

Czerniak należy do najbardziej złośliwych nowotworów człowieka o systematycznie wzrastającym współczynniku zachorowalności. Diagnostyka czerniaka skóry polega na klinicznej ocenie zmian skórnych, a ustalenie dokładnego stopnia zaawansowania klinicznego wymaga zastosowania badań histopatologicznych i uzupełniających technik obrazowych. Wczesne wykrywanie i profilaktyka są ważnym czynnikiem walki z tym nowotworem. W tym aspekcie szczególnie istotne jest wyodrębnienie grup wysokiego ryzyka zachorowania. Nadal głównym sposobem leczenia jest zabieg chirurgiczny. W pracy przedstawiono wyniki leczenia chorych na czerniaka, operowanych w Wielkopolskim Centrum Onkologii, szczególnie analizując znaczenie chirurgii węzłów chłonnych. Podobnie jak inni autorzy stwierdziliśmy silną korelację obecności przerzutów w węzłach chłonnych z czasem przeżycia chorych. Leczenie uzupełniające zostało omówione na przypadkach czerniaka zaawansowanego.

W tej pracy przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy na temat profilaktyki, diagnostyki i leczenia czerniaka na podstawie literatury specjalistycznej oraz własnego wieloletniego doświadczenia.

Słowa kluczowe: czerniak, diagnostyka, profilaktyka, leczenie.

Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury

Skin melanoma: present possibilities of treatment in Poland based on own experiences of melanoma patients' course and current review of literature

Witold Kycler, Marek Teresiak

II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wstęp

Czerniak należy do nowotworów o systematycznie wzrastającym współczynniku zachorowalności. Chociaż stanowi jedynie 4% złośliwych nowotworów skóry, odpowiedzialny jest za 79% zgonów wywołanych tymi nowotworami [1]. W wielu krajach stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego. W ostatnich latach dowiedzieliśmy się dużo o biologii tego szczególnie trudno przewidywalnego nowotworu, jednak nadal wiedza i możliwości techniczne w praktycznej walce z czerniakiem zawodzą. Wczesne wykrycie i profilaktyka są więc ważnymi elementami w walce z tym nowotworem.

Diagnostyka znamion barwnikowych i czerniaka stwarza zawsze trudności i wymaga doświadczenia. Podstawą rozpoznania jest badanie skóry, badanie dermatoskopowe i histopatologiczne. Na świecie przeprowadzane są od wielu lat badania przesiewowe, umożliwiające wczesne wykrycie czerniaka i kwalifikujące do leczenia prewencyjnego w przypadku znamion atypowych. Dzięki temu wyniki leczenia czerniaka i nowotworów skóry w tych krajach są znacznie lepsze. W USA na 100 przypadków czerniaka 20% kończy się zgonem, natomiast w Polsce – 55%. Programy badań przesiewowych, ze względu na ich bardzo wysokie koszty nawet w bardzo bogatych krajach nie zawsze są realizowane. W walce z czerniakiem pomagają media i programy edukacyjne kształtujące świadomość zdrowotną.

Autorzy przedstawiają przegląd aktualnej wiedzy na temat czerniaka i możliwości zastosowania jej w praktycznej walce z jednym z najbardziej złośliwych nowotworów człowieka.

Epidemiologia

Współczynnik zachorowań na 100 tys. mieszkańców wynosi średnio na świecie od 4 do 12 [1]. Najwyższy współczynnik stwierdzono w Australii – od 40 do 60 zachorowań rocznie, natomiast w Stanach Zjednoczonych 10–20 zachorowań na 100 tys. mieszkańców. W krajach europejskich najczęściej zachorowań notuje się w Skandynawii, ze współczynnikami zachorowań na poziomie 15 przypadków rocznie na 100 tys. mieszkańców, a najmniej w krajach śródziemnomorskich z ok. 5–7 zachorowaniami na 100 tys. mieszkańców [2]. Polska należy do krajów o niskim wskaźniku zachorowalności, ale z systematycznym wzrostem, wynoszącym 2,6% rocznie dla mężczyzn i 4,4% dla kobiet [3, 4]. Zachorowalność na czerniaka skóry w regionie Wielkopolski w 1995 r. wynosiła 3,3/100 tys. u mężczyzn i 3,1/100 tys. u kobiet [3], natomiast w 2002 r. 4,4/100 tys. u mężczyzn i 5,1/100 tys. u kobiet [5].

Melanoma is one of the most malignant human cancers with a still increasing factor of incidence. Skin melanoma diagnostics is based on clinical estimation of skin changes, precisely establishing clinical advanced needs to employ histopathological methods and some imaging techniques. Early diagnostics and prevention are the most important elements in prophylaxis and successful treatment of melanoma patients. In this aspect it seems to be most important to separate the group of high risk.

The method of choice in most melanoma cases is surgical resection. In this article we present the results of treatment of melanoma patients operated on in the Wielkopolska Cancer Centre. In a special manner we focused our attention on lymph node surgery. Similarly to results obtained by other authors we observed a strong correlation between presence of lymph node metastasis and patients' survival. Adjuvant therapies were discussed in advanced melanomas.

Here we present the current knowledge on prevention, diagnostics and melanoma treatment based on a review of the medical literature and own experience with management of melanoma cases.

Key words: melanoma, diagnostics, prophylaxis, treatment.

Diagnostyka

Diagnostyka czerniaka skóry polega na klinicznej ocenie wyglądu zmian skórnych na podstawie charakterystycznych objawów sklasyfikowanych w dwóch systemach: ABCD i 7-punktowej skali Glasgow. Część zmian, przy braku jednoznacznego rozpoznania klinicznego, kwalifikuje się do biopsji wycinającej z zachowaniem odpowiedniego marginesu zdrowej skóry, poszerzonego również o odpowiedni fragment podskórnej tkanki tłuszczowej dla przeprowadzenia dokładnej oceny histopatologicznej [6]. Ustalenie dokładnego stopnia zaawansowania klinicznego wymaga oprócz badania klinicznego i histopatologicznego zastosowania uzupełniających technik obrazowych. Obok klasycznych technik, takich jak zdjęcia radiologiczne, ultrasonografia, badania tomograficzne, stosuje się USG z wykorzystaniem głowic o wysokiej częstotliwości 20 MHz, identyfikujących czerniaka jako lity hipoechogeny naciek z wyraźnie odgraniczonym marginesem umożliwiającym pomiar grubości guza [7], badania z wykorzystaniem jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) [8] oraz bardzo dokładne badania techniką pozytronowej emisyjnej tomografii (PET) [9]. Niestety, część z tych badań ze względu na wysokie koszty nie ma zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Na podstawie uzyskanych informacji klinicznych i wyniku badania histopatologicznego ustala się stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka. Klasyfikacja TNM oraz stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka przedstawione zostały w tab. 1 i 2. Zmiany w sposobie leczenia i udział specjalistów różnych dziedzin medycyny w leczeniu wymagały dokonania korekty istniejącego systemu stopniowania klinicznego i określenia zasadniczych czynników prognostycznych. Zmiany wprowadził w 2002 r. Komitet Klasyfikacji Czerniaka (*Melanoma Staging Committee*) Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (*American Joint Committee on Cancer* AJCC) w porozumieniu z Komitetem TNM Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (*International Union Against Cancer* UICC) [10, 11]. Klasyfikacja została opracowana w porozumieniu z czołowymi ośrodkami zajmującymi się czerniakiem i opublikowana w 6. wydaniu *Podręcznika klasyfikacji nowotworów* (*Cancer Staging Manual*) z roku 2002.

