

Wstęp. Biopsja węzła wartowniczego (bww) jest techniką coraz chętniej stosowaną w diagnostyce chorych na czerniaka skóry. Celem pracy była analiza niepowodzeń metody, cech przerzutowania do węzłów wartowniczych (WW) oraz przeżyć po bww wykonywanej u chorych z klinicznie niezmiennymi węzłami chłonnymi regionalnego spływu, leczonych w jednym ośrodku – Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Materiały i metody. Analizie poddano prospektywnie zbierane dane o 934 kolejnych chorych na czerniaka skóry (355 mężczyzn i 579 kobiet; mediana wieku: 51 lat, 15–84 lata), u których wykonano 1 053 bww od kwietnia 1995 r. do grudnia 2002 r. Zmiany pierwotne były umiejscowione: w obrębie głowy i szyi u 12 chorych, na tułowiu u 385 chorych, na kończynie górnej u 162 chorych i na kończynie dolnej u 375 chorych. Mediana grubości zmiany pierwotnej wg Breslowa wynosiła 2,85 mm. Wszyscy pacjenci byli poddani starannej obserwacji, z medianą czasu obserwacji 38 mies. dla żyjących. U wszystkich chorych wykonywano przedoperacyjną limfoscycyografię. W przypadku pierwszych 183 spływów chłonnych bww były wykonywane tylko techniką wybarwienia węzłów wartowniczych barwnikiem PatentBlau V (bww-B), zaś w pozostałych 870 przypadkach techniką wybarwienia węzłów wartowniczych barwnikiem w połączeniu ze śródoperacyjną limfoscycyografią przy pomocy ręcznej gamma-kamery (bww-S). Wyniki. Węzły wartownicze (ww) zostały zidentyfikowane w 95,3 proc. spływów (1 003/1 053). Znacząco wyższy odsetek znalezionych ww w regionalnych spływach dało zastosowanie techniki bww-S – 97 proc. (840/870) w porównaniu z techniką bww-B, gdzie odsetek ten wyniósł 89 proc. (163/183; $p < 0,0001$). Odsetek niepowodzeń w identyfikacji ww był istotnie wyższy przy bww

Biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki skóry

– co osiągnęliśmy i dokąd zmierzamy?

Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma

– *what we have done and where we go?*

Włodzimierz Ruka¹, Zbigniew I. Nowecki¹, Piotr Rutkowski¹, Wirginiusz Dziewirski¹, Andrzej Pieńkowski¹, Maciej Sałamacha¹, Zbigniew Żurawski¹, Anna Nasierowska-Guttmejer², Tomasz Jędrzejczak³

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości; ²Zakład Patologii;

³Zakład Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

WSTĘP

U chorych na czerniaki skóry kryteria obecnie obowiązującego systemu oceny stopni zaawansowania klinicznego TNM [1] wymagają zastosowania badań mikroskopowych (tzw. mikrostopniowania, ang. *microstaging*) ogniska pierwotnego czerniaka usuniętego w całości biopsją wycinającą (cecha T, kryteria: grubość nacieku wg Breslowa, obecność mikroowrządzenia, poziom naciekania wg Clarka) i wykonania biopsji węzła wartowniczego (cecha N, kryteria: wystąpienie przerzutu do węzłów chłonnych regionalnego spływu, jego wielkość tzn. mikroprzerzut vs makroprzerzut, liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych). W niniejszej pracy ograniczono się do omówienia wybranych zagadnień związanych

z biopsją węzła wartowniczego (bww) u chorych na czerniaki skóry (tab. 1.).

Biopsja węzła wartowniczego wykonywana u chorych na czerniaki skóry (cz.s.) zyskiwała coraz większą popularność, począwszy od wczesnych lat 90., kiedy to Morton i wsp. opublikowali prace doświadczalne (1991 r.) i kliniczne (1992 r.), opisujące koncepcję węzła wartowniczego (ang. *sentinel node*) oraz metodę ich wybarwienia i operacyjnego odnajdowania [2, 3]. Wprowadzenie limfoscycyografii śródoperacyjnej w połowie lat 90. znacznie usprawniło technikę operacyjną biopsji i pozwoliło na odnajdowanie węzłów wartowniczych w ponad 95 proc. operowanych spływów [4, 5]. Obecnie, w zainteresowanych zespołach narządowych, bww wykonywana jest rutynowo.

Tab. 1. Mikrostopniowanie w ocenie zaawansowania klinicznego czerniaka skóry wg TNM
Table 1. Microstaging in clinical staging of cutaneous melanoma according to TNM

Cecha TNM	Kryteria TNM	Operacje niezbędne dla mikrostopniowania
T	głębokość nacieku Breslowa (w mm) mikroowrządzenie (nie vs tak) poziom nacieku Clark'a (II/III vs IV/V)	biopsja wycinająca cz.s.
N	obecność przerzutu w ww (nie vs tak) wielkość przerzutu (mikro- vs makroprzerzut) liczba węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo (1 vs 2–3 vs 4 i więcej)	biopsja ww limfadenektomia

w splotach pachowym w porównaniu do pachwinowego – 8 proc. vs 2,5 proc. ($p=0,005$). Mikroprzerzuty w węzłach wartowniczych (ww+) stwierdzono w 18 proc. operowanych splotów (188/1 053), co odpowiada 19,5 proc. chorych (182/934), których poddano następnie terapeutycznej limfadenektomii. Przerzuty w innych, niż ww węzłach chłonnych w preparacie po LND znaleziono w 29 proc. (52/182) przypadków ww+. Odsetek fałszywie negatywnych biopsji węzła wartowniczego wyniósł 4,65 proc. w całej grupie chorych (35/752) i był znacząco wyższy w grupie chorych, u których wykonano bww techniką bww-B ($15/126=11,9$ proc.) w porównaniu do techniki bww-S ($20/626=3,2$ proc.; $p=0,0001$). Wielowariantowa analiza wg Coxa wykazała, że następujące czynniki mają niekorzystne znaczenie rokownicze dla długości przeżycia całkowitego (OS): przerzuty do węzłów wartowniczych (ww+), grubość czerniaka >4 mm, płeć męska, naciek pozatobekowy przerzutu do węzła chłonnego, i 2 lub więcej węzłów chłonnych regionalnego splotu zmienionych przerzutowo. Oszacowane 5-letnie OS wyniosło 86 proc. u chorych z ww- i było istotnie lepsze ($p<0,0001$) od 42 proc. OS w grupie chorych ww+.

