



TERAPIA KLINICZNA

Biopsja węzła wartowiczego u chorych na czerniaka skóry

Jeffrey E. Gershenwald, MD, Merrick I. Ross, MD

N Engl J Med 2011, 364: 1738-1745.

Niniejszy artykuł rozpoczyna opis przypadku zawierający zalecenia terapeutyczne, omówienie problemu klinicznego oraz zalety wybranego sposobu postępowania. Przedstawiono też wyniki najważniejszych badań, zastosowanie rekomendowanej metody w praktyce klinicznej oraz związane z nią potencjalne działania niepożądane. Omówiono opracowane dotychczas zasady postępowania. Artykuł kończy się zaleceniami autorów.

Trzydziestoosmioletnia kobieta zgłosiła się do dermatologa z powodu obserwowanych od 2 miesięcy zmian w obrębie znamienia zlokalizowanego w górnej części pleców po stronie prawej. Chora zauważyła znamię kilka lat temu, a ostatnio po epizodach jego podrażnienia dostrzegła ślady krwi na bluzce. Badanie przedmiotowe wykazało, że opisywana zmiana jest różnobarwnym znamieniem barwnikowym o średnicy 8 mm i nieregularnym zarysie. Wykonano biopsję wycinającą zmiany. Badanie histopatologiczne ujawniło powierzchownie szerzącego się czerniaka o grubości nacieku (tj. głębokości) 2,8 mm, z owrzodzeniem. Stwierdzono występowanie sześciu figur podziału na milimetr kwadratowy. Podczas kolejnego badania blizna po pobraniu wycinka była zagojona. Nie stwierdzono klinicznych cech powiększenia węzłów chłonnych ani przerzutów *in-transit* (tj. oddalonych o ponad 2 cm od ogniska pierwotnego – przyp. tłum.) lub satelitarnych. U chorej nie występowały objawy mogące świadczyć o obecności przerzutów odległych. Konsultujący chorą chirurg onkolog zalecił wycięcie blizny po usunięciu ogniska pierwotnego z szerokim marginesem oraz wykonanie biopsji węzła wartowiczego w trakcie tego samego zabiegu.

PROBLEM KLINICZNY

Czerniak złośliwy jest poważnym problemem zdrowotnym. Do 2015 r. oszacowane ryzyko zachorowania na czerniaka skóry w ciągu życia wyniesie 1 na 50 osób.^{1,2} W Stanach Zjednoczonych w 2010 r. przewiduje się rozpoznanie czerniaka inwazyjnego u 68 000 osób.³ Chociaż czerniak stanowi jedynie 10% złośliwych nowotworów skóry, jest przyczyną co najmniej 65% zgonów z tego powodu.⁴

Czerniak jest najczęściej rozpoznawany w klinicznym stopniu zaawansowania miejscowego, co oznacza ograniczenie nowotworu jedynie do ogniska pierwotnego (kliniczny stopień zaawansowania I lub II według American Joint Committee on Cancer [AJCC]). U chorych na czerniaka w najwcześniejszym stopniu zaawansowania (tj. w stopniu IA) rokowanie jest dobre, a 5- i 10-letnie przeżycia szacuje się odpowiednio na 97 i 93% (ryc. 1).⁵ Natomiast rokowanie u chorych

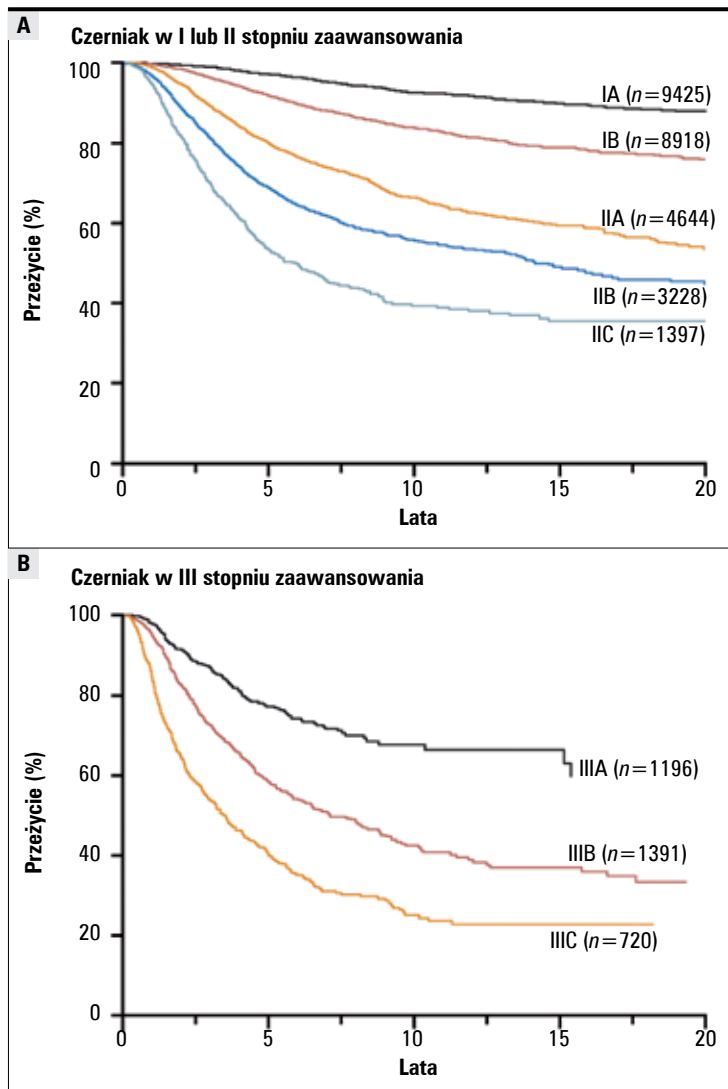
Dr Gershenwald,
Department of Surgical Oncology,
University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center,
Houston, Teksas,
Stany Zjednoczone.

Dr Ross,
Department of Surgical Oncology,
University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center,
Houston, Teksas,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Dr Gershenwald,
University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center,
Unit 1484, P.O.
Box 301402, Houston,
TX 77230-1402,
USA;
e-mail:
jgershen@mdanderson.org

Prezentacja wideo biopsji
węzła chłonnego jest dostępna
na stronie internetowej
NEJM.org.

RYCINA 1



Oszacowane przeżycie chorych na czerniaka w I lub II stopniu zaawansowania (część A) oraz w III stopniu zaawansowania (część B).

