

# Czerniaki skóry

## – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego\*

### *Melanoma malignum* – guidelines for diagnostic procedures and therapy

Włodzimierz Ruka<sup>1</sup>, Maciej Krzakowski<sup>1</sup>, Waldemar Placek<sup>2</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Zbigniew I. Nowecki<sup>1</sup>, Jacek Fijuth<sup>3</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>4</sup>, Arkadiusz Jeziorski<sup>3</sup>, Lidia Rudnicka<sup>4</sup>, Paweł Murawa<sup>5</sup>, Janusz Słusznik<sup>6</sup>, Piotr Potemski<sup>3</sup>, Renata Zaucha<sup>7</sup>, Piotr J. Wysocki<sup>5</sup>, Grażyna Kamińska-Winciorek<sup>8</sup>, Stanisław Bajcar<sup>9</sup>, Kazimierz Drosik<sup>10</sup>, Wojciech Biernat<sup>7</sup>, Edward Towpik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Regionalny Ośrodek Onkologiczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>4</sup>Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

<sup>5</sup>Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>6</sup>Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

<sup>7</sup>Akademia Medyczna w Gdańsku

<sup>8</sup>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>9</sup>Dermatomed w Rzeszowie

<sup>10</sup>Opolskie Centrum Onkologii

Przegl Dermatol 2009, 96, 193–203

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
prof. dr hab. med. Waldemar Placek  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Chorób Przenoszonych Drogą  
Płciową i Immunodermatologii  
*Collegium Medicum*  
im. Ludwika Rydygiera  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika  
ul. K. Kurpińskiego 5  
85-096 Bydgoszcz

\*Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 19 stycznia 2009 roku w Warszawie pod patronatem konsultantów krajowych w dziedzinach chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i dermatologii.

### WPROWADZENIE

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 4/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2200 zachorowaniom rocznie (około 1000 u mężczyzn i około 1200 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W naszym kraju w latach 1982–2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal trzykrotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci

i wynosi 51 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 2/100 000 u mężczyzn i 1,2/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach 500 i 400 zgonom rocznie z powodu czerniaka [1].

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

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

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

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

## DIAGNOSTYKA

### Objawy kliniczne

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany, które rozwinęły się w skórze *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego (zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów lub wystąpienie śwędzenia i/lub krwawienia). Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w dwóch systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. I). Pierwszy – system ABCD(E) – powstał w USA i dotyczy przede wszystkim czerniaka wczesnego, natomiast drugi – siedmiopunktowa skala

Glasgow – jest uznawany za zestaw klinicznych objawów czerniaka rozwiniętego miejscowo.

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

### Diagnostyka

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

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

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

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmia-

Tabela I. Obraz kliniczny czerniaków wczesnych – system ABCD(E)\*, i miejscowo zaawansowanych – system Glasgow  
Table I. Clinical picture of early melanoma ABCD(E)\* system and locally advanced melanoma – Glasgow system

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

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

ny barwnikowej. Biopsja wycinająca całość zmiany barwnikowej jest rozstrzygającą metodą w postępowaniu diagnostycznym i jedyną zalecaną przez onkologów leczących czerniaki. Poza biopsją wycinającą (tzw. mikrostopniowanie I), każde inne postępowanie nie daje prawidłowego rozpoznania.

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

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), konwencjonalną rentgenografię klatki piersiowej (w projekcji przednio-tylnej i bocznej) oraz ocenę ultrasonograficzną jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bez dolegliwości nie są konieczne inne badania dodatkowe (w tym badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej). Wykonanie badania tomografii komputerowej lub pozytonowej tomografii emisyjnej może być rozważane w przypadku chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III, jednak obie wymienione metody nie należą do standardowego postępowania.

