się 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.

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 powinien wykonywać każdy lekarz 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 epilumi-

Tabela 1. Obraz kliniczny czerniaków wczesnych — system ABCD(E) i miejscowo zaawansowanych — system Glasgow
Table 1. Clinical symptoms of early melanomas — the ABCD(E) scale and locally advanced melanomas — the Glasgow scale

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

*Niekiedy w ramach systemu ABCD uwzględnia się dodatkowy objaw: E (*elevation*) — uwypuklenie 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 uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy zmiany (*extension*)

nescencyjna) lub wideodermatoskopia. Dzięki 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 skaningowa 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 umożliwi prawidłowego rozpoznania.

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

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym obejmują: podstawowe badania krwi, takie jak morfologię, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), konwencjonalną rentgenografię klatki piersiowej (w projekcji tyłno-przedniej i bocznej) oraz ocenę ul-

trasonograficzną 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 można rozważać u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III, aczkolwiek obie wymienione metody nie należą do standardowego postępowania.

Różnicowanie

Stany, które należy uwzględniać podczas różnicowania wczesnego i rozwiniętego czerniaka skóry, przedstawiono w tabeli 2.

Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

Biopsja wycinająca zmiany skóry, w przypadku której istnieje kliniczne podejrzenie 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, w przypadku których nie istnieje podejrzenie czerniaka skóry [3].

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

Tabela 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Table 2. Clinical differential diagnosis of cutaneous melanoma

Wczesny czerniak skóry

Znamię barwnikowe/melanocytarne łagodne (*naevus pigmentosus*), znamię łączące (*naevus melanocyticus junctionalis, marginalis*), znamię złożone (*naevus melanocyticus compositus*)

Znamiona atypowe

Znamię błękitne (*naevus coeruleus*)

Plama soczewicowata (*lentigo simplex*)

Rogowacenie słoneczne barwnikowe

Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (*carcinoma basocellulare superficiale*)

Znamię Spitz

Pozasutkowa postać choroby Pageta

Tatuaż

Czerniak rozwinięty (zaawansowany miejscowo)

Brodawka łojotokowa (*verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica*)

Włókniak twardy skóry (*dermatofibroma*)

Rogowiak kolczystokomórkowy (*keratoacanthoma*)

Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (*carcinoma basocellulare pigmentosum*)

Naczyniak (*haemangioma*)

Wynaczynienie żyłne

Ziarniniak ropotwórczy (*granuloma pyogenicum*), ziarniniak naczyniowy (*telean giectaticum*)

