

Postępowanie w przypadku podejrzanych zmian skórnych

Praktyczne wskazówki dla lekarzy specjalności nieonkologicznych

dr hab. n. med. Wojciech M. Wysocki, prof. nadzw.,¹ dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. nadzw.,² dr n. med. Grzegorz Dyduch,³ dr n. med. Elżbieta Wójtowicz,⁴ prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt,⁵ prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski,⁶ prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski,⁷ prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek,⁸ prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,⁹ prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski¹⁰

¹ Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego; Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy; Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Krakowie

² Klinika Dermatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

³ Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej, Katedra Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

⁴ Centrum Leczenia Nowotworów Skóry i Czerniaka; 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

⁵ Klinika i Katedra Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁶ II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁷ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy; Katedra Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy

⁸ Katedra Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; Zakład Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

⁹ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁰ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Skrót: ESMO – European Society for Medical Oncology

Adres do korespondencji: Wojciech M. Wysocki, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, Centrum Leczenia Nowotworów Skóry i Czerniaka, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, ul. Wrocławska 1–3, 30-901 Kraków

Wstęp

Czerniak skóry to nowotwór, który charakteryzuje się doskonałym rokowaniem w przypadku wczesnego rozpoznania (>95% chorych przeżywa 5 lat) i bardzo złym rokowaniem w przypadku opóźnienia diagnostyki (zaledwie 20–30% przeżywa 5 lat w przypadku rozsiewu). Właściwa wstępna diagnostyka zmian barwnikowych, poprawna sekwencja czynności diagnostycznych oraz prawidłowe badanie patomorfologiczne mają kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia. Z uwagi na położenie tego nowotworu na skórze, podejrzenie czerniaka może zostać wysunięte w gabinecie lekarzy różnych specjalności w czasie badania przedmiotowego prowadzonego z innych przyczyn. Dlatego z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z udziałem Sekcji Dermato-

onkologii Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Patologów przygotowano niniejsze *résumé* najważniejszych zasad podstawowej diagnostyki i leczenia barwnikowych zmian skórnych, ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka skóry. Tekst jest uzupełnieniem i rozwinięciem informacji dostępnych *online* na stronie Akademii Czerniaka, zawartych w tzw. Karcie Czerniakowej. Jest to dokument przeznaczony dla lekarzy wszystkich specjalności w formie drukowanych materiałów dystrybuowanych w kraju oraz pliku elektronicznego (do pobrania: www.tiny.pl/rvdt2).

Liczba zachorowań na czerniaka w Polsce szybko i wyraźnie zwiększyła się w ostatniej dekadzie, sięgając obecnie 3800 nowych przypadków rocznie. Ta zmiana w zakresie epidemiologii powoduje, że prawidłowa diagnostyka i leczenie czerniaka mają



► Ramka 1. Cechy zmiany podejrzanej

- znamię z obecnością chaosu (asymetryczny rozkład struktur i kolorów) oraz przynajmniej 1 ze wzorów złośliwości
- znamię znacznie różniące się od pozostałych (reguła „brzydkiego kaczątka” [*ugly duckling*])
- obecność obwodowych ciałek barwnikowych (grudek, kropek) – zwłaszcza po 60. roku życia (40.–60. rż. – obserwacja)
- znamię z obecnością kolorów szarego lub białego (zwłaszcza jeśli takie zabarwienie obejmuje >10% powierzchni znamienia)
- znamię Spitz (obecność obwodowych, promienistych wypustek, często z homogennym centrum) – po 12. roku życia
- znamię o charakterze guzkowym
- znamię błękitne (jeśli nieznan jest czas pojawienia się lub zachodzą zmiany w obrębie znamienia)
- zasada „niebieski i czarny”: znamię guzkowe z równoczesną obecnością kolorów niebieskiego i czarnego
- zasada „brązowy i czarny”: znamię o wzorcu globularnym z równoczesną obecnością kolorów brązowego i czarnego (brązowe i czarne grudki – *spitzoid melanoma*)
- różowy guzek (zasada „EFG” [*elevated, firm, growing*])
- znamię leczone wcześniej z wykorzystaniem kriochirurgii lub lasera
- zmiany barwnikowe paznokci: podłużne zabarwienie pojedynczej płytki paznokcia o szerokości pasma >3 mm, powstałe w wieku dorosłym (prążki w obrębie pasma o nierównej grubości, nierównomiernie wybarwione)