### Różnicowanie

Wczesny czerniak skóry wymaga różnicowania najczęściej z:

- znamieniem barwnikowym/melanocytarnym łagodnym (*naevus pigmentosus*), znamieniem łączącym (*naevus melanocyticus junctionalis, marginalis*), znamieniem złożonym (*naevus melanocyticus compositus*),
- znamionami atypowymi,
- znamieniem błękitnym (*naevus coeruleus*),
- plamą soczewicowatą (*lentigo simplex*),
- rógowaceniem słonecznym barwnikowym,
- powierzchownym rakiem podstawnokomórkowym (*carcinoma basocellulare superficiale*),
- znamieniem Spitz,
- pozasutkową postacią choroby Pageta,
- tatuażem.

Czerniak rozwinięty (zaawansowany miejscowo) różnicuje się najczęściej z:

- brodawką łojotokową (*verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica*),
- włókniakiem twardym (*dermatofibroma*),
- rogowiakiem kolczystokomórkowym (*keratoacanthoma*),
- rakiem podstawnokomórkowym barwnikowym (*carcinoma basocellulare pigmentosum*),
- naczyniakiem (*haemangioma*),
- wynaczynieniem żylnym,
- ziarniniakiem ropotwórczym, ziarniniakiem naczyniowym (*granuloma pyogenicum, granuloma teleangiectodes*),
- barwnikowym torbielakiem potowym,
- mięsakiem Kaposiego,

- kłębczakiem,
- innymi guzami przydatkowymi, szczególnie barwnikowymi,
- grzybicą paznokci,
- krwiakiem podpaznokciowym lub podrogowym.

### Rozpoznanie histopatologiczne – biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

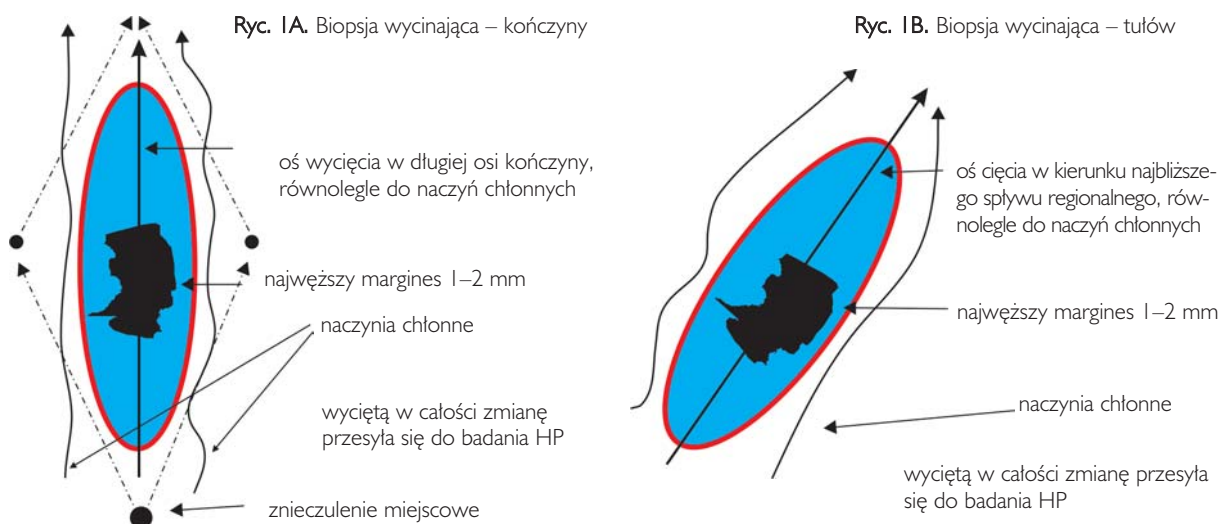
Biopsja wycinająca zmiany podejrzanej klinicznie o czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzane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

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

- a) grubość zmiany w milimetrach (skala według Breslawa);
- b) obecność lub nieobecność owrzodzenia (w przypadku obecności – średnica);
- c) stopień nacieku warstw skóry (skala według Clarka);
- d) podtyp histologiczny:
  - czerniak szerzący się powierzchownie (ang. *superficial spreading melanoma* – SSM),
  - czerniak guzkowy (ang. *nodular melanoma* – NM),
  - czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona, zwany czerniakiem lentiginalnym (ang. *lentigo maligna melanoma* – LMM),
  - czerniak odsiebnych części kończyn – podpaznokciowy (ang. *acral lentiginous melanoma* – ALM),
  - inny (np. desmoplastyczny);
- e) szerokość marginesu wycięcia (na boki i w głąb);
- f) obecność znamienia barwnikowego i jego ewentualną regresję;
- g) liczbę mitoz;
- h) obecność lub brak satelitów;
- i) obecność komponentu radialnego i wertykalnego.

