

Postępy w ocenie stopnia zaawansowania czerniaka za pomocą biopsji węzła wartowniczego: kontrowersje i alternatywy

Alexander C.J. van Akkooi, Christiane A. Voit, Cornelis Verhoef, Alexander M.M. Eggermont

Current Opinion in Oncology 2010, 22:169-177.

CEL PRACY

Zachorowalność na czerniaki zwiększa się na całym świecie. Wykonanie elektywnej limfadenektomii (elective lymph node dissection, ELND) nie wydłuża przeżycia. Biopsja węzła wartowniczego ma na celu wykrycie utajonych przerzutów do węzłów chłonnych. Wykonywanie takiej biopsji u chorych na czerniaka budzi kontrowersje z uwagi na duży odsetek wyników fałszywie ujemnych, wątpliwą korzyść terapeutyczną oraz możliwość wykorzystania alternatywnych metod diagnostycznych, takich jak badanie ultrasonograficzne. Znaczenie minimalnego zajęcia węzła wartowniczego w praktyce klinicznej jest niejasne. W niniejszym artykule przeanalizowano wszystkie te zagadnienia.

OSTATNIE ODKRYCIA

Badania histopatologiczne węzła wartowniczego wykazały, że jego stan jest niezależnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia chorych na czerniaka. Częstość uzyskiwania fałszywie ujemnych wyników biopsji tego węzła jest zaniżona z powodu nieprawidłowych obliczeń. Analiza podgrup Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT) 1 wydaje się świadczyć o korzystnym wpływie wykonywania biopsji węzła wartowniczego na przeżycie, ale pogląd ten jest krytykowany z wielu powodów. Być może istnieje podgrupa chorych z dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego i fałszywie dodatnimi cechami rokowniczymi, mająca uśpione przerzuty, z których nie rozwiną się czynne ogniska nowotworowe.

PODSUMOWANIE

Wielkość przerzutu w węzle wartowniczym jest dodatkowym czynnikiem pozwalającym przewidzieć rokowanie, choć dotąd nie wyodrębniono odpowiedniej grupy, u której należałoby wykonać doszczętną limfadenektomię. Zagadnienie to jest przedmiotem badań MSLT-2 i MINITUB. EORTC zaleca przyjęcie kryteriów z Rotterdamu jako najbardziej powtarzalny i najdokładniejszy sposób oceny wielkości nowotworu w węzle chłonnym wartowniczym. Coraz częściej wykorzystuje się badanie cytologiczne materiału pobranego podczas biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wykonywanej pod kontrolą badania ultrasonograficznego jako alternatywę efektywniejszą kosztowo.

SŁOWA KLUCZOWE

czerniak, przerzuty, przegląd, węzeł wartowniczy, ultrasonografia

Dr van Akkooi,

Department of Surgical Oncology,
Erasmus University Medical Center
– Daniel den Hoed Cancer Center,
Rotterdam, Holandia.

Dr Voit,

Department of Dermatology, Charité,
Humboldt University of Berlin,
Berlin, Niemcy.

Dr Verhoef,

Department of Surgical Oncology,
Erasmus University Medical Center
– Daniel den Hoed Cancer Center,
Rotterdam, Holandia.

Dr Eggermont,

Department of Surgical Oncology,
Erasmus University Medical Center
– Daniel den Hoed Cancer Center,
Rotterdam, Holandia.

Adres do korespondencji:

Alexander C.J. van Akkooi, MD,
Erasmus University Medical Center
– Daniel den Hoed Cancer Center,
Department of Surgical Oncology,
Groene Hilledijk 301
– Kamer A1-41, 3075 EA,
Rotterdam, The Netherlands;
e-mail: a.vanakkooi@erasmusmc.nl

WPROWADZENIE

Zachorowalność na czerniaka znacząco zwiększa się na całym świecie. Przyczyną jest coraz częstsze występowanie czerniaków o grubości nacieku do 1 mm (T1).¹⁻⁶ Rokowanie co do przeżycia 5 lat u chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania I lub II według AJCC waha się między 95% dla czerniaków w stopniu T1 a 45% dla czerniaków w stopniu T4.⁷

Uważa się, że rozsiew czerniaka następuje według jednego z dwóch wzorców. Zgodnie z pierwszą hipotezą czerniaki tworzą przerzuty jednocześnie drogą naczyń chłonnych do węzłów chłonnych i drogą naczyń krwionośnych do narządów odległych. Przerzuty w węzłach chłonnych są wówczas wskaźnikami rozsiewu nowotworu, nie zaś miejscem przechowywania jego komórek. Z uwagi na położenie w pobliżu pierwotnego ogniska nowotworu mogą być pierwszym widocznym miejscem powstania przerzutów, gdy tymczasem występujące jednocześnie przerzuty odległe nie są klinicznie dostrzegalne.⁸ W tym modelu pierwszym rozpoznawalnym przerzutem może być również ognisko w narządzie odległym.

Drugi sposób tworzenia przerzutów czerniaka sugeruje systematyczną progresję z ogniska pierwotnego przez miejscowe naczynia chłonne do regionalnych węzłów chłonnych, a dopiero potem rozsiew do narządów odległych. Wczesne usunięcie regionalnych węzłów chłonnych wraz z pierwotnym ogniskiem nowotworu może wówczas również prowadzić do wyleczenia, a stan węzłów nie jest wyłącznie czynnikiem rokowniczym.⁹ Na tej przesłance opiera się elektywne wycięcie węzłów chłonnych (ELND), a także biopsja węzła wartowniczego, po której następuje uzupełniająca limfadenektomia (completion lymph node dissection, CLND).

ELEKTYWNE USUNIĘCIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

W znakomitej metaanalizie Hochwald i Coit¹⁰ ocenili retrospektywnie wiele grup chorych poddanych ELND w porównaniu z rozległym miejscowym wycięciem (wide local excision, WLE), uzupełnianym terapeutyczną limfadenektomią (therapeutic lymph node dissection, TLND) tylko wówczas, gdy rozpoznano nawrót nowotworu w węzłach chłonnych. Wyniki tych retrospektywnych badań były sprzeczne, niektóre bowiem przemawiały za korzystnym wpływem rutynowej ELND, inne nie wykazywały go.¹⁰⁻²⁵

Co ważniejsze, w czterech randomizowanych badaniach z grupą kontrolną (randomized controlled trial, RCT) poświęconych temu zagadnieniu – tj. w badaniu WHO-1,²⁶ Mayo Clinic Trial,²⁷ badaniu Intergroup²⁸ i badaniu WHO-14²⁹ – nie wykazano wyraźnie korzystniejszego przeżycia w populacjach, w których u około 20% występowały utajone przerzuty w węzłach chłonnych.