Wnioski. Bww jest ważną i wiarygodną metodą diagnostyczną u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych regionalnego splotu. Prawidłową techniką biopsji jest operacyjna identyfikacja ww przy jednoczesnym zastosowaniu barwnika i znacznika izotopowego, wycięcie ww i przesłanie do badania histopatologicznego całego ww. Obecność przerzutów do ww jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym istotnie pogarszającym rokowanie u chorych na czerniaki skóry.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, węzeł chłonny, wartowniczy, biopsja.

Pokróćce, koncepcja bww polega na przyjęciu trzech założeń. Pierwsze to uznanie, że przerzuty czerniaka do węzłów chłonnych najbliższego splotu poprzedzają rozsiew ogólnoustrojowy u większości (ponad 80 proc.) chorych (co, być może, pozwoli na wcześniejsze wdrożenia leczenia uzupełniającego). Drugie, że chłonka z nowotworu i skóry z nim blisko sąsiadującej kieruje się do ściśle określonego, z reguły jednego węzła chłonnego w najbliższym splotcie i to on jest węzłem wartowniczym. Trzecie założenie przyjmuje, że to węzeł wartowniczy (ww) jest pierwszym i najczęstszym miejscem pierwszego przerzutu (jeżeli nie, to wyniki fałszywie ujemne zaobserwuje się u 50 proc. chorych, innymi słowy – wg rozkładu losowego).

Celem pracy jest podsumowanie doświadczeń w stosowaniu bww w klinice (warunki decydujące o powodzeniu znajdowania ww), istotne czynniki rokownicze wystąpienia (mikro-)przerzutów do ww, określenie odsetka mikroprzerzutów do węzłów wartowniczych oraz analiza przeżyć chorych na czerniaki (w zależności od stwierdzanych zmian przerzutowych do tych węzłów) oraz omówienie znaczenia klinicznego bww i przyszłych kierunków badań.

MATERIAŁ I METODY

Wykonywanie prospektywne bww u chorych na czerniaki skóry w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości, Centrum Onkologii w Warszawie rozpoczęto w kwietniu 1995 r. Po uzyskaniu zgody, do biopsji kwalifikowano chorych:

- ▶ na czerniaki umiejscowione w obrębie tułowia, kończyn, głowy i szyi,
- ▶ po wykonaniu biopsji wycinającej ogniska pierwotnego czerniaka i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego,
- ▶ bez objawów klinicznych przerzutów, w tym do odległych narządów,
- ▶ kwalifikujących się do znieczulenia ogólnego.

Do biopsji nie kwalifikowano chorych:

- ▶ na czerniaki o grubości $<0,75$ mm i bez mikroowrzodzenia,
- ▶ na czerniaki błon śluzowych,
- ▶ na czerniaki skóry twarzy,
- ▶ po radykalnym, szerokim wycięciu czerniaka z zastosowaniem przeszczepu skórno-naskórkowego lub z przesunięciem płatów skórnych,

- ▶ niekwalifikujących się do znieczulenia ogólnego,
- ▶ kobiet w ciąży.

Do końca grudnia 2002 r. wykonano bww 1 053 regionalnych splotów chłonki u 934 chorych. U większości (80 proc.) chorych wykonywano biopsję jednego splotu chłonnego, a u 20 proc. chorych dwóch lub trzech splotów jednocześnie. Pozostałe szczególne charakterystyki klinicznej chorych podano w tab. 2. Technika wybarwienia ww barwnikiem Patent Blau V posłużono się u pierwszych 171 operowanych chorych. U pozostałych, kolejnych 763 chorych, poza wybarwieniem węzłów wartowniczych, zastosowano śródoperacyjną limfoscyntyografię, posługując się ręczną głowicą przenośnej gamma-kamery.

Obecnie stosowaną technikę bww wykonuje się bez zmian od ponad 7 lat. Do bww kwalifikuje się chorych po biopsji wycinającej i otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego ogniska pierwotnego czerniaka, określającego głębokość naciekania wg Breslowa i zgodnie z kryteriami podanymi powyżej. Limfoscyntyografię przedoperacyjną wykonuje się w przeddzień biopsji, w Zakładzie Medycyny Nuklearnej CO-I (kierownik: doc. dr hab. med. I. Kozłowicz-Gudzińska). Do badania używa się koloidu siarczkowego o wielkości cząstek do 220 nm, znakowanego ^{99m}Tc o aktywności do 44.4 Bq (1.2 mCi). W dniu biopsji wykonywanej w znieczuleniu ogólnym, po ułożeniu chorego na stole operacyjnym i wykorzystując resztkową aktywność izotopu podanego poprzedniego dnia, oznacza się flamastrzem na skórze miejsce regionalnego splotu chłonnego o największym wychwycie aktywności oznaczanej przy użyciu ręcznej głowicy gamma-kamery (Neoprobe 1000, produkcji Neoprobe Corporation, Dublin, OH, USA lub Navigator, produkcji RMD Watertown, MA, USA). Następnie podaje się śródskórną, po obu stronach blizny po wycięciu czerniaka i w odległości poniżej 1 cm od blizny, 1–2 ml 2,5 proc. Patent Blau V[®] z 2–4 wkłuc. Po 10–15 min rozpoczyna się operację: z cięcia skórno-włosa na oznaczonym uprzednio miejscu preparując tkanki, na tępo docierając do ww zgodnie ze wskazaniem gamma-detektora oraz odnajdując wybarwione naczynia chłonne i sam węzeł. Po wy-

Introduction: Sentinel lymph node (SLN) biopsy is a procedure being increasingly used for the diagnosis of cutaneous melanoma patients. The aim of the study was the analysis of failures of this method, the pattern of metastases and clinical outcome of patients with clinically uninvolved regional lymph nodes who have undergone SLN biopsy carried out in the Cancer Centre in Warsaw, Poland.