Dane pochodzą z bazy danych dotyczących stopnia zaawansowania czerniaka zgromadzonych przez American Joint Committee on Cancer.⁵

z przerzutami odległymi czerniaka (w IV stopniu zaawansowania) jest złe, a roczne i 5-letnie przeżycie całkowite wynoszą odpowiednio 45 i 12%.⁵

Na rokowanie wpływają różne czynniki kliniczne i patomorfologiczne. Najważniejszymi z nich są następujące cechy ogniska pierwotnego: grubość nacieku (mianem tym określa się głębokość naciekania mierzoną w milimetrach za pomocą mikrometru optycznego),⁶ występowanie lub brak owrzodzenia (za owrzodzenie uznaje się brak naskórka pokrywającego znamień)⁷ oraz wskaźnik mitotyczny (tj. liczba mitoz na milimetr kwa-

dratowy).⁵ Uwzględniane łącznie, wymienione czynniki określają kryteria ryzyka AJCC dla czerniaka w I lub II stopniu zaawansowania (tabela 1 i 2 w załączniku, dostępnym wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org). Czynniki te znacząco wpływają na rokowanie, pozwalają bowiem przewidzieć prawdopodobieństwo występowania nieujawnionych klinicznie przerzutów w węzłach chłonnych, a te z kolei są najważniejszym niezależnym czynnikiem przepowiadającym czas przeżycia.^{8,9} U chorych z powiększonymi w badaniu przedmiotowym regionalnymi węzłami chłonnymi (stopnie IIIB i IIIC według AJCC) rokowanie jest wątpliwe, ponieważ w co najmniej 50% przypadków występuje ryzyko ujawnienia się w przyszłości przerzutów odległych.¹⁰

PATOFIZJOLOGIA I SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

Czerniak skóry wywodzi się z melanocytów, tj. komórek wytwarzających barwnik, pochodzących z grzebienia nerwowego i znajdujących się na granicy skóry właściwej i naskórka. Wzrost i szerzenie się czerniaka przebiegają początkowo poziomo lub promieniście. W tej fazie nowotwór jest ograniczony głównie do naskórka, ale może wnikać do warstwy brodawkowej skóry. Kolejną fazę stanowi wzrost pionowy czerniaka, gdy nowotwór zyskuje zdolność głębszego naciekania w skórę właściwą.¹¹ Przerzuty pojawiają się zwykle najpierw w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania według AJCC), a następnie w miejscach odległych (IV stopień zaawansowania według AJCC).^{5,12}

Biopsja zmiany barwnikowej i późniejsze badanie histopatologiczne pobranego materiału umożliwiają ustalenie ostatecznego rozpoznania i dostarczają zasadniczej informacji na temat charakterystyki ogniska pierwotnego (tj. o grubości nacieku, występowaniu lub nie owrzodzenia oraz wskaźniku mitotycznym). Dane te umożliwiają określenie stopnia zaawansowania nowotworu oraz ryzyka występowania subklinicznych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, wpływają zatem na zalecenia terapeutyczne.⁵

Technikę mapowania splotu chłonki i biopsji węzła wartowniczego zaproponowano po raz pierwszy w latach 80. ubiegłego wieku. Jest to minimalnie inwazyjny zabieg, wykonywany w celu wykrycia subklinicznych (mikroskopowych) przerzutów u chorych na czerniaka w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego.^{13,14} Uzasadnienie biopsji węzła wartowniczego opiera się na założeniu, zgodnie z którym splot chłonki z różnych obszarów skóry odbywa się do określonych regionalnych grup węzłów chłonnych, a w każdej z tych grup występuje co najmniej jeden swoisty węzeł chłonny, określane mianem wartowniczego, do którego naczynia chłonne skóry docierają najwcześniej. Wyniki badań potwierdziły,

że węzeł wartowniczy jest najprawdopodobniej pierwszym miejscem powstawania przerzutów i jeśli badanie histopatologiczne nie wykazuje w jego obrębie komórek nowotworowych, występowanie przerzutów w pozostałych węzłach chłonnych danego obszaru splotu chłonki jest mało prawdopodobne.¹⁴⁻¹⁶ Określenie biopsją jest niezbyt właściwe (zwłaszcza w odniesieniu do chorych), ponieważ z natury oznacza pobranie wycinka z guza, podczas gdy węzeł wartowniczy jest usuwany w całości, a następnie poddawany rygorystycznej ocenie histopatologicznej.

DANE KLINICZNE

Celem biopsji węzła wartowniczego jest ustalenie rzeczywistego stopnia zaawansowania czerniaka w regionalnych węzłach chłonnych, co powinno zwiększać prawdopodobieństwo wyleczenia regionalnego, a przez to korzystnie wpływać na przeżycie. Krótko mówiąc, intencją zabiegu jest identyfikacja chorych, u których występują subkliniczne przerzuty w węzłach chłonnych, mimo negatywnego wyniku badania przedmiotowego. Zapobieganie rozwojowi jawnych klinicznie (tj. wyczuwalnych) regionalnych węzłów chłonnych poprawia wyniki leczenia w tej grupie chorych. Innym celem biopsji węzła wartowniczego jest wskazanie chorych bez mikroskopowych przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie wymagają dalszego leczenia.

Analizowano wiarygodność oceny stanu węzłów chłonnych na podstawie badania węzła wartowniczego. Opiswane odsetki wyników fałszywie ujemnych, potwierdzonych po wykonaniu pełnej limfadenektomii jednocześnie z biopsją węzła wartowniczego, wynoszą około 5%.¹³⁻¹⁶ Doniesienia te są zgodne z wynikami innych badań, w których częstość nawrotów nowotworu w regionalnych węzłach chłonnych wahała się od 3 do 6% w grupie chorych, u których w węzle wartowniczym nie stwierdzono przerzutów.^{8,17,18} Dzięki biopsji węzła wartowniczego można określić rzeczywisty stopień zaawansowania czerniaka dokładniej niż na podstawie jedynie oceny klinicznej, bez konieczności wykonywania pełnej limfadenektomii.