Natomiast analiza podgrup wykazała potencjalny korzystny wpływ na przeżycie chorych w wieku poniżej 60 lat, u których czerniak cechował się pośrednią grubością nacieku (1-2 mm), zwłaszcza jeśli nie zawierał owrzodzenia.²⁸ Sugerowano też dłuższe przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych z grupy ELND w porównaniu z obserwowanym wśród chorych z przerzutami do węzłów chłonnych z grupy poddanej jedynie WLE, choć nie przekładało się to na poprawę przeżycia całkowitego wszystkich chorych.²⁹ Zdaniem niektórych autorów taki wpływ został osłabiony, ponieważ u większości chorych nie występowały przerzuty do węzłów chłonnych. Lepsze przeżycie mogłaby wykazać jedynie analiza uwzględniająca wyłącznie chorych z przerzutami w węzłach chłonnych.³⁰ Stało się to jedną z podstaw do badań znaczenia terapeutycznego biopsji węzła wartowniczego poprzedzającej CLND.

HIPOTEZA WĘZŁA WARTOWNICZEGO

Wprowadzenie biopsji węzła wartowniczego (sentinel lymph node biopsy, SLNB) zapoczątkowało ukierunkowane leczenie radykalne chorych. Zasadę wykonywania SLND wprowadzili Gould i wsp. oraz Cabanas u chorych na nowotwory odpowiednio ślinianki przyusznej oraz pącza.^{31,32} We wczesnych latach 90. ubiegłego stulecia Doland Morton zaczął wykonywać SLNB u chorych na czerniaka.³⁰

Zgodnie z hipotezą przemawiającą za znaczeniem węzła wartowniczego jest to pierwszy węzeł chłonny, do którego sływa chłonka z ogniska nowotworu. Jest on najbardziej zagrożony występowaniem przerzutów (również utajonych) i jest jednocześnie pierwszą stacją w kaskadzie przerzutów. Materiał z węzła wartowniczego pobiera się w trakcie minimalnie inwazyjnej celowanej biopsji. Następnie jest on badany według rozszerzonego protokołu oceny histopatologicznej. Wynik tego badania powinien umożliwić dokładne przewidywanie zarówno przeżycia, jak i występowania przerzutów w dalszych węzłach tego samego sływu chłonnego.

Sugeruje się też, że wykonywanie tej procedury pozwoliłoby na wyłonienie podgrupy z utajonymi klinicznie mikroskopowymi przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych, którym wczesna CLND mogłaby przynieść korzyść, zaś większość (80%) chorych uchroniłoby przed niepotrzebnym i niosącym ze sobą powikłania ELND.

TECHNIKA BIOPSJI WĘZŁA WARTOWNICZEGO

Przyjęto zgodnie, że umiejscowienie węzła wartowniczego wykrywa się techniką potrójną, w skład której wchodzi poprzedzająca operację limfoscintygrafia, śródoperacyjne użycie licznika Geigera i śródoperacyjne zastosowanie błękitnego barwnika.³³

TABELA 1

Przeгляд częstości rozpoznawania przerzutów w węzle wartowniczym, fałszywie ujemnych wyników badania węzła wartowniczego oraz wskaźników przeżycia bez objawów nowotworu i wskaźników przeżycia całkowitego

Badanie	Liczba chorych	Średnia grubość nacieku według Breslowa		Mediana grubości nacieku według Breslowa	% czerniaków z owrzodzeniem	% SN z przerzutem	Wskaźnik wyników fałszywie ujemnych		DFS chorych SN-	DFS chorych SN+	OS chorych SN-	OS chorych SN+
		Breslowa	Breslowa									
MSLT-133	769	1,98	1,8	1,8	26	15,9	17,5% (26/148)	83,1%	53,4%	90,2%	72,3%	
Gershenwald i wsp. ⁴²	580	2,4	1,8	1,8	23,7	15		89% (3 lata)	56% (3 lata)	97% (3 lata)	70% (3 lata)	
Gershenwald i wsp. ⁴¹	2203					16,3						
Guggenheim i wsp. ⁴³	392	2,5				27,3	10,1% (12/119)	89,1%	65%			
Sassen i wsp. ⁴⁸	2303	2,5	2,0	2,0	26,8	16,8						
Koskivuo i wsp. ⁴⁵	305	2,0	1,1	1,1	24,5	16,4	9% (5/55)			~90	~75%	
Scheri i wsp. ⁴⁹	1382					15		89%		87,5%	59%	
Doubrovsky i wsp. ³⁹	672	2,9	2,3	2,3	31,8	18				87,5%	59%	
Balch i wsp. ³⁵	3126					13,9				58%	58%	
Nowecki i wsp. ⁴⁷	1207			2,4	42	18,9	20% (57/285)			87,9%	56,8%	
Cascinelli i wsp. ³⁸	1108				33	15,9	21% (47/223)			90,6%	75,4%	
Yee i wsp. ⁵²	1169					14,6	13,2% (22/167)			90%	56%	
Vuyisteke i wsp. ⁵¹	209	1,78	1,8	1,8	23,7	19	9% (4/44)	88%	50%	92%	67%	
Estourgie i wsp. ⁴⁰	250	2,7			31,6	24	9,1 (6/66)	80%	53%	89%	64%	
Carlson i wsp. ³⁶	592				13	17,7		86% (3 lata)	59% (3 lata)	91% (3 lata)	77% (3 lata)	
Carlson i wsp. ³⁷	1287	1,88			22,2	17,6				83,3%	57,6%	
Kettlewell i wsp. ⁴⁴	472					22	10,3% (12/117)					
Kretschmer i wsp. ⁴⁶	244			2,3	34,8	29,1		77,7%	38,6%	90,1%	54,4%	
van Akkooi i wsp. ⁵⁰	262	2,76	2,0	2,0	28	29,4	9,4% (8/85)	88% (3 lata)	52% (3 lata)	95% (3 lata)	74% (3 lata)	

Skróty: DFS – przeżycie bez objawów nowotworu, OS – przeżycie całkowite, SN – węzeł wartowniczy.