Material and Method: Prospectively collected data of 934 consecutive patients with primary cutaneous malignant melanoma (355 males and 579 females; median age: 51, ranging from 15 to 84 yrs) who have undergone 1053 SLN regional basin biopsies between April 1995 and December 2002 were evaluated. The primary melanoma sites included the head and neck in 12 patients, the trunk in 385 patients, the upper extremities in 162 patients and the lower extremities in 375 patients. Median Breslow thickness was 2.85 mm. All patients were followed closely, the median follow-up time reaching 38 months for survivals. All patients underwent preoperative lymphoscintigraphy. The first 183 SLN biopsies in regional basins were performed with the vital blue dye technique (SLNB-PB) and the other 870 cases with the blue dye combined with intraoperative lymphoscintigraphy technique (SLNB-S).

Results: The sentinel node (s) were successfully identified in 95.3% of regional basins (1003/1053). Intraoperative lymphoscintigraphy combined with the blue dye technique improved SLN identification rate (technical success in 97% of cases; 840/870), as compared to the blue dye only technique (technical success in 89%; 163/183; $p < 0.0001$). The rate of failed SLN procedures was significantly ($p = 0.005$) higher in auxiliary basins (8%), as compared to inguinal basins (2.5%). SLN micro-metastase (SLN+) were detected in 18% of biopsied basins (188/1053), which corresponds to

Tab. 2. Charakterystyka chorych na czerniaki skóry poddanych bww w okresie od 04.1995 do 12.2002
Table 2. Patients' characteristics (melanoma patients undergone SLN biopsy between 04/1995 and 12/2002)

Liczba chorych	934	(1 053 splotywy)
kobiety/mężczyźni	579/355	
Wiek (mediana)	51 lat	
kobiety/mężczyźni	51/52 lata	
Umiejscowienie cz.s.		
gł-s/tułów/k. górna/k. dolna	1 proc./41 proc./17 proc./41 proc.	
Grubość cz.s. (mediana):		
wg Breslowa	2,85 mm	
wg Clarka	III°	
Owrzodzenie cz.s.		
nie/tak/b.d.	35 proc./46 proc./19 proc.	
Technika biopsji:		
tylko barw./barw + izotop.	18 proc./82 proc.	
b.d. – brak danych		

cięciu odnalezionego ww biopsję kończy rutynowe, warstwowe zeszytanie rany, bez drenażu. Następnie wycina się bliźnię po biopsji wycinającej czerniaka z marginesem 1 lub 2 cm zdrowej skóry, zależnie od uprzednio określonej grubości naciekania wg Breslowa (≤ 2 mm i > 2 mm). W ten sposób usuwa się również miejsca wstrzyknięcia barwnika i unika pozostawienia zielono-niebieskiego tatuażu utrzymującego się czasami wiele miesięcy wokół miejsc śródskórnych wkłuć.

Nie stosuje się śródoperacyjnego badania doraźnego skrawków mrożonych pobranych ww, ponieważ na podstawie analiz etapowych pierwszych 110 biopsji stwierdzono nieakceptowalnie wysoki odsetek (30 proc.) błędnych odpowiedzi z badań doraźnych w porównaniu z wynikami ostatecznymi. Pobrany węzeł wartowniczy jest więc przesyłany do rutynowego badania histopatologicznego, wykonywanego w Zakładzie Patologii CO-I (kierownik: prof. dr hab. med. W. Olszewski). Dla potrzeb badania mikroskopowego wykonywano rutynowe barwienie hematoksyliną i eozyną, po przecięciu węzła wzdłuż jego długiej osi. Preparaty oceniano w mikroskopie świetlnym przy rutynowym powiększeniu (40 razy i 200 razy). W razie potrzeby stosowano barwienia immunohistochemiczne, w tym na S-100 i HMB-45. Limfadenektomię, po znalezieniu mikroprzerzutów w węz-

le wartowniczym, wykonywano 2–3 tyg. później, po otrzymaniu zweryfikowanego i ostatecznego wyniku badania histopatologicznego ww.

Do zbierania danych, w tym o wynikach obserwacji po leczeniu, wykorzystano narządową bazę danych *sarcoma* oraz szpitalny system informatyczny onCOsys. Podstawowym przedmiotem analizy w pracy są szacowane 5-letnie przeżycia, obliczane od daty wykonania biopsji do daty ostatniej obserwacji lub daty nawrotu choroby. Do sporządzania wykresów krzywych przeżycia (Kaplan-Meier) i oceny różnic w przeżywalności wg metody log-rank stosowano programy SURV w. 2.0 (autorzy A. Wojda, T. Sobczyk) i Statistica (Statsoft®). Czas obserwacji wynosił od 6 do 91 mies., z medianą czasu obserwacji 38 mies. dla żyjących.

WYNIKI

Uwarunkowania powodzenia w znajdowaniu ww

Węzły wartownicze zidentyfikowano w 95,3 proc. operowanych splotów (1 003/1 053). Znacząco lepsze wyniki uzyskiwano, jeżeli kierunek przepływu chłonki dotyczył tylko jednego splotu, co wyrażało się w wykonaniu bww tylko jednego splotu, jak i umiejscowienia czerniaka w obrębie skóry kończyn w porównaniu z umiejscowienia-

19.5% of patients (182/934) who have undergone subsequent radical lymphadenectomy. Lymph nodes other than SLNs were found to contain metastases in 29% (52/182). The false-negative SLN biopsy rate was 4.65% (35/752 SLN negative patients) and it was significantly higher in the SLNB-PB group (15/126=11.9%) as compared to the SLNB-S group (20/626; 3.2%; $p=0.0001$). Five variables showed a strong, statistically significant negative independent prognostic association with overall survival (OS): positive SLN status (SLN+), primary melanoma thickness >4 mm, male gender, more than one lymph node involvement and lymph node extracapsular extension. The estimated 5-year OS rate was 86% for SLN negative patients and 42% for SLN+ patients ($p<0.0001$).

Conclusion: SLN biopsy is currently a valuable and reliable diagnostic procedure for precise staging of patients with clinically NO cutaneous melanoma. The proper SLN biopsy procedure consists of operative identification of SLN (s) with the blue dye combined with intraoperative lymphoscintigraphy technique, dissection of SLN (s) and precise pathological evaluation of entire SLN (s). The presence of SLN metastases is the most important negative factor for clinical outcome in melanoma patients.

Key words: melanoma, sentinel, lymph node, biopsy, dissection.