Analizowano również wyleczenia regionalne chorych, u których postępowanie uzależniono od wyniku patomorfologicznego badania węzła wartowniczego. W grupie, w której po uzyskaniu dodatniego wyniku badania węzła wartowniczego wykonywano limfadenektomię, częstość nawrotów regionalnych wahała się od 2 do 10%.^{17,19} Natomiast wśród chorych poddanych limfadenektomii z powodu klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych częstość nawrotów regionalnych wyniosła 20-50%.^{20,21}

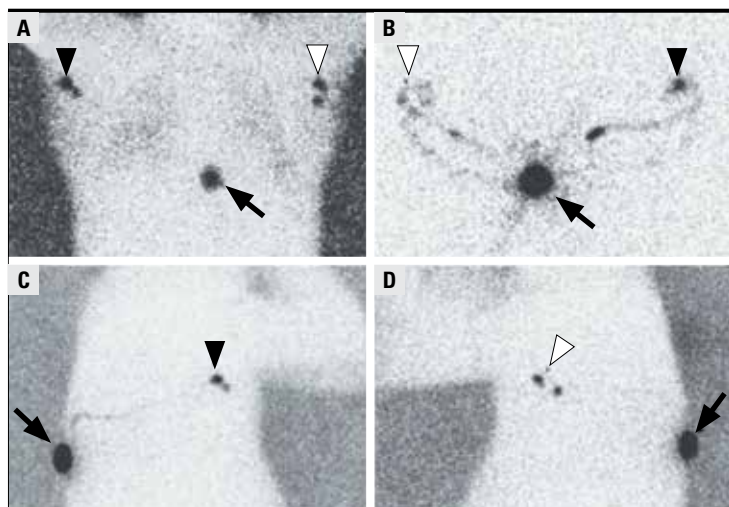
Jedynym dotąd randomizowanym badaniem oceniającym wpływ biopsji węzła wartowniczego na przeży-

cie jest Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I (MSLT I, ClinicalTrials.gov numer NCT00275496).⁸ Uczestniczyło w nim 1269 chorych na pierwotnie rozpoznanego czerniaka o grubości nacieku wynoszącej co najmniej 1 mm, których przydzielono losowo do grupy z wykonywaniem biopsji węzła wartowniczego (a następnie limfadenektomii, jeśli wynik biopsji był dodatni) lub do grupy jedynie obserwowanej (z opcją limfadenektomii w przypadku klinicznie stwierdzonego nawrotu). Analiza etapowa nie wykazała znamiennej różnicy między grupą obserwowaną a grupą poddaną biopsji węzła wartowniczego w zakresie głównego punktu końcowego badania, którym było przeżycie swoiste dla czerniaka po 5 latach (86,6 vs 87,1%, iloraz zagrożeń 0,92, 95% przedział ufności [PU] 0,67-1,25, $p=0,58$).⁸ Natomiast w zaplanowanej wcześniej analizie wśród chorych obserwowanych, u których rozpoznano kliniczne cechy nawrotu w węzłach chłonnych (po czym wykonano odroczonej limfadenektomię), swoiste dla czerniaka przeżycie po 5 latach było znamienne gorsze niż w grupie chorych, u których w węzle wartowniczym stwierdzono przerzut, a następnie wykonano wczesną limfadenektomię (52,4 vs 72,3%, iloraz zagrożeń 0,51, 95% PU 0,32-0,81, $p=0,007$). Wiarygodność wyników pozwala przyjąć, że wszystkie mikroprzerzuty wykryte w trakcie badania węzła wartowniczego ulegają progresji do wyczuwalnych węzłów chłonnych, jeśli chorzy nie będą leczeni. Uzyskano pewne dowody potwierdzające słuszność tego założenia.^{22,23} Nie opublikowano dotąd ostatecznych wyników MSLT I.

ZASTOSOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Wykonanie biopsji węzła wartowniczego zaleca się głównie na podstawie przewidywanego ryzyka występowania subklinicznych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (patrz załącznik). Ważnymi niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów w węzle wartowniczym są grubość nacieku czerniaka i owrzodzenie.^{24,25} Ostatnio stwierdzono częstsze występowanie przerzutów u chorych z wysokim wskaźnikiem mitotycznym i inwazją naczyń chłonnych.²⁶⁻³⁰ Autorzy niniejszego artykułu zalecają wykonywanie biopsji węzła wartowniczego u chorych, u których grubość nacieku pierwotnego czerniaka skóry przekracza 1 mm lub jeśli grubość ta jest mniejsza, ale występują inne potencjalnie niekorzystne czynniki, takie jak owrzodzenie, wysoka wartość wskaźnika mitotycznego (≥ 1 mitozy na milimetr kwadratowy), naciekanie naczyń chłonnych, naciekanie warstwy siateczkowej skóry właściwej (stopień IV według klasyfikacji patomorfologicznej Clarka) lub tkanki podskórnej (stopień V według Clarka) albo wykrycie komórek nowotworowych w głębokim marginesie wycięcia.

RYCINA 2



Obrazy uzyskane podczas limfoscyntygrafii u chorego na czerniaka skóry w środkowej części pleców.

W projekcji przednio-tylnej (część A) uwidoczniono pierwotne ognisko czerniaka (strzałka) oraz węzły chłonne wartownicze w prawym (czarny grot strzałki) i lewym (biały grot strzałki) dole pachowym. W projekcji tylna-przednia (część B) uwidoczniono naczynia chłonne doprowadzające chłonkę z ogniska pierwotnego (strzałka) do węzłów chłonnych pachowych prawych (czarna strzałka) i lewych (biały grot strzałki). W projekcji bocznej prawej (część C) uwidoczniono pierwotne ognisko czerniaka (strzałka) oraz węzły wartownicze w prawym dole pachowym (grot strzałki). W projekcji bocznej lewej (część D) uwidoczniono pierwotne ognisko czerniaka (strzałka) oraz węzły wartownicze w lewym dole pachowym (grot strzałki).

Operację powinno poprzedzać badanie przedmiotowe, mające na celu rozpoznanie lub wykluczenie dodatkowych ognisk pierwotnego czerniaka, przerzutów *in-transit* lub satelitarnych (albo obu rodzajów) oraz powiększenia regionalnych węzłów chłonnych. Jeśli nie stwierdzono zmian podejrzanych klinicznie, nie zaleca się zwykle wykonywania rentgenogramów klatki piersiowej, tomografii komputerowej (TK), pozytonowej tomografii emisyjnej skojarzonej z TK ani rezonansu magnetycznego, ponieważ wykrycie przerzutów odległych u chorego na czerniaka we wczesnym stopniu zaawansowania, bez niepokojących objawów, jest mało prawdopodobne.^{31,32} U chorych, u których badanie regionalnych węzłów chłonnych budzi podejrzenie przerzutów, należy rozważyć ocenę ultrasonograficzną, a jeśli wykaże ona powiększenie węzła chłonnego – wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Rozpoznanie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych sprawia, że biopsja węzła wartowniczego staje się zbędna. Natomiast ujemny wynik badania cytologicznego materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej nie wyklucza istnienia mikroprzerzutów i wykonanie biopsji węzła wartowniczego nadal jest wskazane.