Barwnikowy torbielak potowy

Mięsak Kaposiego

Kłębczak

Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe

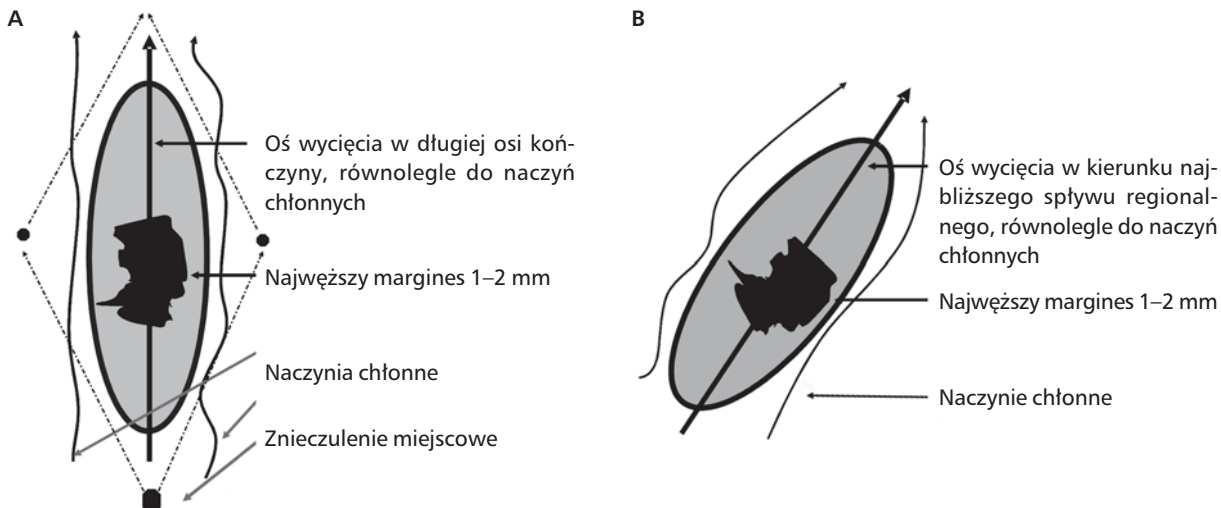
Grzybica paznokci

Krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

- grubość zmiany w mm (skala wg Breslowa);
- obecność lub brak owrzodzenia (określanego jako brak naskórka na powierzchni guza pierwotnego), a w przypadku obecności — największy wymiar;
- stopień nacieku warstw skóry (skala wg Clarka);
- podtyp histologiczny:
 - a) czerniak szerzący się powierzchownie (SSM, *superficial spreading melanoma*),
 - b) czerniak guzkowy (NM, *nodular melanoma*),
 - c) czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona zwany czerniakiem lentiginialnym (LMN, *lentigo malignant melanoma*),
 - d) czerniak odsiebnych części kończyn — podpaznokciowy (ALM, *acral lentiginous melanoma*),
 - e) inny typ (np. desmoplastyczny);
- szerokość marginesu wycięcia (na boki i w głąb);
- obecność znamienia barwnikowego;
- obecność regresji (melanoza, fibroplazja);
- liczbę mitoz na 1 mm² (w przypadku wzrostu w fazie wertykalnej/pionowej);
- obecność lub brak satelity;

- obecność komponentu radialnego i wertykalnego;
- obecność lub brak inwazji naczyń, pni nerwowych;
- obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego.

Biopsja wycinająca jest stosunkowo prostym zabiegiem chirurgicznym i zwykle możliwe jest jej wykonanie 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 powierzchną 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 zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie powinno się wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji kończynowej), które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo złe efekt, a ze względów onkologicznych są błędem. Wyniki aspiracyjnej biopsji cienko- lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (*shave biopsy*) nie dostarczają wiarygodnych informacji



Rycina 1A. Biopsja wycinająca — kończyny. B. Biopsja wycinająca — tułów. Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzanej zmiany barwnikowej prowadzone jest równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych i w większości przypadków pozwala na pierwotne zszycie rany. Wyciętą w całości zmianę przekazuje się do badania histopatologicznego. Opracowanie własne: W. Ruka

Figure 1A. Excisional biopsy — limbs. B. Excisional biopsy — trunk. The correct cut's axis at excisional biopsy. A spindle-shaped excision of the suspicious lesion in parallel to the lymphatic vessels and in majority enables direct suture. Completely resected suspicious lesion has to be histopathologically examined. Own materials: W. Ruka

o zmianie pierwotnej czerniaka zgodnie z wymogami systemu *American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC)* i nie powinno się ich stosować.

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

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 kwalifikuje się chorych:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym w badaniu 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, *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 wykonania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję 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” ze względu na niewielką częstość powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych.

Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne. Z węzłów zawierających depozyty przerzutowe widoczne 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 *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I (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].

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Celem identyfikacji klinicznych i patologicznych cech rokowniczych jest zrozumienie biologii nowotworu oraz ułatwienie zaplanowania właściwego leczenia dla indywidualnego chorego z uwzględnieniem ryzyka nawrotu choroby i prawdopodobieństwa przeżycia po leczeniu.

Czynniki rokownicze

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. 3 i 4). Obecnie rozważa się również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby mitoz w przypadku cienkich czerniaków [10, 11].

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 — u chorych z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) rokowanie jest lepsze niż u chorych 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.

Przerzuty w narządach odległych

(IV stopień zaawansowania klinicznego)

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

Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM pochodzi z rewizji przedstawionej w 2002 roku i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* na podstawie analizy wieloczynnikowej danych ponad 17 000 chorych (tab. 3) [12].

Zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne u chorych na czerniaki jest postępowaniem z wyboru. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikową 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 re-

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2002 roku — kategorie systemu TNM

Table 3. Staging system for cutaneous melanoma of the AJCC/UICC of 2002 — TNM staging

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie
pTis (<i>in situ</i>)		
T1	≤ 1,0	a: bez owrzodzenia + Clark II/III b: z owrzodzeniem lub Clark IV/V
T2	1,01–2,00	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T3	2,01–4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0	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	Stężenie LDH w surowicy
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	Prawidłowe
M1b	Płuca	Prawidłowe
M1c	Inne niż wymienione narządy trzewne Każde umiejscowienie	Prawidłowe Podwyższone

*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 — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) 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 chłonnego

gionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie nie zaleca się leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym i powinno się je stosować jedynie w ramach badań klinicznych, zaś u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane [2, 3, 11].

Leczenie chirurgiczne

Ognisko pierwotne

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

Na podstawie wyników sześciu 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]. Zaleca się 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. 5). Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia wskaźnika przeżytych odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≤ 2 mm należy usunąć bez powięzi

Tabela 4. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2002 roku — kategorie stopni zaawansowania

Table 4. Staging system for cutaneous melanoma of the AJCC/UICC of 2002 — staging system categories

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			
		N2				
		N3				
			IIIA	T1–4a	N1a	M0
				T1–4a	N2a	M0
			IIIB	T1–4b	N1a	M0
				T1–4b	N2a	M0
				T1–4a	N1b	M0
				T1–4a	N2b	M0
				T1–4a,b	N2c	M0
			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 można je zastosować 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 spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu); †W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

Tabela 5. Podsumowanie zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2.2009* i *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* odnośnie ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości wg Breslowa

Table 5. Recommendations of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2.2009 and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) referring to the final margin of the radical excision of primary cutaneous melanoma according to Breslow thickness

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

powierzchnowej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brakuje powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację paliczka palca.

Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie — 13–69%). Prospektywne 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 niepodejrzanych klinicznie spływów chłonnych (mikrostopniowane II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego za pomocą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach — biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych.

Limfadenektomia terapeutyczna

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy uwzględnić wyniki badania klinicznego, badań laboratoryjnych (w tym ocena stężenia 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 zasłonowych) i rezonansu magnetycznego. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów do mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w przypadku czerniaków skóry jest następujący:

- 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);
- 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 zasłonowego;
- w spływie szyjnym można wykonać operacje zmodyfikowane spełniające postulat maksymalnej do-

szętności zabiegu, przy czym zwykle usuwa się struktury szyi zawierające węzły chłonne powierzchowne (przednie i tylne) oraz głębokie w jednym bloku, ograniczonym od tyłu powięzią głęboką szyi, od przodu mięśniem szerokim szyi.

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. Zwykle 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 leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne [23, 24]. Radykalne wycięcie oznacza usunięcie guza z marginesem 1–2 cm (na boki) niezmienionej 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.

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].

W Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej zarejestrowano jedynie interferon α -2b w wysokich dawkach — na podstawie pozytywnego wyniku 1 [26] spośród 3 [26–28] badań *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (ECOG 1684) — w terapii chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III. W Europie zarejestrowano także interferon α -2b w niskich dawkach w leczeniu chorych w II stopniu (dawkowanie niezarejestrowane w Stanach Zjednoczonych). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, którego nie potwierdzono 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]. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane. Najwłaściwszym podejściem wydaje się stosowanie interferonu α -2b (samodzielnie lub łącznie z innymi metodami) w ramach badań klinicznych, których celem jest ustalenie optymalnych wskazań i rodzaju 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 czy lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM); zaś po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatorebkowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych, średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi, nawrót po resekcji [32].

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.