Uren i wsp.³⁴ wykazali, że limfoscintygrafia wykonywana w różnym czasie u tego samego chorego wykazuje praktycznie identyczne drogi sływu chłonki, jest zatem badaniem bardzo powtarzalnym.

Podawana w piśmiennictwie częstość występowania przerzutów w węzle wartowniczym wynosi średnio 15-20%, w zakresie od 10 do 30%, w zależności od odsetka pierwotnych zmian z owrzodzeniami, średniej/mediany grubości naciekania według Breslowa w populacji oraz zakresu badań histopatologicznych wykorzystanych w celu oceny węzła wartowniczego.^{33,35-52} W tabeli 1 podsumowano częstość występowania przerzutów w węzle wartowniczym opisywaną w piśmiennictwie.

W tabeli tej nie uwzględniono populacji chorych, u których grubość nacieku czerniaka jest niewielka. Częstość występowania przerzutów w węzle wartowniczym u chorych, u których grubość naciekania czerniaka jest mniejsza niż 1,00 mm, jest bardzo mała (około 5%), dlatego na ogół nie wykonuje się u nich biopsji tego węzła, choć zdaniem niektórych autorów stan węzła wartowniczego należałoby brać pod uwagę, oceniając stopień zaawansowania nowotworu.⁵³⁻⁵⁸

OCENA HISTOPATOLOGICZNA WĘZŁA WARTOWNICZEGO

Na świecie są trzy standardowe protokoły histopatologiczne służące ocenie wartowniczego węzła chłonnego: protokół z John Wayne Cancer Institute (JWCI) opracowany przez Cochran'a i wsp.,^{59,60} protokół z Sydney Melanoma Unit (SMU) opracowany przez Scolyer'a i wsp.⁶¹ oraz protokół zespołu do spraw czerniaka EORTC opracowany przez Cook'a i wsp.⁶² Mogą się one nieznacznie różnić, w zależności od ośrodka.

Większość przerzutów czerniaka umiejscawia się w pobliżu środkowej płaszczyzny węzła chłonnego, dlatego większość autorów zaleca przekrojenie węzła przez wnękę, wzdłuż jego osi długiej.⁶³ Następnie wykonuje się seryjne przekroje z każdej połówki węzła, po czym barwi je hematoxyliną i eozyną oraz immunohistochemicznie.

Nie ustalono jednomyślnie szerokości odstępów między przekrojami, liczby przekrojów, ani które barwienia immunohistochemiczne należy wykonywać. Najczęściej wykorzystuje się przeciwciała przeciw antygenom S-100, HMB-45, Melan-A/MART-1 i/lub tyrozynazie.^{59,62,64-66} W zależności od protokołu badania te pozwalają zwiększyć odsetek wykrywanych przerzutów w węzle wartowniczym z poniżej 20% do ponad 30%.⁶²

ROKOWANIE W ZALEŻNOŚCI OD STANU WĘZŁA WARTOWNICZEGO

Od czasu wprowadzenia biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka opublikowano wiele badań oceniających stan tego węzła jako niezależny czynnik ro-

kowniczy, wpływający na przeżycie całkowite (overall survival, OS) i przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS). Odsetki 5-letniego DFS wynosiły w grupie chorych bez przerzutów do węzła wartowniczego 77-89%, w porównaniu do 38-65% wśród chorych z przerzutami do tego węzła.^{33,36,40,42,43,46,49-51} Ponadto opisywane odsetki 5-letniego OS wynosiły 83-94% dla chorych bez przerzutów i 54-75% dla chorych z przerzutami.^{33,35-40,42,45-47,49-52} W tabeli 1 przedstawiono przegląd odsetków DFS i OS podawanych w piśmiennictwie.

ODSETKI WYNIKÓW FAŁSZYWIE UJEMNYCH

U niektórych chorych bez przerzutów w węzle wartowniczym pojawiają się nawroty nowotworu w regionalnych węzłach chłonnych należących do tego samego co ów węzeł obszaru sływu chłonki. Uważa się wówczas, że wynik badania węzła wartowniczego był fałszywie ujemny. Opisywano zwykle bardzo niewielkie odsetki wyników fałszywie ujemnych, wynoszące w granicach 1,5-4,1%.^{33,37,76-71}

Przedmiotem dyskusji pozostaje sposób właściwego obliczania odsetków wyników fałszywie ujemnych. Wydaje się, że rzeczywista częstość ich występowania jest zaniżana, nie powinny być bowiem wyrażone odsetkiem populacji ogólnej, lecz ilorazem liczby wyników fałszywie ujemnych i sumy liczb wyników fałszywie ujemnych oraz fałszywie dodatnich pomnożonym przez 100% (fałszywie ujemne/[fałszywie ujemne + fałszywie dodatnie] x 100% = odsetek wyników fałszywie ujemnych).⁷¹⁻⁷⁵ Takie obliczenia przynoszą bardzo odmienne odsetki wyników fałszywie ujemnych, wahających się od 9 do 21%.^{33,37,38,40,43,45-47,50-52,71} W tabeli 1 podsumowano rzeczywiste odsetki wyników fałszywie ujemnych uzyskanych w badaniach mających duże znaczenie.