Profilaktyka

Dotarcie do grupy osób szczególnie narażonych na zachorowanie i opracowanie ukierunkowanych i skutecznych metod profilaktyki ma podstawowe znaczenie w zapobieganiu zachorowaniom. Do czynników wysokiego ryzyka należą: intensywne ekspozycja na promienie słoneczne, zespół znamion dysplastycznych, pewne cechy fenotypowe (niebieski lub zielony kolor oczu, jasne, rude włosy, jasna karnacja, piegi, nadwrażliwość na światło słoneczne i skłonność do oparzeń słonecznych), zachorowania na czerniaka u krewnych, nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak, stany przedrakowe skóry w wywiadzie, większa liczba znamion barwnikowych. Należy przy tym pamiętać, że brak ww. czynników nie wyklucza ryzyka zachorowania. Natomiast osoby, u których występuje jeden lub dwa takie czynniki charakteryzują się 3,5 razy większą zapadalnością na czerniaka, a w przypadku trzech lub więcej nawet 20-krotnie [12].

Kosmetyki z filtrami anty-UV chroniące przed słońcem powinny być stosowane kilka razy dziennie. Ich działanie osłabiane jest przez pot, nie wszystkie są wodoodporne i łatwo mogą zostać wytarte. Kremy nie zabezpieczają przed całym zakresem promieniowania słonecznego. Na Ziemię dociera przede wszystkim promieniowanie UVA, które nie wywołując widocznych zmian na skórze w postaci oparzenia może przyczynić się do rozwoju czerniaka. Wyeliminowanie zakresu promieniowania, który odpowiedzialny jest za oparzenie skóry (promienie UVB) powoduje, że uzyskujemy fałszywą protekcję. Preparaty anty-UV starszej generacji mając taki zakres ochrony mogły zwiększać ryzyko zachorowania na czerniaka. W przeprowadzonych metaanalizach badań retrospektywnych udowodniono jednak, że stosowanie kremów z filtrami anty-UV nie zwiększyło ryzyka zachorowania na czerniaka [13]. Wiele z tych badań retrospektywnych potwierdziło przydatność kremów z filtrem UV w za-

Tabela 1. Nowa klasyfikacja czerniaka skóry**Table 1.** New classification of skin melanoma

T – guz (tumor)	Grubość w mm wg Breslowa	Obecność owrzodzenia
T1	≤1,0 mm	A: bez owrzodzenia i poziom naciekania wg Clarka II/III B: z owrzodzeniem i poziomem naciekania wg Clarka IV/V
T2	1,01–2,0 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
N – węzły (noduli)	Liczba węzłów z przerzutem	Charakter przerzutu
N1	1 węzeł	A: mikroprzerzuty ^H B: makroprzerzuty ^φ
N2	2–3 węzły	A: mikroprzerzuty B: makroprzerzuty C: przerzuty <i>in transit</i> , satelity bez przerzutów w węzłach
N3	4 lub więcej lub przerzuty <i>in transit</i> , satelity z przerzutami do węzłów	
M – przerzuty odległe (<i>metastases</i>)	Lokalizacja	Poziom dehydrogenazy mleczanowej
M1A	odległe do skóry, tkanki podskórnej, węzłów	normalny
M1B	ptuca	normalny
M1C	narządy mięsiste, inne przerzuty odległe	normalny podwyższony

^H mikroprzerzuty oceniane są w biopsji węzła wartowniczego lub w elektywnej limfadenektomii

^φ makroprzerzuty to klinicznie badane przerzuty do węzłów chłonnych poddane leczniczej limfadenektomii

Tabela 2. Proponowane grupy klinicznego zaawansowania czerniaka**Table 2.** Proposed groups of clinical stage of melanoma

Klasyfikacja kliniczna ^E	Klasyfikacja patologiczna ^I					
	T	N	M	T	N	M
O	Tis	NO	MO	Tis	NO	MO
IA	T1a	NO	MO	T1a	NO	MO
IB	T1b	NO	MO	T1b	NO	MO
	T2a	NO	MO	T2a	NO	MO
IIA	T2b	NO	MO	T2b	NO	MO
	T3a	NO	MO	T3a	NO	MO
IIB	T3b	NO	MO	T3b	NO	MO
	T4a	NO	MO	T4a	NO	MO
IIC	T4b	NO	MO	T4b	NO	MO
III*	każde T, N1, N2, N3, MO					
IIIA				T1-4a	N1a	MO
				T1-4a	N2a	MO
IIIB				T1-4b	N1a	MO
				T1-4b	N2a	MO
				T1-4a	N1b	MO
				T1-4a	N2b	MO
				T1-4a/b	N2c	MO
IIIC				T1-4b	N1b	MO
				T1-4b	N2b	MO
				każde T	N3	MO
IV	każde T	każde N	każde M	każde T	każde N	każde M

^E klasyfikacja kliniczna opiera się na informacjach z badania przedmiotowego i radiologicznego

^I klasyfikacja patologiczna zawiera informacje o mikroprzerzutach, stanie węzłów chłonnych

^φ dla klasyfikacji klinicznej nie ma stopnia III



Ryc. 1 Skala ABCD (czerniak przedramienia o wymiarach 4 x 6 cm)

Fig. 1. ABCD scale (melanoma of antebrachium, 4 x 6 cm)

- A – asymetria (*asymmetry*)
- B – brzegi (*border irregularity*)
- C – kolor (*colour variegation*)
- D – duże rozmiary (*diameter >6 mm*)
- E – wypukłość (*elevation*)

porozumieniu rozwoju czerniaka [14, 15]. Potrzeba wielu lat badań prospektywnych do potwierdzenia skuteczności aktualnych formuł preparatów anty UV-A i UV-B. W obowiązujących zaleceniach towarzystw dermatologicznych (m.in. *American Academy of Dermatology* oraz *American Cancer Society*) uważa się, że pomimo braku jednoznacznych dowodów na skuteczność takiej ochrony, stosowanie takich preparatów stanowi uzupełnienie fizycznej ochrony przed szkodliwym promieniowaniem UV [16].

Na podstawie przeprowadzonych programów prewencyjnych i badań przesiewowych stwierdzono, że gdyby każdy został przebadany raz w roku pod kątem czerniaka, to zgony z jego powodu należałyby do rzadkości. Niestety, na podstawie doświadczeń badań przeprowadzonych w USA relacja kosztów do uzyskanych wyników uniemożliwia ich powszechne stosowanie [17]. Podczas przeprowadzonej przy współpracy Urzędu Miasta Poznania i Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w 2002 r. akcji prewencyjnej badania skóry i zapobiegania czerniakowi, stwierdziliśmy duże zainteresowanie taką formą profilaktyki. Na badanie mogli zgłosić się mieszkańcy Poznania w wieku powyżej 18 lat. W grupie 524 pacjentów skierowanych na zabiegi ambulatoryjne stwierdzono w prawie 70% przypadków łagodne zmiany barwnikowe, w 24% przypadków łagodne niemelanocytarne zmiany skórne najczęściej o charakterze rogowacenia, w 7,6% raki skóry. Czerniaka wykryto u 1,5% operowanych pacjentów. Raki skóry wykryte w ramach programu badań przesiewowych to 34 raki podstawnokomórkowe i 6 raków płaskonabłonkowych. Były to wczesne, mało zaawansowane przypadki skierowane do leczenia chirurgicznego. Na 1000 przebadanych osób wykryto 4 przypadki czerniaka, co w porównaniu ze średnim występowaniem czerniaka 4/100 tys. w Polsce daje 100 razy większą wartość w przebadanej grupie. Szczegółowe wyniki programu badań przesiewowych zostaną przedstawione w publikacji.