Biopsja wycinająca jest stosunkowo prostym zabiegiem chirurgicznym i z reguły możliwym do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzanej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym z marginesem bocznym 1–2-milimetrowym niezmienionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny, oprócz całej grubości skóry, zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej; nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcia skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (ryc. 1.). Nigdy nie powinno się wykonywać cięć poprzecznych, które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

Wyniki aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (ang. *shave biopsy*) nie dostarczają wiarygodnych informacji o zmianie pierwotnej czerniaka zgodnie z wymogami systemu AJCC/UICC.



**Ryc. I.** Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzanej zmiany barwnikowej prowadzone jest równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych i w większości przypadków pozwala na pierwotne zszycie rany (opracował W. Ruka)

**Fig 1.** Correct direction of excision biopsy. Correct elliptical excision of suspected pigmented lesion should be parallel to the nearest lymph vessels. In the majority of cases it enables apposition suture (by W. Ruka)

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

### Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

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

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

Do biopsji węzła wartowniczego kwalifikują się osoby spełniające następujące kryteria:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego,
- z grubością nacieku Breslowa  $\geq 1$  mm,
- z (mikro)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka, niezależnie od grubości nacieku,
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych,
- bez przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędną metodą oceny mikroprzerzutów do węzłów chłonnych. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Biopsja węzła wartowniczego jest diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” z uwagi na niewielką częstość powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych.

Wyniki prospektywnego, wielośrodkowego badania MSLT I wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów [4–8]. Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka do węzłów wartowniczych należy wykonać radykalną limfadenektomię, gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze – ang. *non-sentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20–30% chorych.



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

## OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA I CZYNNIKI ROKOWNICZE

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

### Czynniki rokownicze

#### Pierwotne ognisko czerniaka

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

#### Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)

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

### Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obowiązujący obecnie system klasyfikacyjny zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM pochodzi z rewizji przedstawionej

w 2002 roku i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* na podstawie analizy wieloczynnikowej danych od ponad 17 000 chorych (tab. II) [12].

## ZASADY LECZENIA

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikową i rozpoznaniu czerniaka skóry, należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) – należy wykonać limfadenektomię danego splotu chłonnego. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym nie jest zalecane i powinno być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych, natomiast u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane [2, 3, 11].

### Leczenie chirurgiczne

#### Ognisko pierwotne

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

Na podstawie wyników sześciu wielośrodkowych badań z losowym doбором chorych odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines  $\geq 3$  cm) wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek [13–22]. Zaleca się następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* – margines 5 mm, czerniak o grubości  $\leq 2$  mm – margines 1 cm, oraz czerniak o grubości  $> 2$  mm – margines 2 cm (tab. III). Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości  $\leq 2$  mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, natomiast dla blizny po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie nie ma powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaźnokciowej czerniaków należy wykonać amputację paliczka palca.

#### Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych są heterogenną grupą, w której przeżycia pięcioletnie wynoszą 13–69%. Wyniki perspektywnych badań klinicznych nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii

u chorych bez klinicznych przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych. Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaka skóry wykonuje się tylko w przypadku potwierdzenia przerzutu w wartowniczych węzłach nie podejrzanych klinicznie splotów chłonnych przerzutów czerniaka (mikrostopniowanie II) lub po potwierdzeniu za pomocą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przy-

padkach po biopsji chirurgicznej) w przypadku powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych.