Tab. 3. Czynniki istotne dla powodzenia w znajdowaniu ww
Table 3. The factors important for successful identification of SLN (s)

	Proc. ww znalezionych	P
liczba operowanych splotów >1/1	86 proc./96 proc.	$P<0,0001$
umieszczenie cz.s. gł-s/tułów/k. górna/k. dolna	78 proc./91 proc./93 proc./99 proc.	$P<0,001$
technika biopsji ww barwnik/barwnik+LSC	89 proc./97 proc.	$P=0,002$
typ regionalnego splotu szyjny/pachowy/pachwinowy	85 proc./92 proc./97 proc.	$P=0,007$
<i>opisy skrótów w tekście</i>		

mi na głowie szyi i tułowiu. Odsetek znajdowanych ww był istotnie wyższy przy stosowaniu techniki łączenia podawania barwnika i znacznika izotopowego (97 proc., $p=0,002$) w porównaniu z samym barwnikiem (89 proc.) i dlatego tylko taka technika powinna być rutynowo stosowana (tab. 3.). Odsetek niepowodzeń w znajdowaniu ww był istotnie niższy w splotach pachwinowych (2,5 proc.) w porównaniu do splotów pachowych i szyjnych (8 proc. i 15 proc. odpowiednio). Nie stwierdzono, aby wiek, płeć, typ histologiczny czerniaka, grubość lub poziom naciekania czy obecność mikroowrodzenia miały wpływ na powodzenie znajdowania ww. Byłoby interesujące zbadać w przyszłości wpływ innych parametrów, takich jak stan wydolności ogólnej chorego, otyłość, współistniejące choroby przewlekłe (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze).

Istotne czynniki rokownicze dla wystąpienia (mikro-)przerzutów do ww

Obecność przerzutów do ww stwierdzono u 19,5 proc. operowanych chorych (182/934), co odpowiada 18 proc. wszystkich operowanych splotów

(188/1 053). U pozostałych 752 (80,5 proc.) chorych ww nie zawierały mikroprzerzutów czerniaka w ostatecznym badaniu patologicznym po wykonanej biopsji. Wszyscy chorzy ze zmianami przerzutowymi do ww byli poddani limfadenektomii (LND). Badania preparatów pooperacyjnych po LND ujawniły obecność przerzutów czerniaka również do innych niż wartownicze, węzłów chłonnych w 29 proc. operowanych chorych. Oznacza to, że u 71 proc. chorych zmiany przerzutowe w splotwie były ograniczone tylko do obecności w ww (tab. 4.). Wszystkie mikroskopowe, istotne czynniki rokownicze dla ogniska pierwotnego czerniaka skóry miały również znaczenie dla częstości pojawiania się przerzutów do ww. Ryzyko pojawienia się tych przerzutów narasta wraz z większą grubością i wyższym poziomem naciekania oraz pojawieniem się mikroowrodzeń czerniaka. Ponadto najczęściej zmiany przerzutowe do ww pojawiały się w czerniakach guzkowych (NM – *melanoma nodularis*), rzadziej w czerniakach szerzących się powierzchownie (SSM – *superficial spreading melanoma*), czerniakach podpaźnokciowych (ALM – *acral-lentiginous melanoma*) i najrzadziej

Tab. 4. Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych regionalnego splotu
Table 4. Metastases to regional basin lymph nodes

Stan histopatologiczny węzłów wartowniczych	Odsetek chorych
bez zmian	80,5 proc. (752 ch.)
przerzuty do ww	19,5 proc. (182 ch.)
<i>w tym:</i>	
tylko do ww	71 proc. (130 ch.)
w ww i innych	29 proc. (52 ch.)*
<i>* ujawnionych w preparacie po limfadenektomii</i>	

Tab. 5. Istotne uwarunkowania wystąpienia przerzutów do ww
Table 5. The factors significantly influenced on SLN metastases

	Odsetek chorych z przerzutami do ww	P
grubość nacieku cz.s. 1/1-2/2-4/>4 mm	8 proc./10 proc./21 proc./39 proc.	P<0,0001
owrzodzenie cz.s. nie/tak	11 proc./37 proc.	P<0,0001
poziom naciekania cz.s. II/III/IV/V	12 proc./16 proc./32 proc./39 proc.	P<0,0001
typ morfologiczny cz.s. LMM/ALM/SSM/NM	8 proc./12 proc./15 proc./26 proc.	P=0,001
	###	
pleć, wiek		n.s.

wyjaśnienia skrótów w tekście

Tab. 6. Niezależne czynniki rokownicze dla przeżyć całkowitych u chorych na czerniaki po bww wg analizy wielowariantowej
Table 6. Independent predictive factors influenced the OS of melanoma patients underwent SLN biopsy according to multivariate analysis

Niekorzystny czynnik rokowniczy	Stopień ryzyka	Wskaźnik Wald	Błąd standardowy	Wartość P
przerzut do ww.	3,4	32,4	0,21	0,000001 ¹
grubość nacieku >4 mm	2,1	10,9	0,21	0,0009 ¹
pleć męska	2,1	12,2	0,20	0,001 ¹
≥2 zajęte w.ch.	1,8	5,5	0,23	0,02 ¹
naciek pozatorebkowy	1,3	4,5	0,10	0,03 ¹
poziom nacieku Clark V	1,5	1,9	0,03	0,09
obecność owrzodzenia	0,9	0,3	0,02	0,54
typ h-p czerniaka	0,6	2,5	0,11	0,11
umieszczenie – tułów	0,8	0,6	0,01	0,41