Rokowanie u chorych z fałszywie ujemnym wynikiem oceny węzła wartowniczego jest niepewne, a dane dotyczące tego zagadnienia skąpe. W badaniu MSLT-1 odsetek 3-letniego OS wyniósł w tej grupie chorych 68,4%, w porównaniu z wynoszącym 72,3% odsetkiem 5-letniego OS w grupie chorych z rzeczywistie rozpoznany przerzutem w węzle wartowniczym.³³

MULTICENTER SELECTIVE LYMPHADENECTOMY TRIAL-1

Badanie to zaprojektowano w celu określenia znaczenia WLE połączonego z oceną węzła wartowniczego, a następnie CLND, jeśli w węzle wartowniczym stwierdzono przerzuty, z wyłącznym WLE (bez biopsji węzła wartowniczego).⁷⁶

W 2006 r. Morton i wsp.³³ opublikowali wyniki trzeciej analizy etapowej, przeprowadzonej w grupie 1269 chorych na czerniaka z naciekiem średniej grubości (1,2-3,5 mm), wyłonionej spośród wszystkich

TABELA 2

Przegląd różnych metod oceny wielkości przerzutu w węzle wartowniczym oraz przerzutów w innych regionalnych węzłach chłonnych i wpływu na przeżycie

Autor	Liczba chorych z przerzutem do SN	Cechy	Grupy	Przeżycie	Przerzuty po CLND
Ranieri i wsp. ⁹¹	90	Maksymalna średnica	≤3 mm >3 mm	86% (3 lata) 27 (3 lata)	
Carlson i wsp. ³⁶	104	Maksymalna średnica	Komórki czerniaka pojedyncze lub w skupiskach ≤2 mm >2 mm	86% (3 lata) 90% (3 lata) 57% (3 lata)	
Reeves i wsp. ⁹²	98	Maksymalna średnica (≤2 mm lub >2 mm) oraz owrzodzenie lub brak owrzodzenia zmiany pierwotnej	0 1 2		0% 16% 31%
Starz i wsp. ⁹³	70	Naciekanie od strony torebki węzła	≤0,3 mm >0,3 ≤1,0 mm >1 mm	±80% (5 lat) ±90% (5 lat) ±60% (5 lat)	
Cochran i wsp. ⁹⁴	90	Względna powierzchnia nowotworu (% węzła z przerzutem)	<1% 1-4% ≥4%		0% 16,7% 65,4%
Dewar i wsp. ⁹⁵	146	Umieszczenie mikroprzerzutów	Pod torebką węzła Skojarzone W mięszu Wielogniskowe Rozległe zajęcie		0% 11% 19% 37% 42%
Vuylsteke i wsp. ⁹⁶	80	Maksymalna średnica (<0,3 mm i ≥0,3 mm), grubość nacieku według Breslowa (<2,5 mm i ≥2,5 mm) oraz stan pozostałych węzłów chłonnych	0 1 2	94% (5 lat) 56% (5 lat) 30% (5 lat)	
Sabel i wsp. ⁹⁷	232	Naciekanie poza torebkę węzła (ECE) i przerzuty w ≥3 węzłach wartowniczych	ECE Przerzuty w ≥3 SN		OR 3,2 OR 65,8
Perlman i wsp. ⁹⁸	90	Maksymalna średnica	≤2 m >2 mm	85% (5 lat) 47% (5 lat)	6% 45%
van Akkooi i wsp. ⁸⁷	74	Maksymalna średnica	<0,1 mm 0,1-1,0 mm >1,0 mm	100% (5 lat) 63% (5 lat) 35% (5 lat)	0% 19%
Govindarajan i wsp. ⁸⁹	127	Maksymalna średnica	≤0,2 mm 0,2-2,0 mm >2,0 mm		0% 10,5% 26,1%
Satzger i wsp. ⁹⁹	101	Naciekanie torebki węzła, głębokość naciekania przez nowotwór (<2 mm lub ≤2 mm) oraz wielkość głównego ogniska przerzutu (<30 lub ≥30 komórek)	0 1 2 3	±100% (5 lat) ±90% (5 lat) ±55% (5 lat) ±20% (5 lat)	
Debarbieux i wsp. ¹⁰⁰	98	Maksymalna średnica	≤2 mm >2 mm	±80% (5 lat) ±35% (5 lat)	
Roka i wsp. ¹⁰¹	85	Maksymalna średnica (≤2 mm lub >2 mm) i owrzodzenie lub brak owrzodzenia zmiany pierwotnej	0 1 2		12% 28% 36%
Guggenheim i wsp. ⁴³	114	Maksymalna średnica	<2 mm ≥2 mm		16,4% 30,8%

TABELA 2 (cd.)

Frankel i wsp. ¹⁰²	136	Względna powierzchnia nowotworu (% zajęcia węzła), naciekanie poza torebkę (ECE) i liczba węzłów wartowniczych z przerzutami	≤1%		9,4%
			>1%		32,8%
			Występowanie ECE		19,2%
			Brak ECE		66,7%
			Przerzut w 1 SN		16,8%
			Przerzut w 2 SN		28,6%
			Przerzut w 3 SN		57,1%
Scheri i wsp. ⁴⁹	214	Maksymalna średnica	≤0,2 mm	87% (5 lat)	12%
Gershenwald i wsp. ⁴¹	309	Maksymalna średnica i pole powierzchni nowotworu	≤0,5 mm		5,3%
			≤0,1 mm ²		3,7%
Zespół EORTC ds. czerniaka, opracowanie Akkooi i wsp. ^{88•}	388	Maksymalna średnica i umiejscowienie mikroprzerzutu	<0,1 mm	91% (5 lat)	3%
			0,1-1,0 mm	61% (5 lat)	21%
			>0,1 mm	51% (5 lat)	32%
			Pod torebką węzła		8%
			Skojarzone		32%
			W mięszu		19%
			Wieloogniskowe		15%
Zespół EORTC ds. czerniaka, opracowanie Akkooi i wsp. ^{103,104}	663	Maksymalna średnica	Rozległe zajęcie		40%
			<0,1 mm	93% (5 lat)/ 93% (10 lat)	6% 16%
			0,1-1,0 mm	71% (5 lat)/ 58% (10 lat)	28% 40%
			>1,0 mm	57% (5 lat)/ 40% (10 lat)	

Skróty: CLND – uzupełniająca limfadenektomia, SN – węzeł wartowniczy.