Ryc. 2. Skala Glasgow (czerniak skóry grzbietu o wymiarach 3 x 3 cm)

Fig. 2. Glasgow's scale (skin melanoma of back, 3 x 3 cm diameter)

- 1 – zmiana rozmiaru (*change of size*)
- 2 – zmiana kształtu (*change of shape*)
- 3 – zmiana koloru (*change of colour*)
- 4 – stan zapalny (*inflammatory process*)
- 5 – sączenie lub krwawienie (*weeping or bleeding*)
- 6 – zmiana czucia (*change of sensation*)
- 7 – rozmiar powyżej 7 mm (*size up 7 mm*)

Wykrywanie wczesnych postaci czerniaka

Zasadniczym elementem wykrycia wczesnej postaci czerniaka jest niewymagające specjalnego wyposażenia pełne przedmiotowe badanie skóry. Pozwala w większości przypadków na trafne wybranie do weryfikacji histopatologicznej podejrzanych zmian. Pacjentów skierowanych do obserwacji informuje się i szkoli w umiejętności rutynowego samobadania skóry [18]. Podstawowym instrumentarium pozwalającym na dokładniejszą ocenę zmiany barwnikowej *in situ* jest dermatoskopia z zastosowaniem olejku imersyjnego. Technika mikroskopii epiluminescencyjnej umożliwia ocenę morfologiczną szeregu cech mogących ułatwić rozpoznanie *in vivo*. W ocenie kieruje się zasadami sklasyfikowanymi w dwóch systemach: ABCD i 7-punktowej skali Glasgow. Bardziej popularną w USA i stosowaną w Polsce jest skala ABCD. Wymienione wyżej skale przedstawiono na ryc. 1. i 2. [19]. W ostatnich latach pojawiły się nowe typy dermatoskopów połączonych z aparatami cyfrowymi, pozwalające na ocenę zmian skórnych dzięki odpowiedniemu oprogramowaniu, co zmniejsza fałszywie ujemną ocenę kliniczną i pozwala na wykonywanie badań kontrolnych. Badanie to powinno być jednak wykonywane przez osoby z dużym doświadczeniem w ocenie zmian skórnych. Przeprowadzone przez Evansa i wsp. badania wykazały, że lekarze nie będący specjalistami chorób skóry 3 razy częściej niż dermatolodzy nie rozpoznawali czerniaka [12].

Leczenie chirurgiczne

Operacyjne wycięcie jest podstawową metodą leczenia czerniaka. Zakres zabiegu chirurgicznego zależy od stopnia miejscowego zaawansowania zmiany, lokalizacji zmiany i stanu klinicznego węzłów chłonnych. Ocena marginesów

Tabela 3. Schemat leczenia czerniaka w zależności od głębokości naciekania wg Breslowa
Table 3. The schema of melanoma treatment depending on depth of infiltration according to Breslow

	głębokość nacieku			
	<i>in situ</i>	<1 mm	1–4 mm	>4 mm
marginesy wycięcia	5 mm lub 2 mm, po pierwotnej biopsji	1 cm	2–3 cm	2–3 cm
limfadenektomia	bez limfadenektomii	bez limfadenektomii	biopsja węzła wartowniczego	tylko w przypadku makroskopowych cech zajęcia przez przerzuty
leczenie uzupełniające	bez leczenia	grupy chorych dużego ryzyka	do rozważenia, badania kliniczne	do rozważenia, badania kliniczne

wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka w ostatnich latach udowodniła brak konieczności stosowania wycięć z marginesem 5 cm. Wiadomo jednak, że grubość naciekania skóry wg Breslowa jest znaczącym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej [20]. Zalecane boczne marginesy wycięcia oraz schemat leczenia czerniaka w zależności od głębokości nacieku przedstawiono w tab. 3. [21, 22]. Tkanki wycina się do powięzi. Nie wykazano dodatkowych korzyści z poszerzania wycięcia o głębsze warstwy.

Rola chirurgii węzłów chłonnych w czerniaku znacznie zmieniła się w ostatnich latach – od wykonywanych elektywnie limfadenektomii w przypadku niezmiennych makroskopowo węzłów chłonnych z selektywną limfadenektomią w zmienionych przerzutowo węzłach, do nowoczesnych sposobów identyfikacji chorych z utajnionymi przerzutami do węzłów chłonnych. Oceniliśmy retrospektywnie wyniki leczenia 124 pacjentów leczonych z powodu czerniaka w latach 1990–1994 na II Oddziale Chirurgii Onkologicznej (tab. 4.) w zależności od wykonanej limfadenektomii zarówno selektywnej, jak i elektywnej. W ocenianej grupie chorych potwierdzono wpływ stanu węzłów chłonnych na czas przeżycia [23]. Wykonana limfadenektomia nie zmieniała czasu przeżycia w porównaniu z grupą z jedynie miejscowym wycięciem czerniaka. W badanej grupie jednoczesne wycięcie węzłów chłonnych wraz z wycięciem guza nie miało statystycznie znamiennego wpływu na medianę przeżycia oraz rozkład kumulacji przeżycia. Potwierdza to opinię wielu autorów niezalecających wykonywania równoczesnej elektywnej limfadenektomii [24–27]. Silna korelacja obecności przerzutów w węzłach chłonnych z czasem przeżycia świadczy o konieczności weryfikacji węzłów. Biopsja węzła wartowniczego wprowadzona w ostatnich latach jako standard w leczeniu czerniaka pozwala na oszczędzenie węzłów chłonnych u pacjentów bez przerzutów, zmniejszając narażenie chorego na niepotrzebne powikłania pooperacyjne przy zachowaniu takich samych wyników leczenia [23, 26, 28–34].

Uzyskiwane przez nas wyniki chirurgicznego leczenia czerniaka wyraźnie odbiegają od uzyskiwanych w krajach lepiej rozwiniętych. Z analizy przeżycia 202 pacjentów leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 1990–1995 (tab. 5., ryc. 3.) wynika, że 25% pacjentów zmarło w ciągu 26 mies., a 50% przeżyło dłużej niż 87,4 mies.

Tylko ponad połowa (56%) pacjentów przeżyła 5 lat od operacji w porównaniu z 80–90% przeżywalnością w USA i Australii. Największy wzrost liczby zgonów z powodu czerniaka w leczonej u nas grupie nastąpił pomiędzy 16. a 32. mies. po operacji. Kolejne obniżanie prawdopodobieństwa przeżycia następowało do przedziału 65,5 mies. i po okresowym wzroście w przedziale 81,8 mies. osiągnęto najmniejszą wartość w przedziale 98,2 mies. Z uzyskanych informacji o gęstości prawdopodobieństwa przeżycia w odpowiednich przedziałach czasu liczonych od operacji stwierdziliśmy, że okres 5 lat (60 mies.) określany w wielu nowotworach złośliwych jako wskaźnik uzyskania korzystnego efektu leczenia jest za krótkim okresem do postawienia takich wniosków w przypadku czerniaka. Na podstawie analizy czasu przeżycia w badanej grupie dopiero obserwacja, co najmniej 98-miesięczna (ok. 8 lat) pozwala przewidywać, że pacjent znalazł się w grupie z korzystnym rokowaniem i zwiększającym się z każdym miesiącem prawdopodobieństwem przeżycia bez nawrotu czerniaka.