¹ znamienne statystycznie

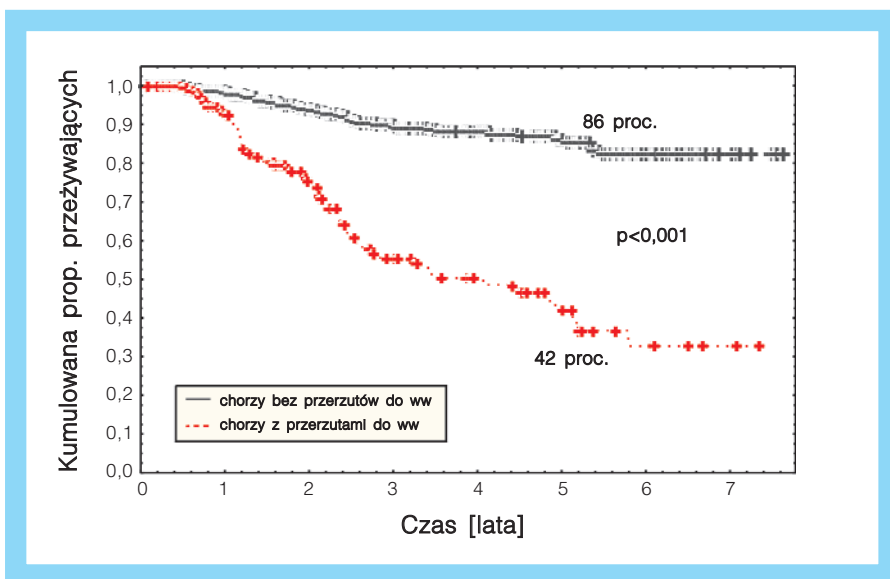
w czerniakach wywodzących się z plamy soczewicowatej (LMM – *lentigo malignant melanoma*). Czynniki demograficzne nie miały znaczenia dla częstości pojawiania się zmian przerzutowych w ww (tab. 5.).

W czasie obserwacji 752 chorych po bww, która nie ujawniła przerzutów do ww okazało się, że u 35 z nich rozwinęły się przerzuty w uprzednio operowanych biopsją, negatywnych spływach. Oznacza to, że odsetek fałszywie negatywnych bww wyniósł 4,65 proc. (35/752) w całej grupie chorych. Był on znacząco niższy u chorych, u których bww wykonano przy stosowaniu techniki łączenia podawania barwnika i znacznika izotopowego (3,2 proc., 20/626) w porównaniu z techniką bww z zastosowaniem tylko barwnika (11,9 proc., 15/126; p=0,0001). Większość autorów przyjmuje, że odsetek fałszywie negatywnych bww jest najlepszym kryterium jakości wykonywanych operacji i powinien być obliczany przez wszystkie zespoły rutynowo wykonujące bww u chorych na czerniaki. Nie powinien być on wyższy niż 5 proc.

Przeżycia całkowite – wszyscy chorzy po bww

Wielowariantowa analiza wg Coxa niezależnych czynników rokowniczych u chorych po bww wykazała, że następujące czynniki mają niekorzystne znaczenie rokownicze dla długości przeżyć całkowitych: obecność przerzutów do ww, grubość nacieku czerniaka powyżej 4 mm, pleć męska, zajęcie 2 lub więcej węzłów chłonnych danego spływu, naciek nowotworowy przechodzący poza torebkę węzła chłonnego. Inne parametry, takie jak poziomy nacieku Clarka, obecność owrzodzenia czerniaka, jego typ histologiczny i umiejscowienie na tułowie nie miały znaczenia w analizie wielowariantowej (tab. 6.).

Oszacowane 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło 86 proc. w grupie 752 chorych z ujemnym wynikiem bww i było istotnie lepsze (P<0,0001) w porównaniu z 42 proc. przeżyć w grupie 182 chorych z przerzutami do ww (ryc. 1.). U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych regionalnego spływu istotnie lepsze (P<0,001) przeżycia obserwuje się w grupie z pojedynczym przerzutem (55 proc.



Ryc. 1. Oszacowane 5-letnie przeżycia całkowite zależnie od obecności zmian przerzutowych w węzłach wartowniczych
Fig. 1. Estimated 5-year overall survival according to SLN status

przeżyć 5-letnich) niż ze stwierdzonymi dwoma lub więcej węzłami chłonnymi zmienionymi przerzutowo (27 proc., ryc. 2.). Na szczególną uwagę zasługuje problem nacieków poza torebkę węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo. W naszym materiale jest to istotny i niekorzystny czynnik, który obniża 5-letnie przeżycia chorych do 23 proc. w porównaniu z 69 proc. przeżyć chorych z przerzutami do węzłów chłonnych nieprzekraczającymi granic torebki (ryc. 3.).

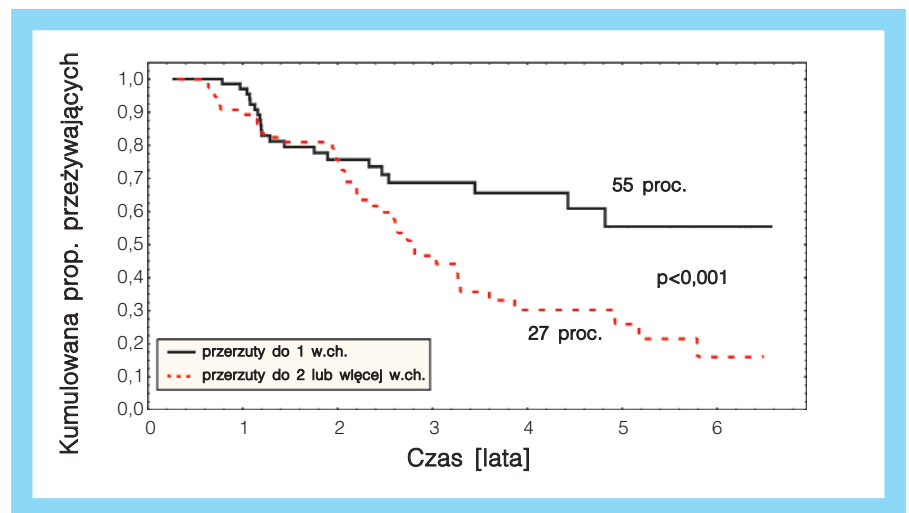
Czynniki rokownicze – chorzy z pozytywnym wynikiem bww

W grupie 182 chorych z przerzutami do ww wyniki analizy wielowariantowej są podobne do wyników w całej grupie (tab. 7.). Inaczej rozkładają się tylko współczynniki ryzyka poza najsilniejszym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, jakim jest głębokość nacieku powyżej 4 mm. Kolejnym istotnym parametrem jest bowiem obecność nacieku przerzutu czerniaka przekraczającego torebkę węzła chłonnego i płeć męska oraz fakt istnienia przerzutów do 2 lub więcej węzłów chłonnych danego spływu (tab. 7.).