Wykonanie limfoscyntygrafii ma na celu ustalenie przed operacją swoistej mapy zagrożonych regional-

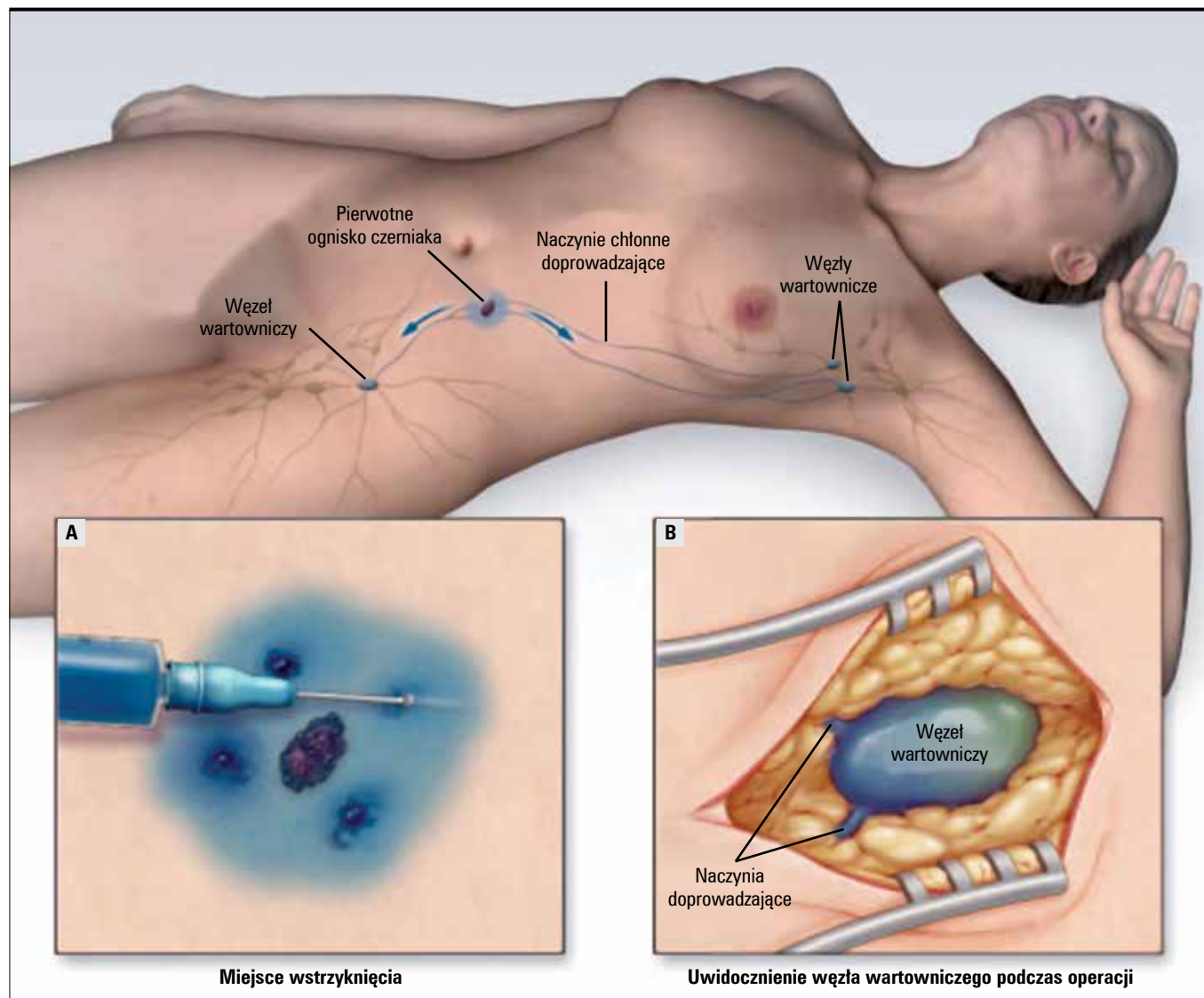
nych węzłów chłonnych, co ułatwi odnalezienie węzła wartowniczego w trakcie zabiegu (ryc. 2).³³ Badanie to pozwala na zaplanowanie zabiegu, ponieważ u chorych na niektóre czerniaki, zwłaszcza zlokalizowane w obrębie tułowia, głowy i szyi, odpływ chłonki może być kilkukierunkowy. W Stanach Zjednoczonych limfoscyntygrafię wykonuje się po śródskórnym wstrzyknięciu koloidu siarki znakowanego technetem 99m. Ostatnio określenie położenia węzła wartowniczego przed operacją udoskonalono dzięki zastosowaniu hybrydowej TK, tj. tomografii komputerowej z emisją pojedynczego fotonu (single-photon-emission CT, SPECT), szczególnie przydatnej u chorych na czerniaki głowy i szyi.³⁴ W niektórych ośrodkach limfoscyntygrafię wykonuje się bezpośrednio przed operacją, w innych zaś w dniu poprzedzającym ją, po czym zwykle ponownie wstrzykuje się radioznacznik na 1-2 godziny przed zabiegiem.

Biopsja węzła wartowniczego wykonywana jest zwykle w warunkach ambulatoryjnych (patrz prezentacja wideo dostępna na stronie internetowej NEJM.org) w krótkim znieczuleniu dożylnym lub znieczuleniu ogólnym. Po wprowadzeniu do znieczulenia wokół blizny po biopsji wycinającej lub pozostałości czerniaka wstrzykuje się śródskórnym barwnik, błękit izosulfanu (ryc. 3). Położenie węzła wartowniczego ustala się za pomocą skanera ręcznego z gammakamerą, wykrywającą koloid siarki znakowany technetem 99m wstrzyknięty wcześniej wokół okolicy ogniska pierwotnego. Następnie należy naciąć skórę nad miejscem największego nagromadzenia znacznika i odnaleźć węzeł wartowniczy. Błękit izosulfanu zwykle barwi na niebiesko wszystkie węzły, do których odpływa chłonka. Zastosowanie zarówno radioznacznika, jak i barwnika w celu odnalezienia węzła wartowniczego określa się mianem podwójnej próby.

Po usunięciu węzła wartowniczego należy usunąć bliznę po biopsji wycinającej lub pozostałości zmiany pierwotnej z szerokim marginesem w celu zmniejszenia ryzyka progresji miejscowej. Aby upewnić się o usunięciu wszystkich węzłów wartowniczych należy powtórzyć skanowanie obszaru splotu chłonki za pomocą skanera gamma, by uwidocznili przerwy w przebiegu doprowadzających naczyń chłonnych oraz ektopowe węzły wartownicze.