2001 chorych na czerniaka poddanych randomizacji. W grupie poddanej biopsji węzła wartowniczego stwierdzono niewielką lecz znamieną poprawę DFS (78,3 vs 73,1, $p=0,009$).³³

Wynik ten nie przekłada się jednak na poprawę przeżycia swoistego dla czerniaka (melanoma-specific survival, MSS), w ramieniu biopsji węzła wartowniczego 5-letni odsetek przeżycia swoistego dla czerniaka wyniósł bowiem 87,1% w porównaniu z 86,6% w ramieniu wyłącznego WLE (mediana czasu obserwacji 59,8 miesiąca).³³ Co ważniejsze, przeprowadzona po randomizacji analiza podgrup wykazała korzystny wpływ SLNB jako metody leczenia.³³ Stwierdzono bowiem znacząco lepsze przeżycie chorych z przerzutami do węzła wartowniczego (72,3%) w porównaniu z chorymi z grupy wyłącznego WLE, u których następnie wykonano TLND z powodu nawrotu nowotworu w węzłach chłonnych (52,4%) ($p=0,004$).^{33,77-81}

Przytaczano argumenty krytykujące tę analizę podgrup po randomizacji. Badanie nie miało wystarczającej mocy, by przeprowadzać taką analizę. Ponadto etapowa analiza Mortona i wsp. dotyczyła jedynie czerniaków o pośredniej grubości naciekania. W analizie podgrup nie oceniano chorych z wynikami fałszywie ujemnymi.^{82-84,85•,86} Odsetki chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych różniły się też między obydwa ramionami MSLT-1, w grupie SLNB było ich bowiem znacząco więcej niż w grupie jedynie WLE (19,2 vs 15,6% po 5 latach).³³

Niektórzy autorzy zasugerowali zatem możliwość występowania zjawiska tzw. rokowniczo fałszywie dodatniego wyniku SLNB. Zmiany wykryte w węzłach wartowniczych tych chorych prawdopodobnie nigdy nie nabiorą znaczenia klinicznego, lecz pozostaną utajone przez lata.^{85•,86,87,88•} Co ciekawe, coraz więcej badań poświęconych wielkości zmian w węzle wartowniczym potwierdza słuszność tego poglądu. U chorych z minimalnymi zmianami w tym węzle cechy pierwotnego ogniska nowotworu są praktycznie identyczne z cechami obserwowanymi u chorych bez przerzutów w węzle wartowniczym, przeżycie wydaje się takie samo, a tylko u niewielu po CLND odnajduje się zmiany w innych regionalnych węzłach chłonnych.^{41,86,87,88•,89}

Niektórzy autorzy krytykowali zjawisko występowania rokowniczo fałszywie dodatnich wyników SLNB, ich zdaniem bowiem odnosi się ono do grupy chorych, u których nowotwór wzrasta bardzo powoli, a jego progresja może nastąpić późno (po 5-10 latach od SLNB).^{77-80,90} Ponadto chorych tych można wyleczyć, usuwając po SLNB pozostałe regionalne węzły chłonne.^{75,90}

HETEROGENNOŚĆ I ZNACZENIE KLINICZNE MIKROPRZERZUTÓW W WĘZŁACH WARTOWNICZYCH

Autorzy wielu prowadzonych obecnie badań poświęconych czerniakowi analizują występowanie przerzutów

w węzłach wartowniczych, a zwłaszcza ich znaczenie w praktyce klinicznej. Celem tych badań jest wyodrębnić odpowiedniej grupy chorych, której CLND przyniosłaby korzyść, a jednocześnie wskazanie chorych z przerzutami do węzła wartowniczego, u których można byłoby uniknąć rutynowego wykonywania CLND, narażającej na powikłania, ponieważ u 80% po tej operacji nie odnaleziono by przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Analizowano wiele różnych czynników wpływających na zakres przerzutów i sposób ich powstawania. W tabeli 2^{36,41,43,49,87,88,89,91-104} przedstawiono odnalezione przez autorów piśmiennictwo poświęcone temu zagadnieniu.

Zakres naciekania węzła chłonnego ocenia się najczęściej na podstawie maksymalnej średnicy przerzutu, choć wartości odcięcia i potencjalne znaczenie występowania tych przerzutów różnią się w poszczególnych badaniach.^{36,41,43,49,87,88,91,92,98,100}

Do innych często analizowanych czynników należą naciekanie od torebki w głąb węzła chłonnego oraz umiejscowienie mikroprzerzutu.^{87,88,93,95,96,105} Oceniano też grubość naciekania według Breslowa, owrzodzenie zmiany pierwotnej, naciekanie torebki węzła lub poza torebkę (extracapsular extension, ECE), powierzchnię przerzutów, liczbę ognisk przerzutów, względną powierzchnię przerzutów i liczbę węzłów wartowniczych z przerzutami.^{41,92,94,97,99,101,102}

W dwóch opublikowanych ostatnio badaniach przedstawiono powtarzalność różnych systemów oceny stopnia zaawansowania nowotworu. W badaniu, które przeprowadzili Murali i wsp.,¹⁰⁶ siedmiu patomorfologów w różny sposób opisało wielkość nowotworu w 44 węzłach wartowniczych. Najbardziej powtarzalną metodą pomiaru (wskaźnik korelacji 0,88) była maksymalna średnica największego ogniska przerzutowego w węzle.¹⁰⁶ Jednocześnie zespół EORTC zajmujący się czerniakiem przedstawił jednomyślne stanowisko dotyczące pomiaru umiejscowienia mikroprzerzutów oraz wielkości nowotworu w węzle wartowniczym.¹⁰⁷ Zespół ten zaleca stosowanie kryteriów rotterdamskich w pomiarach wielkości nowotworu w węzle wartowniczym. Metoda ta wydaje się najbardziej powtarzalna i najdokładniejsza, polega bowiem na prostym i bezpośrednim zmierzeniu jednego wymiaru.^{107,108}

Mimo odmienności różnych badań retrospektywnych wykazano w nich znaczenie rokownicze zakresu zajęcia węzła wartowniczego przez nowotwór. Obecnie pojawiło się kilka nowych pytań wymagających odpowiedzi.

Czy minimalnej wielkości przerzut do węzła wartowniczego może ulec progresji do zmiany wykrywalnej podczas badania palpacyjnego? Jakie jest rokowanie u chorych, u których nie wykonano CLND? Czy jest to grupa chorych, u których utajony nowotwór ulegający powolnej progresji z czasem doprowadzi do powstania nawrotu (po 5-10 latach)?

Dlatego nie wyłoniono dotąd podgrupy chorych na czerniaka, którym CLND mogłaby przynieść korzyść.

Trwa nabór uczestników dwóch prospektywnych badań poświęconych temu zagadnieniu. Pierwszym z nich jest Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-2 (MSLT-2), w którym chorzy z przerzutem w węzle wartowniczym są przydzielani losowo do grupy poddawanej CLND lub do grupy obserwowanej. Natomiast celem badania rejestracyjnego zespołu EORTC zajmującego się czerniakiem (MINITUB) jest śledzenie losów chorych z minimalnym zajęciem węzła wartowniczego, u których nie wykonano CLND.