Rola oceny węzła wartowniczego

Od kilku lat ośrodki onkologiczne na całym świecie i większość oddziałów chirurgii onkologicznej w Polsce wprowadziły metodę leczenia czerniaka z wykorzystaniem znakowania węzła wartowniczego (*sentinel node* – SN). Celem wprowadzenia tej metody było zastąpienie poprzednio powszechnie stosowanego profilaktycznego wycięcia węzłów chłonnych (*Elective Lymph Node Dissection* – ELND) zabiegiem mniej inwazyjnym, pozwalającym na zachowanie węzłów chłonnych u blisko 80% pacjentów. Metoda SN cechuje się minimalną inwazyjnością, jest ukierunkowana na specyficzny węzeł chłonny, tzw. węzeł wartowniczy, czyli pierwszy w zakresie splotu chłonnego z obszaru skóry objętego procesem nowotworowym. Pozwala na oszczędzenie niezmiennych węzłów chłonnych u pacjentów bez przerzutów, zmniejszając narażenie chorego na niepotrzebne powikłania pooperacyjne przy zachowaniu takich samych wyników leczenia [26, 28–34]. Aktualnie metoda SN uważana jest za standardowe podejście do klasyfikowania stadium pierwotnego ogniska czerniaka złośliwego, czyli określenia tego, czy u pacjenta pojawiła się choroba na poziomie mikroskopowym w regionalnych węzłach chłonnych, czy nie [35]. Dzięki wykorzystaniu nowoczesnych technik poszukiwania węzła wartowniczego wykorzystujących de-

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna i patologiczna 124 pacjentów operowanych po raz pierwszy w latach 1990–1994 w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu na II Oddziale Chirurgii Onkologicznej z powodu czerniaka skóry z uwzględnieniem podziału na grupę pacjentów, u których wykonano wycięcie guza wraz z wycięciem regionalnych węzłów chłonnych (*Local Tumor Dissection+Lymph Node Dissection* – LTD+LND) oraz pacjentów, u których wykonano jedynie miejscowe wycięcie guza (*Local Tumor Dissection* – LTD)

Table 4. Clinical and pathological characteristic of 124 melanoma patients operated on in 1990-1994 in the Second Oncological Surgery Ward including group with local tumour dissection plus lymph node dissection and group with local tumour dissection

Cecha		LTD+LND		LTD	
liczba pacjentów		52	41,9%	72	58,1%
średni wiek w latach, zakres		54,63	27–79 lat	53,8	22–80 lat
płeć	mężczyźni	20	38,5%	27	37,5%
	kobiety	32	61,5%	45	62,5%
5-letnie przeżycia		25	48,1%	35	48,6%
rozszew czerniaka		34	65,4%	42	58,3%
przerzut czerniaka do	węzłów chłonnych	30	57,7%	25	34,0%
	skóry	19	36,5%	18	25,0%
	n. wewnętrznych	18	34,6%	25	34,0%
lokalizacja zmiany	pozakończynowa	18	34,6%	44	61,1%
	kończynowa	34	65,4%	28	38,9%
postać histologiczna	SSMM	42	80,8%	56	77,8%
	NMM	10	19,2%	16	22,2%
grubość zmiany w mm wg Breslowa	0–0,75	0	0,0%	6	8,3%
	0,76–1,5	5	9,6%	8	11,1%
	1,51–4,0	18	34,6%	22	30,5%
	>4,0	29	55,8%	36	50,0%
poziom naciekania wg Clarka	I	0	0,0%	0	0,0%
	II	0	0,0%	7	9,7%
	III	24	46,2%	38	52,8%
	IV	18	34,7%	22	30,6%
	V	10	19,2%	5	6,9%
naciek limfocytarny	tak	29	55,7%	44	61,1%
	nie	23	44,2%	28	38,9%
obecność cech regresji	tak	18	34,6%	26	36,1%
	nie	34	65,4%	46	63,9%
owrzodzenie	tak	36	69,2%	43	59,7%
	nie	16	30,8%	29	40,3%
satelity	tak	1	1,9%	2	2,8%
	nie	51	98,1%	70	97,2%
zawartość melaniny	tak	45	86,5%	67	93,1%
	nie	7	13,5%	5	6,9%

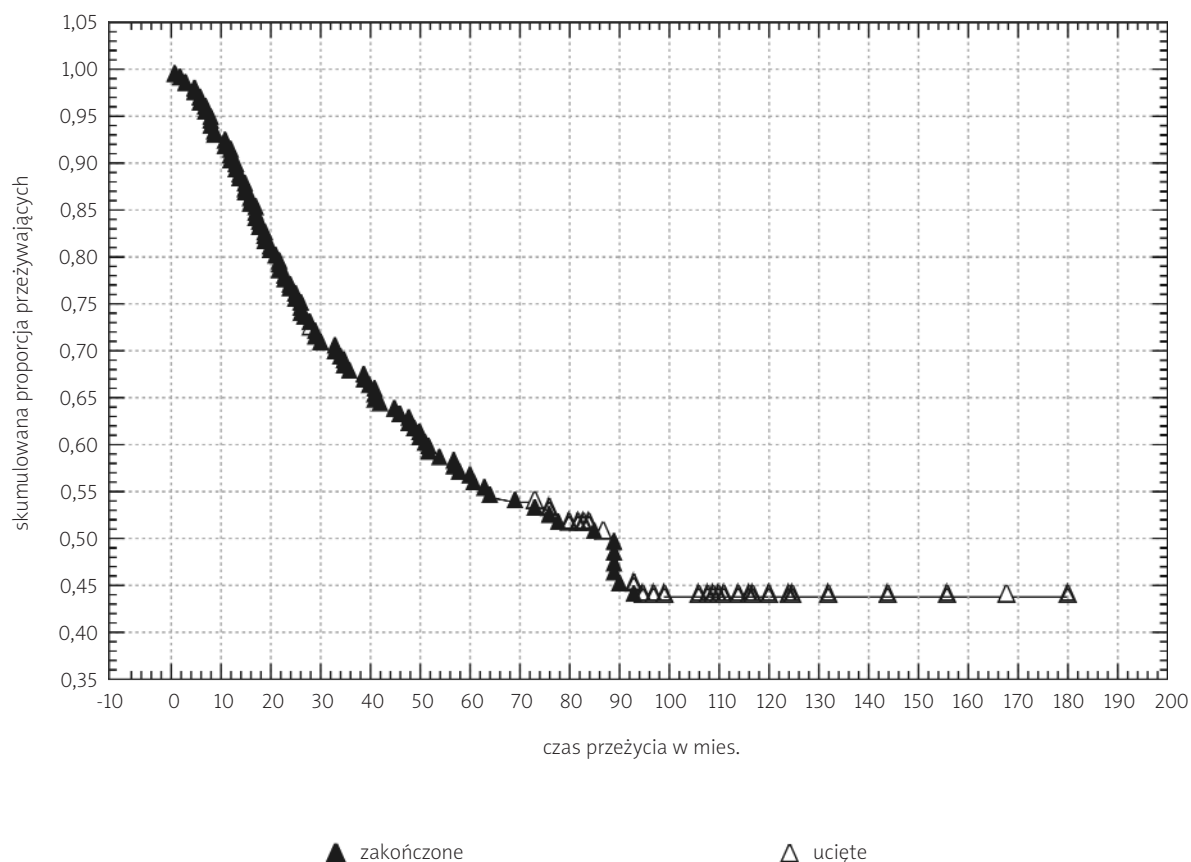
tektory promieniowania gamma, odsetek wyników fałszywie negatywnych jest niezmiernie niski przy uzyskaniu bardzo dużych korzyści terapeutycznych.