Szczegółowe badanie pojedynczego lub kilku węzłów wartowniczych przeprowadza się zwykle po zabarwieniu hematoksyliną i eozyną seryjnych skrawków oraz immunohistochemicznym barwieniu przekrojów.³⁵ Nie opracowano wprawdzie protokołu najwłaściwszego dzielenia i barwienia wycinków, przyjęto jednak wspólne stanowisko, zgodnie z którym osiągnięcie najlepszych wyników wymaga ścisłej współpracy chirurgów, patomorfologów oraz specjalistów medycyny nuklearnej i obrazowania narządów. Nie zaleca się natychmiastowego (śródooperacyjnego) badania mrożonych skrawków węzła chłonnego, ponieważ jego

RYCINA 3

**Ustalanie położenia węzła wartowniczego.**

Po śródskórnym wstrzyknięciu błękitnego barwnika wokół pierwotnego ogniska czerniaka, umiejscowionego na skórze brzucha po stronie lewej (część A) nastąpił odpływ chłonki naczyniami doprowadzającymi do węzła wartowniczego w lewej pachwinie oraz dwóch węzłów wartowniczych w lewym dole pachowym. W części B uwidoczniono chirurgiczną ekspozycję pierwszego z dwóch węzłów wartowniczych lewego dołu pachowego. Zwracają uwagę dwa naczynia doprowadzające chłonkę do tego węzła.

czułość jest mniejsza niż czułość oceny tkanek utrwalonych w formalinie przeprowadzonej po operacji.³⁶

Jeśli w żadnym z usuniętych węzłach wartowniczych nie stwierdzono przerzutów, chory nie wymaga żadnych dodatkowych operacji układu chłonnego. Gdy jednak wynik choćby jednego węzła okaże się dodatni, postępowaniem standardowym jest wykonanie pełnej limfadenektomii. Operacja ta stwarza duże prawdopodobieństwo długotrwałego wyleczenia regionalnego,

ale jej wpływ na przeżycie zależy od nowotworu i pozostaje przedmiotem intensywnych badań.^{8,37} Chorym z przerzutami do węzła wartowniczego oraz w wybranej podgrupie chorych bez przerzutów można przedstawić możliwości zastosowania systemowego leczenia adiuwantowego, w tym udziału w badaniach klinicznych oraz podawania interferonu a w dużych dawkach.

W 2003 r. w jednym z ośrodków w Stanach Zjednoczonych oszacowano koszt biopsji węzła wartowniczego

na 10 000-15 000 USD.³⁸ Uwzględniono wynagrodzenie wszystkich zaangażowanych w procedurę lekarzy, koszt zużytych leków, badań z zakresu medycyny nuklearnej i histopatologicznych, a także koszt wykorzystania obiektu.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wśród działań niepożądanych biopsji węzła wartowniczego są powikłania ze strony rany (np. zakażenie, rozejście się rany, utworzenie się zbiornika chłonki lub krwiaka) oraz powikłania regionalne (np. obrzęk chłonny, zakrzepowe zapalenie żył, ból, drętwienie i ograniczenie zakresu ruchu). Po biopsji węzła wartowniczego powikłania te są rzadsze niż po pełnej limfadenektomii. Podczas badania MSLT I miejscowe i regionalne działania niepożądane obserwowano u 10,1% chorych poddanych jedynie biopsji węzła wartowniczego oraz u 37,2% chorych, którzy przebyli biopsję węzła wartowniczego i pełną limfadenektomię.³⁹ W trakcie Sunbelt Melanoma Trial całkowity odsetek powikłań wyniósł 4,6% wśród chorych poddanych wyłącznie biopsji węzła wartowniczego w porównaniu do 23,2% u chorych, u których wykonano ponadto pełną limfadenektomię. Najpoważniejszymi powikłaniami były zakażenie rany (1,1 vs 7,0%), obrzęk chłonny (0,7 vs 11,7%) oraz utworzenie się krwiaka lub zbiornika chłonki (2,3 vs 5,9%).⁴⁰ Wśród uczestników MSLT I w grupie chorych z dodatnim wynikiem biopsji węzła chłonnego poddanych pełnej limfadenektomii obrzęk chłonny występował rzadziej, a ich pobyt w szpitalu trwał krócej niż w przypadku chorych, u których wykonano odroczoną limfadenektomię z powodu klinicznych cech progresji nowotworu w węzłach chłonnych.⁴¹ U chorych na czerniaka opisywano też reakcje alergiczne na błękit izosulfanu, które występowały jednak rzadko (w MSLT I u 0,2% chorych).^{8,39}

Wyrażano obawy, że wykonanie biopsji węzła wartowniczego i pełnej limfadenektomii u chorych z przerzutem do tego węzła może zwiększyć ryzyko powstania przerzutów *in-transit*. Mianem tym określa się wystąpienie skórnych lub podskórnych ognisk czerniaka na obszarze między ogniskiem pierwotnym a regionalnymi węzłami chłonnymi, do których chłonka splywa naczyniami doprowadzającymi. Przyczyną tego typu rozsiewu jest mechaniczne przerwanie odpływu chłonki do węzłów chłonnych.^{42,43} Zarówno jednak w badaniach przeprowadzonych w pojedynczych ośrodkach, jak i w prospektywnym randomizowanym MSLT I stwierdzono, że rozwój przerzutów *in-transit* czerniaka zależy od biologii nowotworu (np. narastającej grubości nacieku ogniska pierwotnego, pojawienia się owrzodzenia na jego powierzchni, wystąpienia zmiany pierwotnej

na kończynie dolnej lub obecności przerzutu w węzle chłonnym), a nie od usunięcia węzłów chłonnych.^{8,44-47}

ZAGADNIENIA NIEROZSTRZYGNIĘTE

Kontrowersje budzi wykonywanie biopsji węzła wartowniczego u chorych na miejscowo zaawansowanego czerniaka z grubością nacieku przekraczającą 4 mm. W tych przypadkach ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest duże. Jednak i w tej grupie stan węzła wartowniczego jest najważniejszym niezależnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć przeżycie.⁴⁸⁻⁵⁰

Podjęmowane są również wysiłki mające na celu identyfikację chorych na czerniaka z płytkim naciekiem (<1 mm) obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia przerzutu w węzle wartowniczym. Zagadnienia tego nie rozstrzygnięto w pełni, ale przyjętymi obecnie kryteriami doboru są takie cechy ogniska pierwotnego, jak występowanie owrzodzenia, stopień IV lub V w klasyfikacji Clarka, wskaźnik mitotyczny wykazujący co najmniej 1 figurę podziału na milimetr kwadratowy, grubość nacieku wynosząca co najmniej 0,75 mm oraz naciekanie naczyń chłonnych.⁵¹ Uznanie stopni IV i V w klasyfikacji patomorfologicznej Clarka za kryteria kwalifikacji do biopsji chorych na czerniaka o płytkim nacieku jest aktualnie przedmiotem dyskusji, a dane dotyczące zależności między tym zjawiskiem a zajęciem węzła wartowniczego są sprzeczne. Ponadto w przeprowadzonej niedawno analizie AJCC⁵ nie potwierdzono przydatności stopnia zaawansowania według Clarka jako niezależnego czynnika przepowiadającego rokowanie. Wykrycie inwazyjnego czerniaka w głębokim marginesie materiału pobranego podczas biopsji wycinającej, zwłaszcza gdy naciekanie jest rozległe, może świadczyć o zanizieniu rzeczywistej grubości nacieku, co wpływa na przewidywane ryzyko występowania przerzutu w węzle wartowniczym.