NOWE METODY OCENY STOPNIA ZAAWANSOWANIA CZERNIAKA W WĘZLE WARTOWNICZYM

Cytologiczna aspiracyjna biopsja cienkoigłowa (fine needle aspiration cytology, FNAC) wykonywana pod kontrolą badania ultrasonograficznego jest metodą wykorzystywaną w ocenie wielu innych nowotworów, m.in. raka piersi lub raka tarczycy, mającą na celu ustalenie stopnia zaawansowania choroby w regionalnych węzłach chłonnych.^{109,110}

W niektórych krajach FNAC wykonywaną pod kontrolą badania ultrasonograficznego stosuje się podczas obserwacji obszaru splotu chłonki do regionalnych węzłów chłonnych u chorych obciążonych dużym ryzykiem.^{111,112} Natomiast nie wykonuje się rutynowo tego badania przed oceną węzła chłonnego, nie ustalono również dotąd jego przydatności i zagadnienie to jest przedmiotem trwających badań.

Autorzy niektórych wstępnych badań oceniających przydatność FNAC wykonywanej pod kontrolą ultrasonograficzną, tj. Rossi i wsp., van Rijk i wsp. oraz Starritt i wsp., podawali, że czułość tej metody wynosi około 30%, a wartość odcięcia maksymalnej średnicy zmiany umożliwiająca wykrywanie przerzutów dzięki ultrasonografii wynosi około 4,5 mm.¹¹³⁻¹¹⁵ Średnica większości przerzutów w węzłach wartowniczych jest jednak mniejsza niż 4,5 mm, dlatego autorzy uznali, że technika ta jest prawdopodobnie mniej efektywna kosztowo w ocenie poprzedzającej badanie węzła wartowniczego.

Voit i wsp. przeprowadzili ostatnio dwa badania,¹¹⁶ które przyniosły całkowicie odmienne wyniki. W grupie 400 chorych na czerniaka w I lub II stopniu zaawansowania zastosowano nowe kryteria morfologiczne analizy obrazu ultrasonograficznego węzłów chłonnych.¹¹⁶ W porównaniu z wcześniejszymi badaniami balonowaty kształt węzła cechowała czułość wynosząca 30%.^{113-115,116} Natomiast wprowadzenie nowego kryterium morfologicznego, tj. występowania przepływu w obwodowej części węzła, bardzo zwiększyło tę czułość do 77%.¹¹⁶ Jednocześnie wykrywano jeszcze mniejsze ogniska przerzutów i potwierdzano wynikiem badania cytologicznego nawet przerzuty wielkości od 0,4 mm.¹¹⁶

Inną ważną różnicą między wynikami Voit i wsp. a rezultatami wcześniejszych badań było bardzo częste wykonywanie FNAC, do której wskazaniami były wymienione

wyżej wczesne objawy. Ponadto, jeśli planowano ocenę węzła wartowniczego, dostępność wyników badania cytologicznego już następnego dnia umożliwia natychmiastową zmianę sposobu leczenia i wykonywanie CLND. W połączeniu z FNAC technika skojarzona zastosowana w badaniach Voit i wsp. przyczyniła się do zwiększenia czułości wykrywania przerzutów do 65%.^{117••}

To znaczne zwiększenie czułości metody sprawia, że FNAC wykonywaną pod kontrolą ultrasonograficzną uważa się obecnie za efektywną kosztowo alternatywę dla aktualnych sposobów oceny stopnia zaawansowania nowotworu w węzle wartowniczym.¹¹⁸

PODSUMOWANIE

Biopsja węzła wartowniczego jest dokładną metodą pozwalającą określić stopień zaawansowania nowotworu, a także przewidzieć zajęcie pozostałych regionalnych węzłów chłonnych, DFS i OS chorych na czerniaka w I lub II stopniu zaawansowania.

Ocena wielkości przerzutu w węzle wartowniczym jest dodatkową cechą pozwalającą na dalszą ocenę stopnia zaawansowania nowotworu u chorych z dodatnim

wynikiem badania węzła wartowniczego. Autorzy zalecają przyjęcie kryteriów rotterdamskich, stanowią one bowiem najprostszą, najdokładniejszą i praktycznie najbardziej powtarzalną metodę określania zajęcia węzła wartowniczego przez przerzut.

Nie wykazano wpływu wykonywania CLND na przeżycie chorych, u których rozpoznano przerzut w węzle wartowniczym.

Nowym budzącym zainteresowanie badaniem, stosowanym u chorych na czerniaka, jest FNAC pod kontrolą ultrasonograficzną. Być może zdoła ona zastąpić chirurgiczne pobieranie wycinka z węzła wartowniczego, a przynajmniej znacząco zmniejszy liczbę takich zabiegów.

Przydatność CLND u chorych na czerniaka jest obecnie oceniana w badaniach MSLT-2 i badaniu MINITUB zespołu EORTC zajmującego się czerniakiem.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, May 2010, 22 (3): 169-177, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 de Vries E, Coebergh JW. Melanoma incidence has risen in Europe. *Br Med J* 2005;331:698.
- 2 de Vries E, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, et al. Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. *Ann Oncol* 2007;18:1110-1116.
- 3 de Vries E, Schouten IJ, Visser O, et al. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient? *Eur J Cancer* 2003;39:1439-1446.
- 4 Downing A, Yu XQ, Newton-Bishop J, et al. Trends in prognostic factors and survival from cutaneous melanoma in Yorkshire, UK and New South Wales, Australia between 1993 and 2003. *Int J Cancer* 2008;123:861-866.
- 5 Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer* 2007;109:1174-1182.
- 6 MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 6):vi1-vi7.
- 7 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;19:3635-3648.
- 8 Meier F, Will S, Ellwanger U, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;147:62-70.
- 9 Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-767.