*Limfadenektomia terapeutyczna*

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy oprzeć się na badaniu klinicznym, badaniach laboratoryjnych (w tym ocena LDH w surowicy), konwencjonal-

Tabela II. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2002 roku

Table II. Staging system according to TNM AJCC/UICC (2002)

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

Definicje:

\*Mikroprzerzut do węzła chłonnego – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego lub po elektywnej limfadenektomii.

\*\*Makroprzerzut do węzła chłonnego – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii.

\*\*\**In-transit* – przerzuty do skóry lub tkanki podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonnego.

\*\*\*\*Satelitoza – naciek nowotworowy lub guzki (makroskopowo lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry.

B. Kategorie stopni zaawansowania							
Stopnie kliniczne*			Stopnie patologiczne**				
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0	
IIA	T2a	N0	M0	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	
III†	każdy T	N1	M0				
		N2					
		N3					
				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					każdy T	N3	M0
IV	każdy T	każdy N	każdy M	każdy Y	każdy N	każdy M	

\*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych i narządów odległych.

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

†W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

nej rentgenografii klatki piersiowej i ultrasonografii jamy brzusznej. Tylko w przypadku wątpliwości należy kwalifikować chorych do dokładnych badań tomografii komputerowej (zwłaszcza miednicy przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych biodrowych lub zasłonowych) i rezonansu magnetycznego. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów do mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

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

#### Wznowa miejscowa i przerzuty *in-transit*

Terminy „satelitoza” (mikroskopowa i makroskopowa), „wznowa miejscowa” oraz „przerzuty *in-transit*” stanowią pewną ciągłość i przedstawiają różne obrazy tego samego zjawiska patologicznego. Z reguły stan określane mianem „wznowy miejscowej” (często nawet po bardzo szerokim wycięciu ogniska pierwotnego) reprezentuje rozprzestrzenianie się czerniaków drogą otaczających naczyń chłonnych, czyli mikrosatelity stają się makrosatelitami, a następnie mogą przechodzić w przerzuty *in-transit*. Z tego względu w większości opracowań wymienione formy nawrotu czerniaka skóry analizowane są razem i wykazują podobne rokowanie (dziesięcioletnie przeżycie – 20–30%). Podstawową metodą terapii wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne [23, 24]. Radykalne wycięcie oznacza usunięcie guza z marginesem 1–2 cm (na boki) niezmiętej nowotworowo skóry wraz z powięzią i ewentualnym pokryciem wolnym przeszczepem skórno-naskórkowym. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Należy rozważyć zasadność wykonania kolejnego wycięcia miejscowego w przypadku pojawienia się następnej kaskady wysiewu *in-transit* po wcześ-

**Tabela III.** Podsumowanie zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) v.2.2007 i EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) odnośnie do ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości według Breslowa

**Table III.** Summary of NCCN and EORTC guidelines for excisional margins for primary melanoma according to Breslow thickness

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

niejszym i niedawnym (tzn. przed miesiącem) wycięciu zmian. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry.

Do rozważenia pozostaje wówczas zastosowanie chemioterapii lokoregionalnej. Leczenie takie obejmuje procedury chirurgiczne polegające na dostarczeniu leków cytotoksycznych lub biologicznie czynnych w dużych dawkach do obszaru objętego zmianami patologicznymi (najczęściej przerzuty *in-transit* w obrębie kończyny). Wykorzystywane są trzy metody leczenia lokoregionalnego:

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

#### Leczenie uzupełniające

Obecnie nie ma naukowych dowodów uzasadniających stosowanie w praktyce klinicznej leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Postępowanie takie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych [25]. Jedynie interferon  $\alpha$ -2b w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego [26] z trzech [26–28] badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – ECOG 1684 – został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III, a interferon  $\alpha$ -2b w małych dawkach – dla chorych w II stopniu w Europie (dawka niezarejestrowana w USA). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w około siedmioletniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat) [26]. Łączna analiza wyników badań ECOG (1684, 1690 i 1694) wykazała, że interferon  $\alpha$ -2b poprawia znamienne jedynie czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego [29]. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem  $\alpha$ -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i dużego ryzyka nawrotu zastosowanie tej metody ma nadal charakter eksperymentalny [30, 31].