Uwzględnienie młodego wieku jako pojedynczego kryterium kwalifikacji do biopsji chorych na czerniaka o płytkim nacieku nadal budzi kontrowersje. Definicja młodego wieku jest niejednoznaczna, na co wskazują dane dotyczące zwiększonego ryzyka występowania przerzutu w węzle wartowniczym.^{24-26,51} Wskazania do wykonywania biopsji węzła wartowniczego wśród chorych na czerniaka o płytkim nacieku najprawdopodobniej będą się zmieniały. Może to doprowadzić do opracowania zaleceń opartych na indywidualnej ocenie ryzyka u poszczególnych chorych.

Pojawia się coraz więcej pytań o dokładność biopsji węzła wartowniczego u chorych, u których zmianę pierwotną wycięto z szerokim marginesem. Nie ustalono zwłaszcza, czy taka biopsja jest wiarygodna u chorych

poddanych wcześniej rozległym operacjom odtwórczym z użyciem rotacyjnych płatów skórnych, ponieważ odpływ chłonki z pozostałych obszarów skóry może być odmienny niż odpływ z obszaru bezpośrednio sąsiadującego z pierwotnym ogniskiem czerniaka.⁵² Gdy tylko to możliwe, biopsję węzła wartowniczego powinno się wykonywać jednocześnie z rozległym wycięciem zmiany pierwotnej.

U większości chorych (około 85%) poddanych pełnej limfadenektomii po rozpoznaniu przerzutu w węzle wartowniczym ostateczne badanie usuniętych węzłów nie ujawnia w nich kolejnych przerzutów.⁵³ Decyzja o rutynowym wykonywaniu limfadenektomii w tych przypadkach jest zatem trudna. Proponowano uwzględnienie dodatkowych kryteriów, takich jak rozległość przerzutu w węzle wartowniczym oraz grubość nacieku ogniska pierwotnego.^{53,54} Nie wyłoniono jednak żadnego pojedynczego czynnika ani grupy czynników ostatecznie definiujących chorych nieobciążonych ryzykiem występowania przerzutów w pozostałych węzłach, w których można byłoby bezpiecznie odstąpić od pełnej limfadenektomii. Rozstrzygnięcie tego ważnego zagadnienia jest celem MSLT II (NCT00297895), prospektywnego wieloośrodkowego badania klinicznego, którego uczestnicy są przydzielani losowo do grupy poddawanej pełnej limfadenektomii lub do grupy obserwowanej.

Nie określono również znaczenia oceny ultrasonograficznej obszaru odpływu chłonki, połączonej z biopsją cienkoigłową aspiracyjną jako metody alternatywnej dla biopsji węzła wartowniczego. Autorzy badania przeprowadzonego w jednym z ośrodków przedstawili wprawdzie dane świadczące o dużej czułości tego badania,^{55,56} ale w co najmniej jednym z pozostałych doniesień dotyczących tego zagadnienia nie potwierdzono słuszności takiego spostrzeżenia.⁵⁷

WYTYCZNE

W National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Melanoma zalecono omówienie biopsji i zaproponowanie jej wykonania chorym na czerniaka klasyfikowanego jako stopień zaawansowania IB (o grubości naciekania $\leq 1,00$ mm z owrzodzeniem lub wskaźnikiem mitotycznym wykazującym ≥ 1 figury podziału na milimetr kwadratowy albo o grubości naciekania 1,01-2,00 mm bez owrzodzenia) oraz stopień II (o grubości naciekania 1,01-2,00 mm z owrzodzeniem lub grubości naciekania $> 2,00$ mm). Nie przyjęto wprawdzie jednolitych kryteriów dla czerniaka w stopniu zaawansowania IA, ale w wytycznych NCCN zasugerowano rozważenie biopsji węzła wartowniczego w tej grupie u chorych w przy-

padku towarzyszących niekorzystnych czynników ryzyka zajęcia węzła wartowniczego. Do czynników tych należą: grubość nacieku czerniaka wynosząca co najmniej 0,75 mm, dodatni margines głęboki, naciekanie naczyń chłonnych oraz stopień zaawansowania IV lub V w klasyfikacji Clarka. Natomiast u chorych z małym ryzykiem, w stopniu zaawansowania czerniaka IA lub IB, przy maksymalnej grubości naciekania wynoszącej 0,5 mm i wskaźniku mitotycznym wykazującym mniej niż 2 figury podziału na milimetr kwadratowy, wykonywanie biopsji węzła wartowniczego zwykle nie jest zalecane, chyba że występują inne swoiste wskazania kliniczne. Pełne wytyczne NCCN (uaktualnione w lutym 2011 r., wersja 2.2011) są dostępne na stronie internetowej www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.³²

Wytyczne AJCC są zgodne z zaleceniami NCCN i potwierdzają słuszność wykonywania biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania klinicznego od IB do IIC.^{5,58} W australijskich i nowozelandzkich Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma (dostępnych na stronie internetowej www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineID-141) stwierdzono, że wskazania do biopsji węzła wartowniczego powinny zostać omówione z chorymi obciążonymi ryzykiem występowania przerzutu w tym węzle.

ZALECENIA

Chora przedstawiona na wstępie jest typową kandydatką do biopsji węzła wartowniczego. Rozpoznano u niej czerniaka w stopniu zaawansowania klinicznego IIB (tabele 1 i 2 w załączniku). Przewidywane ryzyko występowania mikroprzerzutów w węzłach chłonnych wynosi około 25-30%. Autorzy zalecają wykonanie rozległego wycięcia zmiany pierwotnej z 2-centymetrowym marginesem i jednoczesnej biopsji węzła wartowniczego. Zabieg można przeprowadzić warunkach ambulatoryjnych, w krótkim znieczuleniu ogólnym. W dniu poprzedzającym operację lub w dniu operacji powinna być wykonana limfoscintygrafia (w połączeniu z obrazowaniem metodą SPECT-TK lub bez niego) w celu zidentyfikowania zagrożonego obszaru sływu chłonnego i ułatwienia odnalezienia węzła wartowniczego w trakcie zabiegu.

Jeśli w co najmniej jednym węzle wartowniczym zostanie rozpoznany przerzut, zaleca się wykonanie pełnej limfadenektomii po przedstawieniu chorej ryzyka występowania przerzutów w pozostałych węzłach chłonnych. Można też zaproponować jej udział w badaniu MSLT II. We współpracy z zespołem onkologicznym zajmującym się leczeniem chorych na czerniaka warto również rozważyć zastosowanie leczenia adiuwantowego, w tym

podania dużych dawek interferonu α -2b, lub uczestnictwo w badaniu klinicznym.