- 10 Hochwald SN, Coit DG. Role of elective lymph node dissection in melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14:276-282.
- 11 Bagley FH, Cady B, Lee A, et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. *Cancer* 1981;47:2126-2134.
- 12 Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1982;196:677-684.
- 13 Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al. A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979;86:343-351.
- 14 Binder M, Pehamberger H, Steiner A, et al. Elective regional lymph node dissection in malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1990;26:871-873.
- 15 Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma unit from 1960 to 1991. *J Am Coll Surg* 1995;180:402-409.
- 16 Crowley NJ, Seigler HF. The role of elective lymph node dissection in the management of patients with thick cutaneous melanoma. *Cancer* 1990;66:2522-2527.
- 17 Drepper H, Kohler CO, Bastian B, et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 1993;72:741-749.
- 18 Elder DE, Guerry Dt, VanHorn M, et al. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). *Cancer* 1985;56:413-418.
- 19 Karakousis CP, Kachrimanidis S, Rao U, et al. Changes in survival with clinical stage I malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1987;34:155-159.

- 20 McCarthy WH, Shaw HM, Milton GW. Efficacy of elective lymph node dissection in 2,347 patients with clinical stage I malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:575-580.
- 21 Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, et al. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 1982;69:108-111.
- 22 Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS Jr, et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. *Ann Surg* 1983;198:379-385.
- 23 Rompel R, Garbe C, Buttner P, et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995;5:189-194.
- 24 Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219:120-130.
- 25 Wanebo HJ, Woodruff J, Fortner JG. Malignant melanoma of the extremities: a clinicopathologic study using levels of invasion (microstage). *Cancer* 1975;35:666-676.
- 26 Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627-630.
- 27 Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41:948-956.
- 28 Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-263; discussion 263-6.
- 29 Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients

- with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351:793–796.
- 30 Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392–399.
 - 31 Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456–466.
 - 32 Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–78.
 - 33 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307–1317.
 - 34 Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK, et al. The reproducibility in routine clinical practice of sentinel lymph node identification by preoperative lymphoscintigraphy in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:899–905.
 - 35 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622–3634.
 - 36 Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, et al. The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol* 2003;10:575–581.
 - 37 Carlson GW, Page AJ, Cohen C, et al. Regional recurrence after negative sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg* 2008;248:378–386.
 - 38 Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464–4471.
 - 39 Doubrovsky A, De Wilt JH, Scolyer RA, et al. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:829–836.
 - 40 Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681–688.
 - 41 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;26:4296–4303.
 - 42 Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multiinstitutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976–983.
 - 43 Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ, et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma: a retrospective analysis of 392 cases. *Br J Cancer* 2008;98:1922–1928.
 - 44 Kettlewell S, Moyes C, Bray C, et al. Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:1423.
 - 45 Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3566–3574.
 - 46 Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, et al. Sentinel lymphonectomy does not increase the risk of loco-regional cutaneous metastases of malignant melanomas. *Eur J Cancer* 2005;41:531–538.
 - 47 Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1655–1663.
 - 48 Sassen S, Shaw HM, Colman MH, et al. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:630–637.
 - 49 Scheri RP, Essner R, Turner RR, et al. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2861–2866.
 - 50 van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer* 2006;42:372–380.
 - 51 Vuylsteke RJ, van Leeuwen PA, Stadius Muller MG, et al. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057–1065.
 - 52 Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:429–439.
 - 53 Cecchi R, Buralli L, Innocenti S, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanomas. *J Dermatol* 2007;34:512–515.
 - 54 Hershko DD, Robb BW, Lowy AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin melanoma patients. *J Surg Oncol* 2006;93:279–285.
 - 55 Koskivuo I, Suominen E, Niinikoski J, et al. Sentinel node metastasectomy in thin ≤ 1 -mm melanoma. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:403–407.
 - 56 Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, et al. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:927–932.
 - 57 Wong SL, Brady MS, Busam KJ, et al. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:302–309.
 - 58 Wright BE, Scheri RP, Ye X, et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2008;143:892–899; discussion 899–900.
 - 59 Cochran AJ, Roberts A, Wen DR, et al. Update on lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of patients with melanocytic tumours. *Pathology* 2004;36:478–484.
 - 60 Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89:236–241.
 - 61 Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, et al. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:100–111.
 - 62 Cook MG, Green MA, Anderson B, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200:314–319.
 - 63 Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol* 1988;12:612–618.
 - 64 Abrahamson HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, et al. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. *Cancer* 2004;100:1683–1691.
 - 65 Gietema HA, Vuylsteke RJ, de Jonge IA, et al. Sentinel lymph node investigation in melanoma: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2004;57:618–620.
 - 66 Spanknebel K, Coit DG, Bieligk SC, et al. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:305–317.
 - 67 Chao C, Wong SL, Ross MI, et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002;184:520–524; discussion 525.
 - 68 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;16:2253–2260.
 - 69 Gogel BM, Kuhn JA, Ferry KM, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 1998;176:544–547.
 - 70 Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, et al. Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy. *Arch Surg* 2005;140:865–871; discussion 871–2.
 - 71 Rossi CR, Pasquali S, Mocellin S. Actual false-negative rate prompts the routine use of ultrasound scan before and after sentinel node biopsy in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2976–2977.
 - 72 Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87:484–489.
 - 73 Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004;11:1698–1705.
 - 74 Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, et al. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:851–856.
 - 75 Scolyer RA, Murali R, Satzger I, et al. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol* 2008;17:165–174.
 - 76 ClinicalTrials.gov. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT); NCT00275496; 2008.
 - 77 Cochran AJ, Thompson JF. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: the data unclouded by speculation. *Arch Dermatol* 2008;144:687–688; author reply 688–9.
 - 78 Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:510–511.
 - 79 Morton DL, Elashoff R. Sentinel node biopsy: facts to clear the alleged clouds. *Arch Dermatol* 2008;144:685–686; author reply 687.
 - 80 Ross MI, Gershenwald JE. How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)? *Ann Surg Oncol* 2008;15:670–673.
 - 81 Gershenwald JE, Ross MI. Is sentinel-node biopsy superior to nodal observation in melanoma? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:278–279.
 - 82 De Giorgi V, Loporatti G, Massi D, et al. Sentinel lymph nodes in melanoma patients: evaluating the evidence. *Oncology* 2006;71:460–462.
 - 83 Gonzalez U. Cloud over sentinel node biopsy: unlikely survival benefit in melanoma. *Arch Dermatol* 2007;143:775–776.
 - 84 Kanzler MH. The current status of evaluation and treatment of high-risk cutaneous melanoma: therapeutic breakthroughs remain elusive. *Arch Dermatol* 2007;143:785–787.
 - 85 Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:18–23.
 - Pierwsze badanie omawiające możliwość znaczenia rokowniczego fałszywie dodatnich wyników oceny węzła wartowniczego. Na podstawie opublikowanych wyników MSLT-1 opracowano model matematyczny wskazujący na taką możliwość.
 - 86 van Akkooi AC, Bouwhuis MG, de Wilt JH, et al. Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma. *Br J Surg* 2007;94:1293–1299.