Czynniki 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 (lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość wycięcia. W przypadku zmian niemoż-

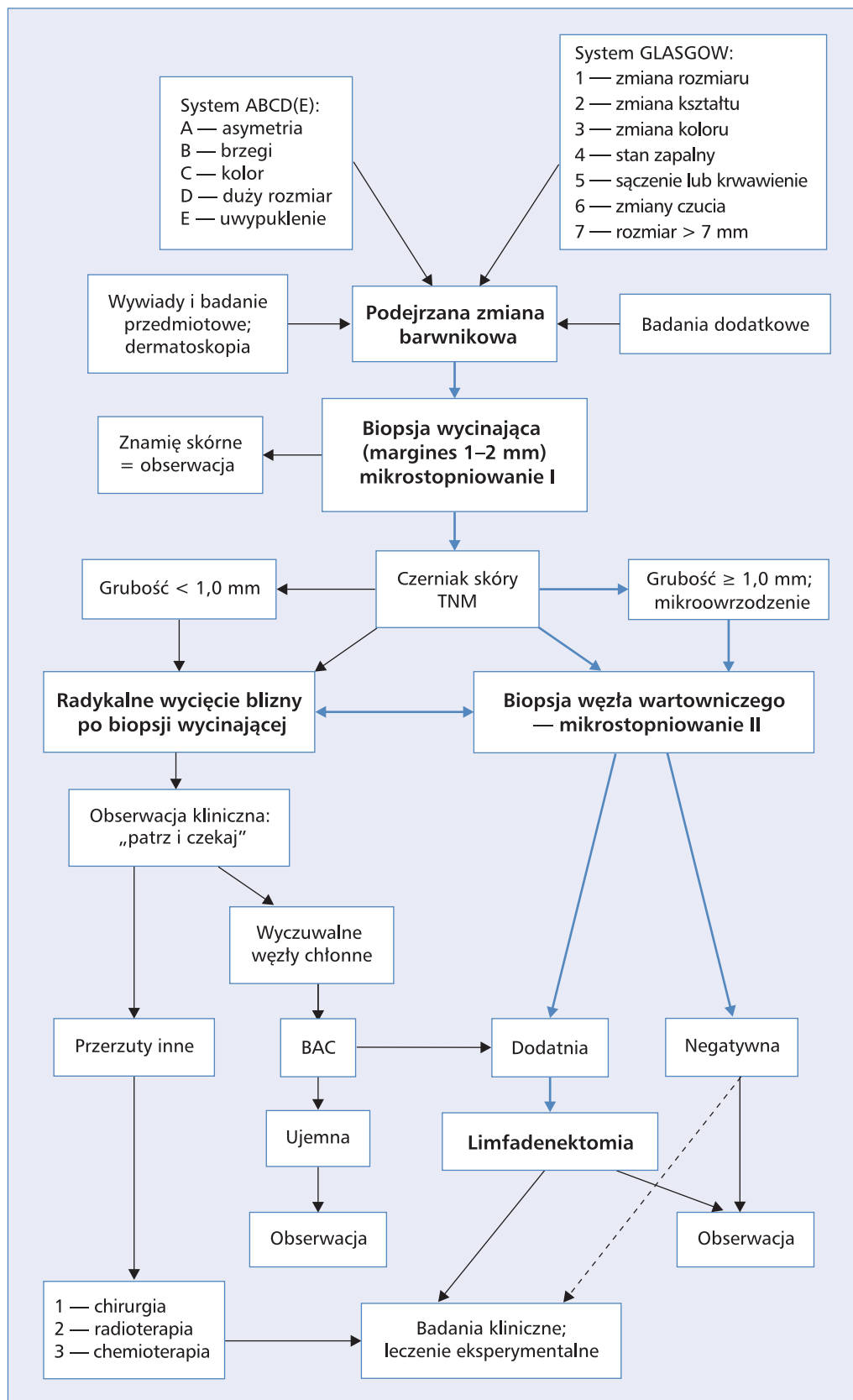
liwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych [33].

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

Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym lekiem stosowanym w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy czym jego skuteczność jest ograniczona (objektywna 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 wpływał na zasadnicze przedłużenie czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia i leku tego dotychczas nie zarejestrowano w leczeniu zaawansowanego czerniaka [36]. W badaniach z losowym doбором chorych nie potwierdzono większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem [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. W największym badaniu (ECOG 3695) wykazano wyższe odsetki odpowiedzi w porównaniu z chemioterapią, ale czas całkowitego przeżycia i wskaźniki jakości życia nie uległy poprawie [39]. Brak korzyści w następstwie stosowania biochemioterapii w porównaniu z chemioterapią potwierdziła metaanaliza 18 badań



Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry
 Figure 2. Algorithm for diagnosis and therapy in cutaneous melanoma

z losowym doбором chorych [40]. Swoista, aktywna immunoterapia z zastosowaniem przeciwnowotworowych szczepionek okazała się nieskuteczna zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i 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 i ból) i kościach (ból).