Jeśli badanie węzła wartowniczego nie wykaże przerzutu, nie zaleca się stosowania dodatkowego leczenia, choć biorąc pod uwagę wyjściowy stopień zaawansowania czerniaka IIB, można zaproponować postępowanie adiuwantowe prowadzone w ramach badania klinicznego.

Dr Gershenwald zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za konsultacje od GlaxoSmithKline i Metamark Genetics, wynagrodzenia za wykłady od Imedex, wynagrodzenia za przygotowanie manuskryptu od Clinical Care Options, tantiem od Mercator Therapeutics oraz wynagrodzenia za opracowanie prezentacji szkoleniowej od

Schering. Dr Ross zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za konsultacje od GlaxoSmithKline i Genentech, wynagrodzenia za wykłady od Dava Oncology i Genomie Health oraz zwrotu kosztów podróży od Genentech. Nie zgłoszono żadnych innych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:1738-1745. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/)
- Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin* 2010;60:301-16.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009;129:1666-74.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:3012-7.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17. [Erratum, *N Engl J Med* 2006;355:1944.]
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2452-9.
- Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51-65.
- Gershenwald JE, Hwu P. Melanoma. In: Hong WK, Bast RC Jr, Hait WN, et al., eds. *Cancer medicine*. 8th ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House, 2010:1459-86.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol* 1993;9:219-23.
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-67.
- Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995;5:255-60.
- Chao C, Wong SL, Ross MI, et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002;184:520-4.
- Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-60.
- Gershenwald JE, Berman RS, Porter G, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Regional nodal basin control is not compromised by previous sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7:226-31.
- Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-74.
- Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:99-107.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:510-1.
- Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med* 2007;356:418-21.
- Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:569-74.
- McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001;130:151-6.
- Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004;11:247-58.
- Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2006;107:2436-45.
- Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109:100-8.
- Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadrass SS. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *J Cutan Pathol* 2009;36:772-80.
- Petersson F, Diwan AH, Ivan D, et al. Immunohistochemical detection of lymphovascular invasion with D2-40 in melanoma correlates with sentinel lymph node status, metastasis and survival. *J Cutan Pathol* 2009;36:1157-63.
- Choi EA, Gershenwald JE. Imaging studies in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:403-30.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington, PA: NCCN, 2011. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.)
- Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003;44:570-82.
- Uren RF. SPECT/CT lymphoscintigraphy to locate the sentinel lymph node in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1459-60.
- Scolyer RA, Prieto VG. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20:19-37.
- Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Gershenwald JE, Ross MI, Cochran AJ. Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *J Am Coll Surg* 2005;201:821-3.
- Wong SL, Morton DL, Thompson JF, et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:809-16.
- Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE Jr, Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery* 2003;134:542-7.

- 39 Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-11.
- 40 Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:676-80.
- 41 Faries MB, Thompson JF, Cochran A, et al. The impact on morbidity and length of stay of early *versus* delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17:3324-9.
- 42 Estourgie SH, Nieweg OE, Kroon BB. High incidence of in-transit metastases after sentinel node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg* 2004;91:1370-1.
- 43 Thomas JM, Clark MA. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:686-91.
- 44 Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:587-96.
- 45 Kang JC, Wanek LA, Essner R, Faries MB, Foshag LJ, Morton DL. Sentinel lymphadenectomy does not increase the incidence of in-transit metastases in primary melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4764-70.
- 46 van Poll D, Thompson JF, Colman MH, et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:597-608.
- 47 Pawlik TM, Ross MI, Thompson JF, Eggermont AM, Gershenwald JE. The risk of in-transit melanoma metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:4588-90.
- 48 Gershenwald JE, Mansfield P, Lee J, Ross M. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7:160-5.
- 49 Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009;115:5752-60.
- 50 Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC II, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg* 2010;145:622-7.
- 51 Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:308-17.
- 52 Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006;107:2647-52.
- 53 Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4296-303.
- 54 Cadili A, Scolyer RA, Brown PT, Dabbs K, Thompson JF. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3015-20.
- 55 Voit C, Van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2010;28:847-52.
- 56 Voit CA, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, et al. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol* 2009;27:4994-5000.
- 57 Sanki A, Uren RF, Moncrieff M, et al. Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5614-9.
- 58 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.

KOMENTARZ



*Dr hab. n. med.,
prof. nadzw. COI
Zbigniew Nowecki,
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Autorzy artykułu oceniają postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w sytuacji standardowej, tj. u 38-letniej kobiety z rozpoznaniem czerniaka skóry o pośredniej grubości nacieku. Prezentacja tego artykułu w „Onkologii po Dyplomie” pozwala polskiemu czytelnikowi uświadomić nie tylko wagę problemu, jakim jest zwiększająca się zachorowalność na czerniaka na świecie, ale również znaczenie biopsji węzłów wartowniczych. Godne odnotowania są sylwetki autorów tego artykułu. Zarówno Jeffrey E. Gershenwald, jak i Merrick I. Ross, są uznanymi światowymi autorytetami w dziedzinie czerniaków, pracującymi w czołowym ośrodku onkologicznym – MD Anderson Cancer Center w Houston. Zasadniczym problemem, szeroko rozpatrywanym w artykule, jest wykonywanie biopsji węzłów wartowniczych. Jest to jedna z czterech podstawowych procedur podejmowanych u chorego z podejrzeniem czerniaka. Kolejnymi są biopsja wycinająca, biopsja węzłów wartowniczych z jednoczesnym

wycięciem blizny po biopsji wycinającej, a także wybiórcza limfadenektomia regionalnego splotu chłonki, jeśli stwierdzono przerzuty do węzła wartowniczego. Odnoszę się tylko do kilku problemów poruszonych w omawianym artykule.

Podobnie jak wśród osób rasy białej na świecie, również w Polsce odnotowuje się wzrost zachorowań na czerniaka skóry, które wynosi obecnie 2200 na rok. Przyrost nowych zachorowań sięga rocznie 10%. Według Wojciechowskiej i wsp. roczne i 5-letnie przeżycia wynoszą w Polsce odpowiednio 86,8 i 65,7% dla kobiet oraz 80 i 54,4% dla mężczyzn. W stosunku do przeżyć obserwowanych wśród chorych na inne nowotwory są zatem dobre, a wartości uzyskiwane dla kobiet osiągają poziom europejski.

Zasadniczym i niezbędnym postępowaniem diagnostycznym podejmowanym u chorych z podejrzeniem czerniaka skóry jest biopsja wycinająca. U około 90% chorych wykonuje się ją w warunkach ambulatorium, w miejscowym znieczuleniu nasiękowym. Podejrzaną zmianę należy wyciąć z liczącym 1-2 mm marginesem niezmiętej skóry. Rozszerzanie marginesu nie znajduje uzasadnienia merytorycznego ani nie jest wskazane z przyczyn kosmetycznych.