## Leczenie chorych z czerniakiem w stopniu uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są wysoce niezadowolające. Mediana przeżycia chorych w IV stopniu wynosi 6–10 miesięcy, a pięcioletnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych.

Zasięg choroby ma zasadnicze znaczenie rokownicze u chorych na czerniaka w stopniu IV, w którym niekiedy może istnieć możliwość wycięcia zmian (lepsze rokowanie). W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – wspomniana sytuacja nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych [32].

Dakarbazyne (DTIC) jest jedynym zarejestrowanym lekiem do leczenia rozsiewu czerniaka, przy czym jej skuteczność okazuje się ograniczona (obiektywną odpowiedź stwierdzono u 15% chorych, mediana długości odpowiedzi wynosiła 4 miesiące) [33]. W badaniu fazy III podobne wyniki uzyskiwano po zastosowaniu temozolomidu [34]. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia i lek ten nie jest dotychczas zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka [35]. Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyzny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksifenem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych [36].

Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina 2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem  $\alpha$ -2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone [37].

Próby stosowania biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną 2 i interferonem  $\alpha$ -2b) przyniosły sprzeczne wyniki. W największym badaniu (ECOG 3695) wykazano większe odsetki odpowiedzi w porównaniu z chemioterapią, ale czas całkowitego przeżycia i wskaźniki jakości życia się nie poprawiły [38]. Brak korzyści w następstwie stosowania biochemioterapii w porównaniu z chemioterapią potwierdziła metaanaliza 18 badań z losowym doбором chorych [39].

W świetle obecnego stanu wiedzy (ograniczona wartość chemioterapii lub biochemioterapii pierwszej linii oraz nieskuteczność leczenia drugiej linii) właściwe jest stosowanie paliatywnego leczenia chorych na uogólnionego czerniaka w ramach badań klinicznych [32, 36]. W ramach paliatywnego leczenia zaleca się również ra-