Zgodnie ze standardami leczenia czerniaka w liczących się ośrodkach onkologicznych w Polsce oraz w Europie zabieg ten odbywa się z wykorzystaniem potrójnej metody lokalizacji, na którą składa się: limfoscintygrafia splotu chłonnego z okolicy ogniska pierwotnego, lokalizacja węzła z wykorzystaniem znacznika izotopowego wykrywanego gamma kamerą i barwnika (błękitu metylenowego). SN badany jest na podstawie skrawków uzyskanych z wielokrotnych przekrojów barwionych za pomocą hematoksyliny i eozyny oraz metodami immunohistochemicznymi przy użyciu przeciwciał przeciwko markerom związanym z czerniakiem (S-100,

HMB-45, MelanA/Mart-1) [36]. Stosowano również analizę skrawków mrożonych z badaniem śródoperacyjnym. Obecnie rezygnuje się z tej metody ze względu na utratę tkanki w trakcie obróbki oraz jej zniekształcenie podczas rozmrażania i przygotowywania bloków parafinowych. Utracie ulegał także zwykle obszar podtorebkowy węzła, czyli ta część, która najczęściej zawiera komórki przerzutowe [37, 38]. W literaturze podkreśla się rolę przygotowania i techniki wykonywania seryjnych skrawków z SN. Przeprowadzone badania nie wykazały jednak różnic w uzyskiwanych wynikach w zależności od liczby skrawków z węzła chłonnego [39–41]. Zaleca się rutynowe wykonywanie we wszystkich węzłach wartowniczych badań immunohistochemicznych. Jednak Cochran i wsp. [39] zalecają barwienia immunohistoche-

Tabela 5. Charakterystyka 202 pacjentów leczonych z powodu czerniaka skóry na II Oddziale Chirurgii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w latach 1990–1995**Table 5.** Characteristic of 202 melanoma patients operated on in the Second Oncological Surgery Ward in 1990-1995

Cecha		Liczba	Procent
liczba pacjentów		202	100%
średni wiek w latach, zakres		52,8	(16–85 lat)
płeć	mężczyźni	69	34,2%
	kobiety	133	65,8%
rozsiew czerniaka	tak	103	50,9%
	nie	99	49,1%
przerzut czerniaka do:	węzłów chłonnych	79	39,1%
	skóry	46	22,8%
	narządów wewnętrznych	65	32,2%
lokalizacja zmiany	pozakończynowa	109	53,9%
	kończynowa	93	46,1%
grubość zmiany w mm wg Breslowa	0–1,0	13	6,4%
	1,01–2,0	23	11,4%
	2,01–4,0	76	37,6%
	>4,0	90	44,6%
poziom naciekania wg Clarka	I	1	0,5%
	II	21	10,4%
	III	98	48,5%
	IV	60	29,7%
	V	22	10,9%

**Ryc. 3.** Krzywa rozkładu kumulacji przeżycia chorych na czerniaka skóry wg skali Kaplana-Meiera dla 202 pacjentów leczonych na II Oddziale Chirurgii Onkologicznej w latach 1990–1995**Fig. 3.** Graph of survival time vs. cumulative proportion surviving according to Kaplan-Meier method for 202 patients treated in the Second Oncological Surgery Ward in 1990-1995

miczne tylko, jeżeli podczas badania mikroskopowego nie stwierdza się widocznych przerzutów. Liczba przerzutów wykrytych na podstawie badania preparatów barwionych tylko metodą HE jest coraz wyższa. Zaledwie 12% węzłów, w których są przerzuty można diagnozować jedynie metodami immunohistochemicznymi [42].

Bardzo duże zainteresowanie wzbudza biologia samego węzła chłonnego określanego jako wartowniczy. Poszukuje się charakterystycznych cech pozwalających na odróżnienie go od pozostałych węzłów chłonnych. Jednocześnie podkreśla się rosnącą rolę patologa w jego ocenie. W jednym z badań podaje się do mieszanki barwnika i izotopu widocznych pod mikroskopem cząsteczek, np. węgla, służących do potwierdzenia identyfikacji SN przez patologa. Głównym problemem w ocenie barwionych HE węzłów wartowniczych jest obecność makrofagów zawierających lub nie melaninę, przypominających komórki czerniaka. Techniki immunohistochemiczne pozwalają na odróżnienie tych komórek. Badanie immunohistochemiczne na obecność białka S-100 jest bardzo czułe, ale nieswoiste. Wykrywa komórki dendrytyczne, torebkowe, beleczkowe, komórki znamion i Schwanna osłonek nerwowych. Komórki dendrytyczne rozpoznawane są na podstawie ich charakterystycznych cech, takich jak występowanie w peryferyjnych przykorowych częściach węzła, obecności nerkowatych jąder komórkowych i polidendrytycznej budowy morfologicznej. W SN ze względu na stan immunosupresji zmieniają się w komórki bezdendrytyczne, trudne do odróżnienia od niewoidalnych komórek czerniaka [43–45]. Pozostałe standardowe markery immunohistochemiczne są bardziej swoiste niż S-100, ale nie ulegają ekspresji w 20% komórek czerniaka.

W zakończonych badaniach prospektywnych stwierdzono, że obecność komórek czerniaka w SN jest istotnym czynnikiem prognostycznym [46]. Pojawiły się jednak wątpliwości związane z nieobecnością w 87% przerzutów w dalszych usuwanych węzłach chłonnych innych niż SN. Nie potwierdzono korzyści z wykonywanej w tych przypadkach limfadenektomii. W pozostałych zwykle stwierdza się przerzut do jednego węzła innego niż SN z niewielką objętością przerzutu. Prowadzi się badania nad czynnikami prognostycznymi związanymi z SN, takimi jak objętość, wielkość, głębokość inwazji, lokalizacja przerzutu w węzle, ocena immunosupresji na podstawie wyglądu komórek dendrytycznych. W programie badań nad czerniakiem pod egidą WHO (*WHO Melanoma Program*) prowadzone są prace nad prognostyczną wartością pomiarów wszystkich mikro- i makroognisk przerzutów czerniaka [47]. Prawdopodobnie w najbliższych latach mikrostopniowanie SN wejdzie do rutynowego postępowania. Shivers i wsp. [48] w swoich badaniach nad molekularną klasyfikacją czerniaka ustalili 4 kategorie ryzyka na podstawie badania SN:

- 1) stwierdzenie przerzutów w badaniu HE,
- 2) w badaniach immunohistochemicznych bez potwierdzenia w barwieniu HE,
- 3) jedynie w badaniu przeprowadzonym przy pomocy reakcji łańcuchowej polimerazy,
- 4) węzły niewykazujące obecności komórek czerniaka w żadnym badaniu.

Sytuacja stwierdzenia przerzutu w barwieniu HE lub jego braku jest klinicznie jednoznaczna i pacjenta poddaje się odpowiednio limfadenektomii lub kieruje do ścisłej kontroli. Problem stanowią pacjenci z przerzutem stwierdzonym jedynie na podstawie badań immunohistochemicznych lub PCR. W tych przypadkach nie wiadomo czy wykrycie mikrośladów czerniaka w węzle wartowniczym jest już przerzutem, czy może *depozytem* komórkowym lub naturalną reakcją obronną związaną np. z prezentacją antygeny. Postępowanie z takimi przypadkami nie zostało jeszcze ustalone. Od początku wprowadzenia metody SN krytykowano potencjalną możliwość wzrostu liczby przerzutów *in transit*. Wykazano jednak, że chirurgia regionalnego układu chłonnego związana z SN nie zwiększa takiego ryzyka [49, 50]. Aktualnie prowadzi się badania nad jeszcze mniej inwazyjnymi sposobami biopsji węzła wartowniczego. Jedną z metod to biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (*fine needle aspiration biopses*) pod kontrolą spektroskopii rezonansu magnetycznego, opierająca się na stwierdzeniu, że węzły chłonne związane z inwazją czerniaka zawierają w spektroskopii specyficzne sygnały (*magnetics resonance spektra peaks*) choliny, turyny i innych charakterystycznych metabolitów. Prowadzone badania mogłyby stać się nową nieinwazyjną metodą oceny węzła wartowniczego *in vivo* [51, 52].