- 87 van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578–1585.
- 88 van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, et al. 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.
- Wieloośrodkowe badanie, w którym ze zwiększoną mocą statystyczną wykazano, że minimalne ognisko przerzutowe w węzle wartowniczym jest dokładnym czynnikiem rokowniczym. Badanie to jest powtarzalne w różnych populacjach chorych. Zakres zajęcia węzła wartowniczego zwiększa się wraz z pogrubieniem nacieku czerniaka według Breslowa i jego owróżdzeniem. Przeżycie w tej grupie chorych jest znakomite i identyczne z obserwowanym u chorych bez przerzutów do węzła wartowniczego.
- 89 Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, et al. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14:906–912.
- 90 Scolyer RA, Murali R, Gershenwald JE, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases in sentinel nodes: too early to tell. *Ann Oncol* 2007;18:806–808.
- 91 Ranieri JM, Wagner JD, Azuaje R, et al. Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:975–981.
- 92 Reeves ME, Delgado R, Busam KJ, et al. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:27–31.
- 93 Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:162S–168S.
- 94 Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, et al. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol* 2004;17:747–755.
- 95 Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345–3349.
- 96 Vuylsteke RJ, Borgstein PJ, van Leeuwen PA, et al. Sentinel lymph node tumor load: an independent predictor of additional lymph node involvement and survival in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:440–448.
- 97 Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* 2005;201:37–47.
- 98 Pearlman NW, McCarter MD, Frank M, et al. Size of sentinel node metastases predicts other nodal disease and survival in malignant melanoma. *Am J Surg* 2006;192:878–881.
- 99 Satzger I, Volker B, Al Ghazal M, et al. Prognostic significance of histopathological parameters in sentinel nodes of melanoma patients. *Histopathology* 2007;50:764–772.
- 100 Debarbieux S, Duru G, Dalle S, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *Br J Dermatol* 2007;157: 58–67.
- 101 Roka F, Mastan P, Binder M, et al. Prediction of nonsentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:82–88.
- 102 Frankel TL, Griffith KA, Lowe L, et al. Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2403–2411.
- 103 van Akkooi ACJ, Rutkowski P, van der Ploeg IM, et al. Long-term follow-up of patients with minimal sentinel node tumor burden (<0.1 mm) according to Rotterdam criteria: a study of the EORTC melanoma group. *J Clin Oncol Suppl* 2009;27:15s; Abstract 9005.
- 104 van Akkooi ACJ, Rutkowski P, van der Ploeg IM, et al. Excellent long-term survival of patients with minimal sentinel node tumor burden (<0.1 mm) according to Rotterdam criteria: a study of the EORTC melanoma group. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:576.
- 105 Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110–2121.
- 106 Murali R, Cochran AJ, Cook MG, et al. Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer* 2009;115:5026–5037.
- W tym badaniu po raz pierwszy oceniono rzeczywistą powtarzalność różnych systemów oceny zaawansowania nowotworu w węzle wartowniczym. Dużą powtarzalnością cechują się pomiary ilościowe wykonywane przez różnych badających, natomiast ocena umiejscowienia przerzutu i rozsięgu poza torebkę węzła jest mniej dokładna. Najbardziej powtarzalne są wyniki pomiaru największej długości głównego ogniska przerzutowego, co potwierdza wartość kryteriów rotterdamskich jako najprostszego i najlepszego systemu klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu w węzle wartowniczym.
- 107 van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, et al. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 2009;45:2736–2742.
- Zespół EORTC zajmujący się czerniakiem przyjął wspólne stanowisko dotyczące metody pomiaru wielkości przerzutu w węzle wartowniczym i klasyfikacji umiejscowienia mikrop przerzutów. W badaniu tym poruszono wiele praktycznych zagadnień metodologicznych, z którymi patomorfologdy stykają się podczas oceny wielkości przerzutu w węzle wartowniczym.
- 108 van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. The Rotterdam criteria for sentinel node tumor load: the simplest prognostic factor? *J Clin Oncol* 2008;26:6011; author reply 6012.
- 109 de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999;86:1459–1462.
- 110 Leboulloux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590–3594.
- 111 Rossi CR, Seno A, Vecchiato A, et al. The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1997;33:200–203.
- 112 Voit C, Mayer T, Kron M, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91:2409–2416.
- 113 Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol* 2003;83:80–84.
- 114 Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, et al. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:18–23.
- 115 van Rijk MC, Teertstra HJ, Peterse JL, et al. Ultrasonography and fineneedle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1511–1516.
- 116 Voit CA, van Akkooi ACJ, Schäfer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2010. [Epub ahead of print]
- Pierwsze badanie oceniające prospektywnie przydatność FNAC wykonywanej pod kontrolą ultrasonograficzną w określeniu stopnia zaawansowania nowotworu w węzle wartowniczym przed jego oceną chirurgiczną. Technika ta stwarza możliwość rozpoznania 65% przerzutów w tym węzle przed jego chirurgicznym usunięciem. Dokładność metody zwiększa się wraz z pogrubieniem naciekania przez czerniak według Breslowa i wielkością przerzutu w węzle wartowniczym.
- 117 Voit CA, van Akkooi AC, Schafer-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.
- Wyniki obserwacji uczestników badania 116••. Stwierdzono różnice między kryteriami morfologicznymi stosowanymi przez Voit i wsp. a kryteriami przyjętymi przez innych autorów. Wprowadzenie oceny przepływu na obwodzie węzła jako wczesnego objawu przerzutu znacząco zwiększyło czułość metody. Ponadto częstsze niż w innych badaniach wykonywanie FNAC oraz możliwość uzyskiwania jej wyników następnego dnia również zwiększa czułość FNAC, a przez to wpływa na decyzję o sposobie leczenia.
- 118 van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, et al. Potential cost-effectiveness of US-guided FNAC in melanoma patients as a primary procedure and in follow-up. *Ann Surg Oncol* 2009. [Epub ahead of print]