Przesłanie preparatu w całości do badania histopatologicznego i jego ocena mikroskopowa pozwalają nie tylko na potwierdzenie rozpoznania czerniaka, ale również na uzyskanie niezbędnych informacji o czynnikach prognostycznych i podjęcie decyzji o dalszym postępowaniu,

tn. o zakwalifikowaniu chorego do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej (ocena rozległości marginesów) i biopsji węzłów wartowniczych. Według obowiązującego od 2010 r. systemu TNM/AJCC parametrami, które powinny być ocenione przez patomorfologa (oprócz określenia radykalności operacji), są:

- dla zmiany pierwotnej: grubość nacieku (według Breslowa), obecność owrzodzenia i indeks mitotyczny,
- dla regionalnych węzłów chłonnych: obecność przerzutu i liczba węzłów chłonnych z przerzutami (w przyszłości być może również wielkość przerzutu i jego lokalizacja).

Biopsja węzłów wartowniczych jest jednym z najważniejszych osiągnięć diagnostycznych XX wieku. Dzięki tej metodzie całkowicie zmieniono postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne nie tylko u chorych na czerniaka skóry, ale również u chorych na raka piersi. Zamiast rozległych operacji okaleczających (tj. rozległego wycięcia zmiany i limfadenektomii elektywnej) zaczęto wykorzystywać chirurgię oszczędzającą. Twórca tej rewolucyjnej metody diagnostycznej, Donald Morton, przedstawił ją na zjeździe chirurgów onkologów amerykańskich w 1990 r., po czym aż 2 lata czekał na opublikowanie swojej pracy. Obecnie tylko w ciągu ostatnich 12 miesięcy ukazały się 244 artykuły opisujące (w różnym aspekcie) wykorzystanie biopsji węzłów wartowniczych u chorych na czerniaki.

Współczesna technika wykonywania biopsji węzłów wymaga, by poprzedzić ją scyntyografią, pozwalającą na uwidocznienie regionalnego spływu chłonki i liczby węzłów wartowniczych. W trakcie operacji stosuje się natomiast wybarwienie węzłów chłonnych i wykonuje limfoscycyografię za pomocą ręcznej gammakamery.

W Polsce pierwsze doniesienie poświęcone zastosowaniu biopsji węzłów wartowniczych w leczeniu chorych na czerniaka skóry ukazało się w 1995 r., a jego autorzy pochodzili z ośrodka w Gdańsku. Pierwszym w Polsce ośrodkiem, w którym w 1997 r. zaczęto wykorzystywać limfoscycyografię śródoperacyjną, było warszawskie Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Obecnie w naszym kraju biopsję węzłów wartowniczych wykonuje się w kilkunastu ośrodkach/klinikach onkologicznych, a doświadczenie największych z nich nie ustępuje doświadczeniu najlepszych ośrodków na świecie. Przyjęte w Polsce wskazania do przeprowadzenia biopsji pokrywają się z zaleceniami przedstawionymi w artykule. Najważniejsze z nich to:

- stan po biopsji wycinającej czerniaka (z małym marginesem),
- stopień zaawansowania >IA bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Biopsję wykonuje się u osób, w których można zastosować znieczulenie ogólne i wyrażają one zgodę na poddanie się temu zabiegowi. Natomiast cięża jest przeciwwskazaniem do biopsji. Chorzy poddawani biopsji węzłów wartowniczych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerni-

ków Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie przebywają w szpitalu 3 dni. W pierwszym dniu wykonuje się limfoscycyografię przedoperacyjną, w drugim (po 24 godzinach od podania radiokoloidu) operacyjną biopsję węzłów, a następnie radykalną operację zmiany pierwotnej (tj. doszczętne wycięcie blizny po biopsji wycinającej). Węzły wartownicze rozpoznaje się na podstawie ich wybarwienia, uzyskanego dzięki śródskórnemu podaniu przed operacją błękitu metylowego. Powoduje on znacznie mniej powikłań alergicznych niż błękit izosulfanu, który przestano wykorzystywać.

Niezwykle ważne jest badanie histopatologiczne seryjnych preparatów węzłów chłonnych zabarwionych hematoksyliną i eozyną, a także ich badanie immunohistochemiczne. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że po rozpoznaniu przerzutu o średnicy <0,1 mm w węźle wartowniczym będzie można odstąpić od wykonywania wybiórczej limfadenektomii regionalnej. Słuszność takiego postępowania wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych (takim badaniem jest trwające obecnie MINITUBE, prowadzone przez EORTC). Zgodnie z obowiązującą obecnie klasyfikacją TNM/AJCC mianem mikroprzerzutu określa się występowanie przerzutu w węźle wartowniczym, bez podania wielkości przerzutu. Nie jest to zatem tak ścisła definicja mikroprzerzutu, jak np. w raku piersi. Żadne z wykonywanych obecnie badań obrazowych (np. PET/TK, USG) nie jest w stanie zastąpić biopsji węzłów wartowniczych w ocenie regionalnego spływu chłonnego. Czulość badania PET/TK oceniono na 16,7%.

Najważniejszym badaniem oceniającym zasadność wykonywania biopsji węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka jest MSLT I. Nie wykazano w nim wpływu radykalnego wycięcia czerniaka połączonego z biopsją węzła wartowniczego na przeżycie w porównaniu z leczeniem polegającym wyłącznie na usunięciu czerniaka. Natomiast ocena przeżycia chorych poddanych limfadenektomii z powodu przerzutów czerniaka wykazała, że 5-letnie przeżycie wśród chorych, u których zajęcie węzłów rozpoznano jedynie na podstawie przerzutów w węzłach wartowniczych wyniosło 72%, podczas gdy w grupie z klinicznymi cechami zmian w węzłach chłonnych zaledwie 52%. Różnica ta wiąże się najprawdopodobniej z wielkością przerzutów w węzłach wartowniczych.

Ponieważ u 80% chorych przerzuty są wykrywane jedynie w węzłach wartowniczych, nasuwa się pytanie o zasadność wykonywania limfadenektomii u każdego z takich chorych. Zagadnienie to mają rozstrzygnąć wyniki prowadzonego obecnie badania MSLT II.

Podsumowując, jest to ciekawe opracowanie wyjaśniające aspekty leczenia chorych na czerniaka ze szczególnym zwróceniem uwagi podstawową metodę diagnostyczną i terapeutyczną, jaką jest biopsja węzłów wartowniczych. W ośrodkach, w których nie wykorzystuje się tej procedury, nie powinni być leczeni chorzy na czerniaka skóry.