Bardzo interesująca jest przedstawiona m.in. przez Cochrana i wsp. [53] oraz Farada i wsp. [54] koncepcja selektywnej supresji w SN. Wykryte elementy odróżniające SN od niezmiennych węzłów, to zmniejszenie powierzchni korowej, redukcja złożonych dendrytów, brak markerów aktywacji, takich jak HLA-Dr, obniżona aktywność na bodźce proliferacyjne, zwiększona liczba komórek supresorowych, zmiany w rozkładzie limfocytów cytotatycznych. Próba poznania mechanizmów związanych z tym defektem immunologicznym może przyczynić się do znalezienia sposobu odwrócenia jego efektów i zmniejszenia potencjalnej inwazyjności czerniaka. Na teoretycznych założeniach tych mechanizmów opiera się wiele szczepionek, w tym np. zawierających komórki dendrytyczne [54].

Leczenie zaawansowanego przerzutowego czerniaka

Wykrywanie przerzutów czerniaka opiera się na wynikach badania przedmiotowego i podstawowych badań obrazowych, takich jak RTG i USG. Dopiero w przypadku ich podejrzenia dobiera się odpowiednie badania uzupełniające, tj. tomografię komputerową do oceny przerzutów do płuc, narządów mięszsowych czy rezonans magnetyczny przydatny w wykrywaniu przerzutów czerniaka do mózgu [56]. W ostatnim czasie na świecie uważa się, że częściowo przydatne może być również badanie metodą PET [57]. W Polsce mała dostępność tego badania, brak doświadczenia zarówno radiologów wykonujących i opisujących badanie, jak i lekarzy, na których zlecenie badanie jest wykonywane wpływa na niewielkie wykorzystanie PET. Jednak w miarę wzrostu liczby wykonywanych badań i doświadczenia prawdopodobnie znajdzie również swoje miejsce w diagnostyce czerniaka.

W przypadku wznowy miejscowej, stwierdzenia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych zasadniczą meto-

dą leczenia jest wycięcie chirurgiczne z zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej. Stwierdzenie przerzutów nie więcej niż do 3 narządów miękkich jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Przeżycia 5-letnie w leczeniu przerzutów czerniaka do płuc stwierdza się u 20% pacjentów [58, 59], natomiast do narządów jamy brzusznej w 28–41% [60–62]. Szczególnym przypadkiem rozsiewu czerniaka są jego liczne ogniska przerzutowe w obrębie kończyny bez klinicznie uchwytanych objawów rozsiewu ogólnego. Dla takich przypadków można zastosować izolowaną perfuzję kończyny w hipertermii. Metoda ta wymaga chirurgicznej otwartej kaniulacji dużych naczyń kończyny i zastosowanie krążenia pozaustrojowego. W wersji uproszczonej możliwa jest również izolowana infuzja kończynowa. Podaje się leki cytotoksyczne, najczęściej melphalan w temp. 40–41,5°C. Całkowita liczba odpowiedzi na to leczenie przekracza 50% [63, 64]. Obydwie metody uznaje się za skuteczne i zaleca się stosowanie w przypadkach rozsiewu lokalnego w obrębie kończyny bez możliwości chirurgicznego wycięcia. Nie wykazano natomiast korzyści w przedłużeniu czasu przeżycia w profilaktycznym stosowaniu tej metody dla czerniaków o dużym ryzyku wznowy i rozsiewu [65].

Czerniak przez wiele lat uznawany był za nowotwór promieniooporny [66, 67]. Rozwój radiobiologii i dokładne określenie współczynnika wrażliwości tkanek na zmianę wysokości dawki frakcyjnej dla różnych linii komórkowych czerniaka wykazały heterogenność komórek czerniaka z koniecznością indywidualizacji dawki frakcyjnej [67–70]. Dzięki tym osiągnięciom aktualnie stosuje się radioterapię w leczeniu paliatywnym i wspomagającym radykalne leczenie chirurgiczne [67, 70].

Wskazaniem do zastosowania radioterapii w leczeniu czerniaka jest dyskwalifikacja do zabiegu chirurgicznego, brak zgody na leczenie operacyjne, uzupełnienie leczenia chirurgicznego w przypadku wątpliwej radykalności zabiegu, wznowa miejscowa, przerzuty do węzłów chłonnych, pojedyncze przerzuty do skóry, kości, tkanki podskórnej, rzadziej pojedyncze przerzuty do narządów wewnętrznych, po usunięciu przerzutu do mózgu lub paliatywnie w wybranych przypadkach niewielkich do 2 cm przerzutów do mózgu, paliatywnie przeciwbólowo w przerzutach do kości, rdzenia kręgowego, naciekaniu nerwów, w celu zahamowania krwawienia oraz w wybranych mało zaawansowanych przypadkach czerniaka gałki ocznej alternatywnie do zabiegu operacyjnego (brachyterapia) lub uzupełniająco po enukleacji gałki ocznej w przypadku naciekania nerwu wzrokowego, twardówki i spojówki [70].

Leczenie uzupełniające czerniaka

Jednym z najważniejszych problemów związanych z leczeniem czerniaka jest jego biologiczna agresywność i zdolność do tworzenia przerzutów nawet w przypadku małych guzów o głębokości naciekania <2 mm wg Breslow. Mediana czasu przeżycia dla tych chorych wynosi 7 mies. [71]. Trwają liczne badania kliniczne leczenia chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu miejscowego (w II stopniu zaawansowania klinicznego), u chorych, u których wycięto regionalne węzły chłonne z powodu przerzutów (stopień III) oraz u chorych z przerzutami odległymi.

Chemioterapia

Pacjenci, u których stwierdzono wznowę miejscową i/lub przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych narażeni są na wysokie ryzyko rozsiewu czerniaka i powstanie przerzutów odległych. Zasadniczym leczeniem w tych przypadkach jest leczenie chirurgiczne. Jednak wielu z tych chorych ma już w trakcie leczenia mikroprzerzuty i dlatego powinni być kwalifikowani do leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego w ramach prospektywnych badań klinicznych [72]. Terapia systemowa w zaawansowanym czerniaku opierała się początkowo na lekach alkilujących przede wszystkim dakarbazyną (DTIC) i karmustynie (BCNU). Odsetek odpowiedzi na leczenie DTIC wynosi 19%, a mediana czasu remisji 4 mies. U pacjentów z przerzutami odległymi przeżycia 6-letnie wynoszą mniej niż 2% [73]. Kolejnym stosowanym lekiem z tej grupy jest temozolamid. Jest aktywnym metabolitem DTIC, który może być podawany doustnie. Niewiele większą skuteczność od DTIC uzyskano stosując fotemustynę, nitrozomocznik trzeciej generacji. Odsetek odpowiedzi był prawie 2-krotnie większy z wydłużeniem czasu przeżycia o 1,6 mies. w porównaniu z DTIC [74]. Próby stosowania schematów wielolekowych nie przyniosły oprócz nieco wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie poprawy przeżyć chorych na czerniaka [19, 75].