Wykorzystując powyższe wyniki wyodrębniono grupę 65 chorych o dobrym rokowaniu (głębokość nacieku ≤ 4 mm, bez nacieku pozatorebkowego, kobiety) i przeanalizowano cechy przerzutów do węzłów chłonnych w kategorii: tylko przerzuty do ww w porównaniu do przerzutów obecnych również w dodatkowych węzłach chłonnych danego spływu i innych niż wartownicze. Okazało się, że w tak wyselekcjonowanej grupie prawie wyłącznie (91 proc.) występowały przerzuty tylko do ww. Wyjątkowo rzadko, bo tylko w 9 proc. (6/65) chorych obserwowano współwystępowanie przerzutów jednocześnie do ww i innych niż wartownicze węzłów chłonnych tego samego spływu (tab. 8.). Porównanie charakterystyki klinicznej 6 chorych z całą populacją chorych zwraca uwagę na medianę wieku 56 lat, wyższą niż w całej populacji badanych chorych oraz częstsze, (5/6, 83 proc.) występowanie owrzodzeń czerniaków skóry.

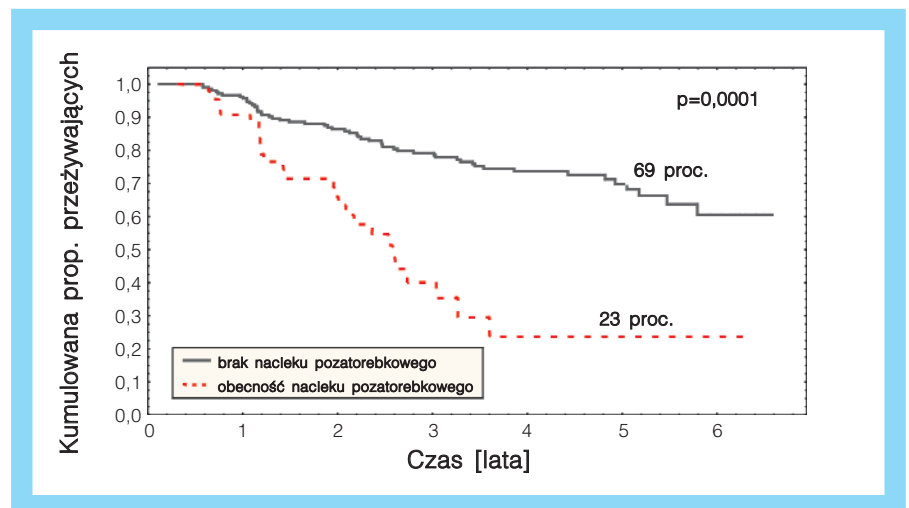
Powikłania po bww

Bww jest bezpiecznym postępowaniem diagnostycznym. Nie obserwowano



Ryc. 2. Oszacowane 5-letnie przeżycia całkowite zależnie od liczby węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo

Fig. 2. Estimated 5-year OS according to the number of regional lymph nodes with metastases



Ryc. 3. Oszacowane przeżycia całkowite zależnie od obecności lub braku nacieku pozatorebkowego zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych

Fig. 3. Estimated overall survival according to extracapsular invasion of SLN

Tab. 7. Czynniki rokownicze dla OS u chorych po limfadenektomii – wyniki analizy wielowariantowej
Table 7. Predictive factors influenced the OS of patients underwent lymphadenectomy according to multivariate analysis

Negatywny czynnik rokowniczy	Wsp. ryz. exp (Beta)	Wald	Błąd stand.	Wartość P
głębokość nacieku >4 mm	1,9	9,6	0,18	0,001
naciek pozatorebkowy	1,8	8,2	0,20	0,004
płeć męska	1,6	12,2	0,14	0,001
przerzuty do ≥ 2 w.ch.	1,4	4,5	0,21	0,04
poziom V Clarka	1,1	2,1	0,03	0,09
LND pachwinowa	1,1	0,05	0,09	0,81
umieszczenie na tułowiu	1,0	0,1	0,004	0,71
obecność owrzodzenia cz.s.	0,9	0,01	0,009	0,97
podtyp NM	0,9	0,6	0,14	0,45
leczenie adjuwantowe IFN	0,8	1,2	0,19	0,27

Tab. 8. Cechy przerzutów cz.s. do węzłów chłonnych regionalnego spływu u 65 chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi po dodatniej biopsji**Table 8. Features of metastases to regional lymph nodes in 65 patients with favourable prognostic factors after positive SLN biopsy**

	Razem	Przerzuty tylko do ww	Przerzuty do w.ch. Innych niż ww
chorzy z dobrymi czynnikami rokowniczymi*	65	59 (90,8 proc.)	6 (9,2 proc.)

(* głębokość nacieku czerniaka ≤ 4 mm, przerzuty do węzłów chłonnych bez nacieku pozatorebkowego, kobiety)

no powikłań, wymagających leczenia szpitalnego. W naszej grupie obserwowano zakażenie rany operacyjnej u 0,9 proc. chorych, wysypkę skórą trwającą kilka godzin i traktowaną jako reakcję uczuleniową na podany barwnik u 0,5 proc. chorych oraz gromadzenie się chłonki w ranie u 0,3 proc. chorych. Postępowanie to jest również bezpieczne z punktu widzenia ochrony radiobiologicznej. Wyniki pomiarów dozymetrycznych wskazują, że szacowana dawka roczna przy wykonywaniu 100 biopsji stanowi dla operatora i asysty od 30 proc. do 8 proc. dopuszczalnej dawki rocznej wynoszącej 1 milisilwert/rok. Zespoły anestezjologiczny, patologiczny ani instrumentariuszki nie są narażone, pomiary dozymetryczne wykazywały dawkę promieniowania nie odbiegającą od tła (tab. 9.).

OMÓWIENIE

Zgromadzone dotychczas doświadczenia pozwoliły na rozstrzygnięcie szeregu kwestii związanych z techniką chirurgiczną wykonywania bww u chorych na cz.s. Przede wszystkim powinna być ona poprzedzona biopsją wycinającą ogniska pierwotnego czerniaka, co prowadzi do ustalenia fundamentalnych kryteriów rokowniczych zgodnych z klasyfikacją TNM. Punkcja lub wycinek

Tab. 9. Wyniki pomiarów dozymetrycznych na sali operacyjnej (w dniu podania izotopu)
Table 9. Results of dosimeter measurements in operating room (at the day of isotope injection)

Stanowisko	Dawka
operator	3 μ Gy/h
asysta	0,8 μ Gy/h
anestezjolog	=tło
instrumentariuszka	=tło
technik patologii	=tło (po 48 godz.)