dioterapię, co dotyczy chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

## OBSERWACJA PO LECZENIU

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

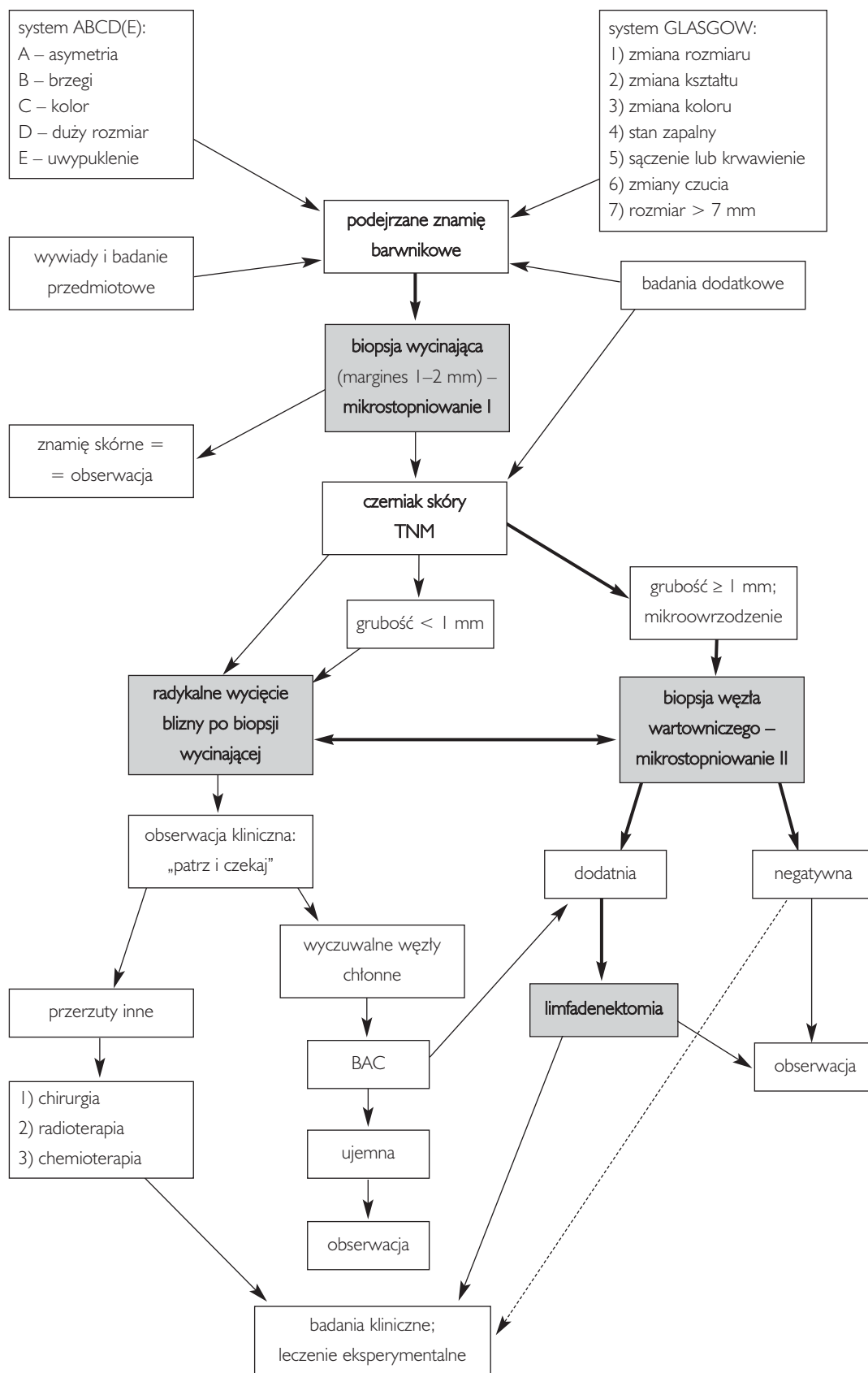
Rutynowo w ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–4 miesiące w pierwszych 2 latach po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 3 lata, później raz w roku. Ryzyko nawrotu jest największe w pierwszych 3 latach po leczeniu. Podstawą obserwacji po leczeniu jest ocena blizn po wycięciu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

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

## PODSUMOWANIE

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla postawienia diagnozy i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Istnieje powszechne przekonanie, że wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale także daje szanse wyleczenia u blisko 90% chorych. Zwykle zmiany barwnikowe o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi mogą być usunięte ambulatoryjnie w ramach wycięcia mieszczącego się w definicji biopsji wycinającej. Kolejne etapy postępowania obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o dużym ryzyku





Ryc. 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry  
 Fig. 2. Diagram of diagnostic and therapeutic procedures in cutaneous melanoma

nawrotu do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na rycinie 2.