W przypadkach wznowy miejscowej, przerzutów *in transit* w obrębie kończyny stosuje się izolowaną perfuzję lub infuzję dotętniczą leków chemioterapeutycznych. Metodą stosowaną obecnie jest perfuzja w temperaturze 40–41,5°C z użyciem melphalanu. Prowadzi się badania nad poprawieniem efektu terapeutycznego przez dodanie czynnika martwicy guza (TNF) i gamma interferonu do płynu perfuzyjnego [19]. Vrouenraets i wsp. udowodnili optymalną skuteczność perfuzji kończynowej w II stopniu toksyczności (uogólnione zaczerwienienie, obrzęk, całkowicie cofające się po terapii) i brak korzyści terapeutycznych po przekroczeniu tego stopnia [76].

Biochemioterapia

Prowadzone są liczne badania kliniczne nad skutecznością łączenia hormonów z dakarbazyną (tamoksyfen i dakarbazyna) [77–80] oraz leków biologicznych z dakarbazyną, tj. interferonu alfa-2, interleukiny-2 (IL-2) [81–87]. Podejmowano próby leczenia w wielolekowych kombinacjach chemioterapeutycznych i terapii biologicznej interferonem alfa w połączeniu lub nie z interleukiną-2 [80]. Obiecujące wstępne doniesienia łączenia bioterapii i chemioterapii nie zostały jednak potwierdzone w wieloosrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych w porównaniu z monoterapią DTIC [88]. W związku z powyższym nie wprowadzono do standardowego leczenia czerniaka żadnego z tych schematów, a najlepszym schematem możliwym do zastosowania jest monoterapia DTIC. Ze względu na liczne mechanizmy immunologiczne czerniak jest nowotworem, w którym prowadzi się wiele badań nad wpływem układu odpornościowego na biologię tego nowotworu. Wśród dowodów na immunologiczne podłoże czerniaka należy wymieniwać: spontaniczną remisję, występowanie autoimmunologicznie uwarunkowanego bielactwa, towarzyszącą reakcję limfocytarną, zmiany aktywności komórek dendrytycznych (IDC),

aktywność licznych kinin, w tym czynnika martwicy guza (TNF) czy też zmiany ekspresji głównego układu zgodności tkankowej, np. w obrębie markerów aktywacji HLA-Dr. Uważa się, że bioterapia jest obecnie najbardziej obiecującym sposobem leczenia uzupełniającego.

Podsumowanie

Dane dotyczące leczenia czerniaka nie wystarczają na razie do przyjęcia innego niż obowiązujące standardy sposobu postępowania. Podstawowe leczenie chirurgiczne na obecnym etapie nie zmieniło wyników leczenia, zmniejszając jedynie jego zakres i poprawiając selektywność. Nadal brakuje skutecznego leczenia adjuwantowego. Trwała odpowiedź na leczenie obserwowana jednak u nielicznych chorych podtrzymuje nasze nadzieje na znalezienie za pomocą najpierw wybiórczych, a następnie randomizowanych badań klinicznych skutecznego sposobu leczenia. Wobec braku wyraźnego postępu terapeutycznego aktualnie najistotniejszym elementem jest wczesna wykrywalność czerniaka i edukacja społeczna.

W świetle przedstawionych aspektów diagnostyki i leczenia czerniaka oraz dominującej roli wczesnego rozpoznania jako jedynego sposobu poprawienia wyników leczenia, nadal aktualne pozostaje przesłanie Nevilla Davisa: *czerniak swój przekaz wypisuje własnym atramentem na skórze, przez co staje się widoczny dla wszystkich (melanoma writes its message in the skin with its own ink and is there for all to see)*. Niektórzy jednak, chociaż widzą, to nie rozumieją tego przekazu [98].

Piśmiennictwo

- Boni R, Schuster C, Nehrhoff B, Burg G. Epidemiology of Skin Cancer. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl. 2): 48-51.
- Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 280-90.
- Godlewski D. Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce. Agencja BAS – Biuro Analiz Społecznych 1998.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii – Instytut Marii Skłodowskiej Curie 2002.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii – Instytut Marii Skłodowskiej Curie 2004.
- Ruka W. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku skóry. W: Krzakowski M, Siedlecki P (red.). Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. Grupa Multimedialna, Warszawa 1999; 89-103.
- Cammarota T, Pinto F, Magliaro A, Sarno A. Current uses of diagnostic high frequency US in dermatology. *Eur J Radiol* 1998; 27: 215-223.
- Takahashi M, Kohda H. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 513-515.
- Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-d-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1993; 34: 1420-1427.
- Balch CM, 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.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. 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.
- Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk Factors for the development of malignant melanoma- I: review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1998; 14: 393-408.
- Diffey BL. Sunscreen and melanoma: the future looks bright. *Br J Dermatol* 2005; 153: 378-81.
- Espinosa AJ, Sanchez HJ, Bravo F, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res* 1999; 9: 199-205.
- Moseley HS, Giuliano AE, Storm FK 3rd, et al. Multiple primary melanoma. *Cancer* 1979; 70: 1911-6.
- Rigel DS, Naylor M, Robinson J. What is the evidence for a sunscreen and melanoma controversy? *Arch Dermatol* 2000; 136: 1447-9.
- Rigel DS. Is the ounce of screening prevention for skin cancer worth the pound of cure? *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 236-8.
- Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. What promotes skin self examination? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 752-7.
- Friedman RJ, Rigel DS, Silverman MK, et al. Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1991; 41: 201-26.
- Sahin S, Rao B, Kopf AW, et al. Predicting ten year survival of patients with primary cutaneous melanoma: corroboration of a prognostic model. *Cancer* 1997; 80: 1426-31.
- Ng AK, Jones WQ, Shaw JH. Analysis of local recurrence and optimizing excision margins for cutaneous melanoma. *Br J Surg* 2001; 88: 137-42.
- Towpik E (red.). Rozpoznanie kliniczne i leczenie czerniaka skóry. WHO Melanoma Programme. Wydawnictwo Polskiej Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa 1998.
- Kyrcer W, Grodecka-Gazdecka S, Teresiak M, Krenz R. Wpływ wybranych cech klinicznych i morfologicznych na czas przeżycia chorych na czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2001; 5: 52-57.
- Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1998; 6: 163-72.
- Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, et al. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 1982; 69: 108-11.
- Scott RN, McKay AJ. Elective lymph node dissection in the management of malignant melanoma. *Br J Surg* 1993; 80: 284-8.
- Shen P, Guenter IM, Wanek LA, Morton DL. Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 114-9.
- Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-74.
- Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 280-90.
- Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, et al. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 1982; 69: 108-11.
- Murawa P, Gracz A, Nowakowski W. Wiarygodność biopsji węzła wartowniczego w leczeniu czerniaka złośliwego skóry. *Post Dermatol Alergol* 2001; 18: 28-32.
- Mussack T, Waldner H, Kharraz-Tavakol A. Risk factors for lymph node metastasis in malignant melanoma. *Zentralbl Chir* 1996; 121: 465-8.
- Stokkel A, Bergman W, Pauwels EKJ. Cutaneous malignant melanoma: clinical aspects, imaging modalities and treatment. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 447-58.
- Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000; 89: 453-62.
- Balch CM, 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.
- Cohran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus: Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000; 6: 225-32.
- Cohran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma: An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 612-8.
- Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, et al. Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and re-