100 biopsji = 0,30–0,08 mSv/rok = 30–8 proc. dopuszczalnej dawki rocznej (=1 milisilwert/rok)

czerniaka nie pozwala na jego pełną ocenę mikroskopową i jako działanie bezwartościowe dla stopniowania nie powinna być wykonywana, szczególnie w niższych stopniach zaawansowania miejscowego (T1-3, tj. przy głębokości nacieku < 4 mm). Bww wykonuje się w znieczuleniu ogólnym, przy zastosowaniu dwóch znaczników: izotopowego, tj. koloidu znakowanego 99m Technelem i barwnika Patent Blau. Potrzeba określenia wielkości ewentualnych ognisk mikroprzerzutowych w węzle stanowi, że wycięty ww bada się rutynowo i nie wykonuje się badania doraźnego. U chorych z pozytywnym wynikiem bww wykonuje się limfadenektomię danego spływu chłonnego. Wdrożenie prawidłowej techniki bww wymaga spełnienia kilku warunków. Po pierwsze, bww powinna być wykonywana w tych ośrodkach onkologicznych, w których współpraca chirurgów z lekarzami, specjalistami medycyny nuklearnej i patologii jest możliwa organizacyjnie, tj. w obrębie tej samej jednostki organizacyjnej. Po drugie, stosowanie wyników biopsji do podejmowania decyzji lekarskiej o dalszym postępowaniu może mieć miejsce tylko wtedy, kiedy odsetek operowanych spływów ze znajdującymi ww przekroczy 90 proc. dla spływów pachowych i 95 proc. dla spływów pachwinowych. Pomocne w tym może być krótkie szkolenie odbyte w ośrodkach rutynowo wykonujących biopsję. Po trzecie, dobrą praktyką jest, aby pierwsze 20 biopsji kończyć jednocześnie wykonywaną limfadenektomią. Sprawdzenie w usuniętym preparacie, czy nie ma innych wybarwionych węzłów chłonnych upewni operatora, że technika biopsji przez niego stosowana w danym ośrodku jest prawidłowa. Po czwarte, wydaje się oczywiste, że biopsję powinny wykonywać zespoły posiadające umiejętność wykonywania limfadenektomii, ponieważ u ok. 20 proc. chorych należy spodziewać się

mikroprzerzutów do ww, co jest wskazaniem do radykalnego usunięcia węzłów chłonnych danego spływu. Ponadto, jak wynika z założeń przyjętych przy wprowadzaniu bww do praktyki onkologicznej, nie kwalifikuje się do niej chorych po zbyt szerokim wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka, np. z użyciem przeszczepu skórno-naskórkowego lub przesuniętych płatów.

Wprowadzenie bww odsunęło w przeszłość dyskusje o zaletach i wadach elektywnej LND u chorych na czerniaki skóry. Nie ma potrzeby jej wykonywania, jeżeli dysponuje się bww, prostszą i równie skuteczną metodą diagnostyczną, która ponadto daje tylko < 5 proc. wyników fałszywie negatywnych. Bww jest, z oczywistych względów, obciążona znacząco mniejszą liczbą powikłań pooperacyjnych, zarówno wczesnych, jak i późnych, jej czas wykonania jest znacząco krótszy w porównaniu z LND i chory nie wymaga tak długiego, jak po LND pooperacyjnego pobytu w szpitalu. Bww jest więc metodą bardziej ekonomiczną niż elektywna LND. Co więcej, koncentrując uwagę patologa na badaniu jednego lub (rzadziej) dwóch ww prowadzi do dokładniejszego ujawniania mikroprzerzutów (< 2 mm średnicy) w porównaniu z bardziej pracochłonnym badaniem z reguły kilkunastu węzłów chłonnych znajdujących w preparacie po elektywnej LND.

Wprowadzenie do praktyki chirurgii onkologicznej bww doprowadziło w krótkim czasie do określenia nowych i istotnych czynników rokowniczych, a w konsekwencji spowodowało zmianę systemu zaawansowania klinicznego TNM w kategorii N [1]. Wprowadzono nową kategorię – mikroprzerzut, który jest definiowany jako ognisko nowotworowe w węzle o wielkości < 2 mm. Z tego wynika również definicja makroprzerzutu: są to ogniska przerzutowe o wielkości powyżej 2 mm i wszystkie przypadki z naciekiem nowotworowym przekraczającym torebkę węzła chłonnego. Ponadto zrezygnowano z określania wielkości zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych powiększonych i wyczuwalnych klinicznie na rzecz oznaczania liczby zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych znajdujących w preparacie po limfadenektomii, ponieważ ma to silniejsze

znaczenie rokownicze. W poprzedniej klasyfikacji TNM stopień III był słabo zdefiniowany i zawierał heterogenną grupę chorych pod względem 5-letnich przeżyć: od 60 proc. do 15 proc. Obecnie obowiązujący system bardziej precyzyjnie określa podgrupy średniego i wysokiego ryzyka rozsiewu, co sprzyja lepszej stratyfikacji w protokołach badań klinicznych oraz lepszej kwalifikacji do leczenia uzupełniającego. Wprowadzenie nowych kategorii w obecnie (od 2002 roku) obowiązującym systemie TNM powoduje *migrację* chorych do bardziej zaawansowanych stopni i przez to nieporównywalność z uprzednio publikowanymi wynikami. Inaczej mówiąc, chorzy z klinicznie bezobjawowymi mikroprzerzutami do węzłów wartowniczych (uprzednio I^o i II^o) *migrują* po dodatniej bww do obecnego III^o zaawansowania klinicznego. Z kolei, dotychczasowy podział III^o na podgrupy zależne od wielkości zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych (poniżej 3 cm i powyżej 3 cm) przestaje mieć zastosowanie, jeżeli dysponuje się wiarygodną techniką potwierdzania obecności mikroprzerzutów w klinicznie niepowiększonych węzłach.