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 powinno się 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. Nie zaleca się badania krwi — z wyjątkiem oznaczenia aktywności LDH. Badania obrazowe (np. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) wykonuje się jedynie w przypadku stwierdzonych podejrzanych objawów. Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry chorego (w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka).

Podsumowanie

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czer-

niakami, 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 szanse wyleczenia u blisko 90% chorych. Zwykle zmiany barwnikowe o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi można usunąć 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.

Badania dotyczące leczenia chorych z przerzutami mają 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 dąkarbazyną. U chorych w stadium uogólnienia najwłaściwsze jest stosowanie leczenia w ramach klinicznych badań.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii — Instytut 2007.
2. Ruka W., Nowecki Z., Rutkowski P. (red.). Czerniaki skóry u dorosłych. Medipage, Warszawa 2005.
3. Dummer R., Hauschild A., Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 86–88.
4. Morton D.L., Thompson J.F., Ochran A.J. i wsp. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *NEJM* 2006; 355: 1307–1317.
5. Nowecki Z.I., 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.
6. Muller M.G., Staius van Leeuwen P.A., de Lange-De Klerk E.S. 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: 2401–2408.
7. Nowecki Z.I., 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.
8. Doubrovsky A., de Wilt J.H.W., Scolyer R.A. i wsp. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11: 829–836.
9. van Akkooi A.C.J., Nowecki Z.I., 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: 949–955.
10. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E. 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: 3622–3634.
 11. Slingluff C.L. Jr, Flaherty K., Rosenberg S.A., Read P.W. Cutaneous melanoma. W: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Wyd. 8. Lippincott, Williams & Wilkins 2008.
 12. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. i wsp. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3635–3648.
 13. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 14: 272–275.
 14. Balch C.M., Soong S.J., 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: 101–108.
 15. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P. 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: 262–267; discussion 267–269.
 16. 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.
 17. 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: 1941–1946.
 18. 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: 1809–1814.
 19. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki 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*.
 20. 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; 325: 292. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1159–1162.
 21. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. i wsp. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 757–766.
 22. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., 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: 1495–1501.
 23. Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M. i wsp. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3: 446–452.
 24. Koops H.S., 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: 2906–2912.
 25. Eggermont A.M.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem. Oncol.* 2007; 34: 509–515.
 26. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon a-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 7–17.
 27. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. i wsp. High and low-dose interferon alpha-2b in high risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E1690. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2444–2458.
 28. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. i wsp. High-dose interferon a-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: 2370–2380.
 29. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J., Sondak V., Ernstoff M.S., Rao U. A pooled analysis of Eastern Cooperative Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon in melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 10: 1670–1677.
 30. Eggermont A.M., Suci S., MacKie R. i wsp. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon a 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1186–1196.
 31. Verma S., Quirt I., McCreedy D., Bak K., Charette M., Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106: 1431–1442.
 32. Ballo M.T., Ang K.K. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and Indications. *Oncology* 2004; 18: 99–107.
 33. Atallah E., Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005; 6: 185–193.
 34. Serrone L., Zeuli M., Sega F.M., Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2000; 19: 21–34.
 35. Middleton M.R., Grob J.J., 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: 158–166.
 36. Rao R.D., Holtan S.G., Ingle J.N. i wsp. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006; 106: 375–382.
 37. Eigentler T.K., Caroli U.M., Radny P., Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 748–759.
 38. Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A. i wsp. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5610–5618.
 39. Atkins M.B., Hsu J., Lee S. i wsp. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon a-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: 5748–5754.
 40. Ives N.J., Stowe R.L., Lorigan P., Wheatley K. 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: 5426–5434.