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

## Piśmiennictwo

1. **Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii – Instytut 2007.
2. **Ruka W., Nowecki Z., Rutkowski P. (red.):** Czerniaki skóry u dorosłych. Medipage, Warszawa 2005.
3. **Dummer R., Hauschild A., Jost L.:** ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008, 19 (Suppl), ii86-88.
4. **Morton D.L., Thompson J.F., Ochran A.J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R. i inni:** Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006, 355, 1307-1317.
5. **Nowecki Z.I., Rutkowski P., Nasierowska-Guttmejer A., Ruka W.:** Sentinel lymph node biopsy in clinically NO melanoma patients – one institution experience. *Melanoma Res* 2003, 13, 35-43.
6. **Staius Muller M.G., van Leeuwen P.A., de Lange-De Klerk E.S., van Diest P.J., Pijpers R., Ferwerda C.C. i inni:** The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001, 91, 2401-2408.
7. **Nowecki Z.I., Rutkowski P., Michej W.:** The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2–pT3). *Ann Surg Oncol* 2008, 15, 2223-2234.
8. **Doubrovsky A., de Wilt J.H.W., Scolyer R.A., McCarthy W.H., Thompson J.F.:** Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004, 11, 829-836.
9. **van Akkooi A.C.J., Nowecki Z.I., Voit C., Schaefer-Hesterberg G., Michej W., de Wilt J.H.W. i inni:** Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008, 248, 949-955.
10. **Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintagen D.S., Cascinelli N. i inni:** Prognostic factors analysis of 17.600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3622-3634.
11. **Slingluff C.L. Jr, Flaherty K., Rosenberg S.A., Read P.W.:** Cutaneous melanoma. [w:] *Cancer. Principles & practice of oncology*. V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (red.). Wyd 8. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2008, 1897-1930.
12. **Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., Atkins M.B., Casanelli N., Coit D.G. i inni:** Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3635-3648.
13. **Cascinelli N.:** Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998, 14, 272-275.
14. **Balch C.M., Soong S.J., Smith T., Ross M.I., Urist M.M., Karakousis C.P. i inni:** Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001, 8, 101-108.
15. **Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P., Smith T.J., Temple W.J., Drzewiecki K. i inni:** Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993, 218, 262-267; discussion 267-269.
16. **Banzet P., Thomas A., Vuillemin E.:** Wide versus narrow surgical excision in thin (< 2 mm) stage I primary cutaneous malignant melanoma: long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1993, 12, 387.
17. **Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A. i inni:** French Group of Research on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003, 97, 1941-1946.
18. **Ringborg U., Andersson R., Eldh J., Glaumann B., Hafström L., Jacobsson S. i inni:** Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996, 77, 1809-1814.
19. **Ringborg U., Brahme EM, Drewiecki K.:** Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. *World Congress on Melanoma, Vancouver, BC, Canada, September 6-10, 2005.*
20. **Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., Balch C., Bandiera D., Barchuk A. i inni:** Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988, 318, 1159-1162.
21. **Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. i inni;** United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network: Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004, 350, 757-766.
22. **Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R., Breivald M., Ingvar C., Johansson H. i inni:** Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000, 89, 1495-1501.
23. **Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M., Ross M.M., Smith T.J., Bartolucci A.A.:** Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996, 3, 446-452.
24. **Koops H.S., Vaglini M., Suciú S., Kroon B.B., Thompson J.F., Gohl J. i inni:** Prophylactic isolated

- limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2906-2912.
25. **Eggermont A.M., Gore M.:** Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol* 2007, 34, 509-515.
  26. **Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H.:** Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996, 14, 7-17.
  27. **Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K., Richards J., Flaherty L.E., Ernstoff M.S. i inni:** High and low-dose interferon alpha-2b in high risk melanoma: first analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000, 18, 2444-2458.
  28. **Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A., Sondak V.K., Agarwala S.S., Ernstoff M.S. i inni:** High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup Trial E1694/S0512/C509801. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2370-2380.
  29. **Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J., Sondak V., Ernstoff M.S., Rao U.:** A pooled analysis of Eastern Cooperative Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon in melanoma. *Clin Cancer Oncol* 2004, 10, 1670-1677.
  30. **Eggermont A.M., Suci S., MacKie R., Ruka W., Testori A., Kruit W. i inni:** EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366, 1186-1196.
  31. **Verma S., Quirt I., McCreedy D., Bak K., Charette M., Iscoe N.:** Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006, 106, 1431-1442.
  32. **Atallah E., Flaherty L.:** Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005, 6, 185-193.
  33. **Serrone L., Zeuli M., Sega F.M., Cognetti F.:** Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000, 19, 21-34.
  34. **Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiters S. i inni:** Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000, 18, 158-166.
  35. **Rao R.D., Holtan S.G., Ingle J.N., Croghan G.A., Kottschade L.A., Creagan E.T. i inni:** Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006, 106, 375-382.
  36. **Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C.:** Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003, 4, 748-759.
  37. **Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A, Yang I.C., Sherry R.M., Rayal R.E. i inni:** Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008, 14, 5610-5618.
  38. **Atkins M.B., Hsu J., Lee S., Cohen G.I., Flaherty L.E., Sosman J.A.:** Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008, 26, 5748-5754.
  39. **Ives N.J., Stowe R.L., Lorigan P., Wheatley K.:** Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007, 25, 5426-5434.

**Otrzymano:** 6 III 2009 r.  
**Zaakceptowano:** 30 IV 2009 r.