Chorzy bez przerzutów do ww rokują bardzo dobrze, wykazując 86 proc. całkowitych przeżyć 5-letnich. Nieliczne nawroty obserwowane w tej grupie chorych następują przede wszystkim na drodze krwiopochodnej, pojawiają się szybko i z reguły są wieloogniskowe [6]. Wprowadzając do praktyki onkologicznej bww można więc określić grupę chorych o dobrym rokowaniu, którzy nie wymagają żadnego dodatkowego leczenia niezależnie od grubości nacieku ogniska pierwotnego czerniaka. Zgodnie z naszym doświadczeniem na dodatkowe podkreślenie zasługuje obserwacja, że wykonaniu bww nie towarzyszą żadne poważne powikłania pooperacyjne.

W pracy wykazano, że istnienie przerzutów do węzłów chłonnych, nawet mikroskopowej wielkości, istotnie pogarsza rokowanie, dając w naszym materiale spadek 5-letnich przeżyć całkowitych do 42 proc. Istotne znaczenie rokownicze ma liczba zmienionych przerzutowo węzłów, a nie ich wielkość. I tak przeżycia chorych z mikroprzerzutami do jednego węzła

wartowniczego są istotnie lepsze od podgrupy chorych z dwoma lub więcej zmienionymi przerzutowo węzłami chłonny (55 proc. vs 27 proc., $p < 0,001$). Wyniki w tej ostatniej podgrupie sugerują, że większość chorych (>70 proc.) znajduje się w stadium rozsiewu ogólnoustrojowego w czasie kwalifikacji do LND, wykonywanej z powodu zmian przerzutowych do dwóch lub więcej węzłów chłonnych, nawet jeżeli przerzuty te mają mikroskopową wielkość i węzły są klinicznie niepowiększone.

Można przypuszczać, że już w niedalekiej przyszłości stosowanie bww u chorych na czerniaki skóry będzie coraz powszechniejsze. Pojawiają się więc pytania wymagające dalszych badań. I tak jest interesujące, czy można uniknąć obecnie obowiązującego wykonywania LND po potwierdzeniu obecności przerzutów do ww. Przedstawione dane sugerują, że kobiety, chore na cz.s. o grubości nacieku <4 mm, bez nacieku pozatorebkowego mikroprzerzutów do ww i bez owrzodzenia ogniska pierwotnego cz.s. mają ponad 90 proc. szansę uniknięcia wykonania LND. Wymaga to dalszych badań w randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych. Równie trudnym do rozstrzygnięcia jest zagadnienie, czy bww wpływa na wydłużenie przeżyć chorych diagnozowanych tą metodą. Dotychczasowe wyniki badań nie przedstawiają przekonujących dowodów na poparcie tej hipotezy [7]. Jednakże nie można wykluczyć, że znaczenie kliniczne bww w kategoriach poprawy przeżyć będzie możliwe do udowodnienia wraz z postępowaniem skuteczności leczenia uzupełniającego chorych po LND, tak nieskutecznie oczekiwanym od wielu lat.

WNIOSKI

Biopsja węzłów wartowniczych u chorych na czerniaki skóry jest ważną i wiarygodną metodą diagnostyczną, pod warunkiem jej prawidłowego wykonywania przez doświadczonych chirurgów. Dzięki jej zastosowaniu można dokładniej i pewniej określić grupę chorych o dobrym rokowaniu oraz ustalić grupę chorych obciążonych wysokim ryzykiem rozsiewu ogólnoustrojowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Balch Ch M, Buzaid AC, Soong SJ, et al. *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. J Clin Oncol 2001; 19: 3635-48.
2. Wong HJ, Cagle LA, Morton DL. *Lymphatic drainage of skin to sentinel lymph node in a feline model*. Arch Surg 1991; 214: 637-41.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg 1992; 127: 392-9.
4. Kraig DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. *Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma*. Arch Surg 1995; 130: 654-8.
5. McMasters KM, Sondak VK, Lotze MT, et al. *Recent advances in melanoma staging and therapy*. Ann Surg Oncol 1999; 6: 467-75.
6. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. *Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes – one institution's experience*. Melanoma Res 2003, 13: 1-9.
7. Rutkowski P, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. *Lymph node status and survival in cutaneous malignant melanoma – sentinel lymph node biopsy impact*. Eur J Surg Oncol 2002; 29: 611-18.

ADRES DO KORESPONDENCJI

doc. dr hab med. **Włodzimierz Ruka**
 Klinika Nowotworów
 Tkanki Miękkich i Kości
 Centrum Onkologii – Instytut
 ul. W.K. Roentgena 5
 02-781 Warszawa

DODATEK

TNM 2002 r. – czerniaki skóry – kategorie stopniowania

Cecha T	grubość nacieku	(mikro-) owrzodzenie
pT1	≤1 mm	a: owrzodzenie -/ b: owrzodzenie +/- + Clark II/III + IV/V Clark
pT2	>1–2 mm	a: owrzodzenie -/ b: owrzodzenie +/-
pT3	>2–4 mm	a: owrzodzenie -/ b: owrzodzenie +/-
pT4	>4 mm	a: owrzodzenie -/ b: owrzodzenie +/-
Cecha N	liczba węzłów chłonnych	wielkość przerzutu
N1	1	a: mikroprzerzut b: makroprzerzut
N2	2–3	a: mikroprzerzut b: makroprzerzut
N3	0 ≥4 każda + <i>in transit</i> /satelitoza każdy pakiet węzłowy	c: <i>in transit</i> /satelitoza
Cecha M	Umiejscowienie	Poziom LDH
M1a	skóra, tkanka podskórna inne węzły chłonne	prawidłowy
M1b	płuca	prawidłowy
M1c	inne narządy trzewne każde	prawidłowy podwyższony

Definicje:

- mikroprzerzut do węzła chłonnego – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie,
- makroprzerzut do węzła chłonnego – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie,
- satelitoza – naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry,
- *in-transit* – przerzuty do skóry lub tkanki podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu chłonki.

TNM 2002 r. – czerniaki skóry – stopnie zaawansowania

Stopień	T	N	M
0 pTis	N0	M0	
I			
IA,	pT1a	N0	M0
IB	pT1b, pT2a	N0	M0
II			
IIA	pT2b, pT3a	N0	M0
IIB	pT3b, pT4a	N0	M0
IIC	pT4b	N0	M0
III			
IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
IIIB	pT1a-4a pT1b-4b	N1b, 2b, 2c N1a, 2a, 2c	M0 M0
IIIC	pT1b-4b każdy pT	N1b, 2b N3	M0 M0
IV	każdy pT	każdy	M1a, 1b, 1c