- verse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3238-44.
39. Messina JL, Glass F. Pathologic examination of the sentinel node. *J Fla Med Assoc* 1997; 84: 153-6.
 40. Starz H, Bachter D, Balda BR, et al. Qualitative and quantitative evaluation of sentinel lymph nodes in cutaneous malignancies. *Nuklearmedizin* 1999; 22: 253-60.
 41. Starz H, Balda BR. Sentinel lymphadenectomy and micromorphometric S-staging, a successful new strategy in the management of cutaneous malignancies. *G Ital Dermatol Venereol* 2000; 135: 161-9.
 42. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
 43. Cohran AJ, Wen DR, Herschmann JR. Occult melanoma in lymph nodes detected by antiserum to S-100 protein. *Int J Cancer* 1984; 34: 163-9.
 44. Huang RR, Wen DR, Guo J, et al. Modulation of paracortical dendritic cells and T lymphocytes in breast cancer sentinel nodes. *Breast* 2000; 89: 237-41.
 45. Cohran AJ, Wen DR, Morton DL, Stern S, et al. Sentinel lymph nodes show profound down-regulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications for tumor biology and treatment. *Mod Pathol* 2001; 14: 604-8.
 46. Liszkay G, Orsz Z, Peley G, et al. Relationship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma. *Mel Res* 2005; 15: 509-13.
 47. Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry based concept for routine staging classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91: 2110-21.
 48. Shivers SC, Li W, Lin J, et al. The clinical relevance of molecular staging for melanoma. *Recent Results Cancer Res* 2001; 158: 187-99.
 49. Fincher TR, McCaety TM, Fisher TL, et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2003; 186: 675-81.
 50. Leong SP. Paradigm of metastasis for melanoma and breast cancer based on the sentinel lymph node experience. *Am J Sur Oncol* 2004; 11: 192S-7S.
 51. Carlson GW, Murray DR, Greenlee R, et al. Management of malignant melanoma of head and neck using dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe-guided sentinel lymph node biopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 433-7.
 52. Essner R. Sentinel lymph node biopsy and melanoma biology. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2320-25.
 53. Cohran AJ, Pihl E, Wen DR, et al. Zoned immune suppression of lymph nodes draining malignant melanoma. Histologic and immunohistologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997; 78: 399-405.
 54. Farzad Z, Mi Bride WH, Ogbeci H, et al. Lymphocytes from lymph nodes at different distances from human melanoma vary in their capacity to inhibit/enhance tumor cell growth in vitro. *Melanoma Res* 1997; 7: 59-65.
 55. Slingluff CL Jr, Engelhard VH, Ferrone S. Peptide and dendritic cell vaccines. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2342-45.
 56. Behocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, et al. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006; 47: 957-67.
 57. Francis IR, Brown RK, Avram AM. The clinical role of CT/PET in oncology – an update. *Cancer Imaging* 2005; 23A: S68-75.
 58. Harpole DH Jr, Jahnson CM, Wolfe WG, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc* 1992; 103: 743-48.
 59. Tafra L, Dale PS, Wanek LA, et al. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 110: 119-28.
 60. Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP. Gastrointestinal metastasis from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995; 4: 105-10.
 61. Olila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; 131: 975-80.
 62. Krige JE, Nel PN, Hudson DA. Surgical treatment of metastatic melanoma of the small bowel. *Am Surg* 1996; 62: 658-63.
 63. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, Kam PC. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg* 1997; 132: 903-7.
 64. Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BBR. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg* 1996; 83: 1319-28.
 65. Schraffordt Koops H, Vaglini M, Suci S, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2906-12.
 66. Hellriegel W. Radiation therapy of primary and metastatic melanoma. *Ann NY Acad Sci* 1963: 100-131.
 67. Wiśniewski M. Eksperymentalne i kliniczne aspekty radiobiologii czerniaka złośliwego. *Nowotwory* 1996; 46: 742-760.
 68. Skowronek J, Matecka-Nowak M, Nowakowska E i wsp. The role of radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Rep Pract Oncol Radioth* 1998; 1: 3-7.
 69. Skowronek J, Cerkaska-Głuszak B, Matecka-Nowak M. Wyniki paliatywnej radioterapii czerniaka złośliwego. *Nowiny Lekarskie* 1996; 66: 25-31.
 70. Skowronek J, O'Shea A, Kubaszewska M. Wyniki leczenia napromienianiem chorych na czerniaka złośliwego w materiale Wielkopolskiego Centrum Onkologii. *Współcz Onkol* 1999; 2: 65-68.
 71. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
 72. Rettsas S. Adjuvant therapy of malignant melanoma: is there a choice? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 187-93.
 73. Hill GJ 2nd, Moss SE, Golomb FM, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 453888) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981; 47: 2556-62.
 74. Aamadal S, Avril MD, Grob JJ, et al. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 136.
 75. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-51.
 76. Vrouenraets BC, Hart GA, Eggermont AM, et al. Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 522-30.
 77. Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood JM. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85: 1979-84.
 78. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (5): 1743-51.
 79. Gibbs P, Iannucci A, Becker M, et al. A phase II study of biochemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10: 171-9.
 80. Philip PA, Flaherty LE. Biochemotherapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 314-21.
 81. Bernengo MG, Quaglia P, Capello N, et al. Macrophage-mediated immunostimulation modulates therapeutic efficacy of interleukin-2 based chemoimmunotherapy in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 2000; 10: 55-65.
 82. Daponte A, Ascierto PA, Gravina A, et al. Cisplatin, dacarbazine and fotemustine plus interferon alpha in patients with advanced malignant melanoma. A multicenter phase II study of the Italian Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2000; 89: 2630-6.
 83. Dillman RO, Soori G, Wiemann MC, et al. Phase II trial of subcutaneous interleukin 2, subcutaneous interferon-alpha, intravenous combination chemotherapy and oral tamoxifen in the treatment of metastatic melanoma: final result of cancer biotherapy research group 94-11. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15: 487-94.
 84. Hernberg M., Turunen JP, Muhonen T, Pyrhonen S. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma receiving chemoimmunotherapy. *J Immunother* 1997; 20: 488-95.

85. Hoffmann R, Muller I, Neuber K, et al. Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin 2 and interferon alpha 2a. *Br J Cancer* 1998; 78: 1076-80.
86. Proebstle TM, Fuchs T, Scheibenbogen C, et al. Long-term outcome of treatment with dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha and intravenous high dose interleukin-2 in poor risk melanoma patients. *Melanoma Res* 1998; 8: 557-63.
87. Vaughan MM, Moore J, Riches PG, et al. GM-CSF with biochemotherapy (cisplatin, DTIC, tamoxifen, IL-2 and interferon-alpha): a phase I trial in melanoma. *Ann Oncol* 2000; 11: 1183-9.
88. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743-61.
89. Eilber FR, Morton DL, Holmes EC, et al. Adjuvant immunotherapy with BCG in treatment of regional- lymph- node metastases from malignant melanoma. *N Engl J Med* 1976; 294: 237-40.
90. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: A randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 866-9.
91. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systemic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1818-25.
92. Oncologic Drugs Advisory Committee. Issues in the clinical development of investigational agents being evaluated for the post-surgical adjuvant treatment of high risk (stage IIb and III) melanoma. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/383851.html>. 2002.
93. Nawrocki S, Mackiewicz A. Terapia genowa nowotworów wyzwaniem XXI wieku. *Współcz Onkol* 2000; 4: 190-4.
94. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: Impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2067-75.
95. Morton DL, Hsueh EC, Essner R, et al. Prolonged survival of patients receiving active immunotherapy with a Canvaxin. *Ann Surg* 2002; 236: 438-48.
96. Sondack VK, Liu PY, Tuthill RJ, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: Overall results of randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2058-66.
97. Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, et al. Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: The final analysis of data from a phase III randomized, double-blind, multicenter vaccine melanoma oncological trial. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 69-79.
98. Davis N. Modern concepts of melanoma and its management. *Ann Plast Surg* 1978; 1: 628-9.

Adres do korespondencji

dr med. **Witold Kycler**
II Oddział Chirurgii Onkologicznej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
e-mail: kycler@interia.pl