Na podstawie 3. pozycji piśmiennictwa

istotny wpływ nie tylko – co oczywiste – na losy poszczególnych chorych, ale także na wskaźniki zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce.^{1,2}

Zasady diagnostyki zmian barwnikowych w ostatniej dekadzie ewoluowały, a właściwa sekwencja czynności diagnostycznych i prawidłowe ich przeprowadzenie mają kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia. Jednocześnie zaszły rewolucyjne zmiany w zakresie możliwości, zasad i efektywności leczenia chirurgicznego i systemowego chorych na czerniaka.

Niniejsze wskazówki dotyczące postępowania kierowane są do lekarzy specjalności nieonkologicznych – głównie do chirurgów ogólnych i dermatologów, lekarzy chorób wewnętrznych oraz lekarzy rodzinnych, którzy odgrywają istotną rolę w diagnostyce i właściwym kierowaniu do dalszego leczenia pacjentów z podejrzeniem czerniaka.

Zasady wstępnej diagnostyki nieinwazyjnej

Opisane poniżej zasady postępowania dotyczą pacjentów z podejrzaną zmianą skórną oraz osób należących do grup ryzyka wystąpienia czerniaka. Do grup ryzyka zaliczamy osoby:

- z licznymi znamionami barwnikowymi o różnych kształtach, rozmiarach i zabarwieniu
- jasnej karnacji, łatwo ulegające oparzeniu słonecznemu
- często opalające się lub korzystające z solarium
- u których w rodzinie występowały nowotwory skóry lub które w przeszłości chorowały na czerniaka lub inny nowotwór skóry
- długo żyjących biorców przeszczepów, którzy poddawani są immunosupresji.

U tych osób badanie skóry powinno być wykonywane raz w roku, począwszy od 15. roku życia.

Ocena kliniczna zmian skórnych nie jest łatwa, jednak istnieją zasady, dzięki którym lekarz może w prosty sposób wytypować zmiany wymagające wycięcia i badania mikroskopowego (cechy zmiany podejrzanej – p. ramka 1). Najważniejszym elementem diagnostyki czerniaka jest badanie przedmiotowe. Zasadą jest ocena skóry całego ciała, z uwzględnieniem okolic trudniej dostępnych w szybkim badaniu (takich jak skóra owłosiona głowy, stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych), błon śluzowych oraz dostępnych w badaniu powierzchownych węzłów chłonnych. Niedokładne przeprowadzenie badania przedmiotowego może być przyczyną pominięcia rozwijającego się nowotworu i jego rozpoznania dopiero na etapie zaawansowanym. Charakterystyczny obraz kliniczny ułatwia rozpoznanie podczas badania przedmiotowego. Podejrzenie czerniaka mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu istniejącego wcześniej znamienia barwnikowego (zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów lub wystąpienie świądu i/lub krwawienia). W trakcie badania należy zwrócić uwagę m.in. na asymetrię kształtu, koloru i struktury, nierówne i postrzępione brzegi, zróżnicowanie koloru w obrębie zmiany oraz jej rozmiar. Ewolucja zmiany skórnej jest jednym z istotnych czynników wskazujących na konieczność prowadzenia dalszych badań dia-

gnostycznych. Wyżej wymienione cechy są w skrócie określane jako ABCDE czerniaka (ramka 2). Stwierdzenie ich wymaga podjęcia dalszych działań stosownie do obrazu klinicznego – oceny klinicznej i dermatoskopowej, wycięcia i badania histopatologicznego.

Wśród odmian klinicznych czerniaka najczęściej rozpoznaje się: **czerniaka szerzącego się powierzchniowo** (*superficial spreading melanoma*), natomiast rzadziej **czerniaka guzkowego** (*nodular melanoma*), **czerniaka z plamy soczewicowatej** (*lentigo maligna melanoma*; ten typ w sposób szczególny częściej występuje na twarzy u kobiet rasy białej, >80. rż.) oraz **czerniaka odsiebnych części kończyn** (*acral lentiginous melanoma*). Wyróżnia się także rzadsze typy: **czerniaka desmoplastycznego**, **czerniaka wywodzącego się ze znamienia błękitnego**, **czerniaka wywodzącego się ze znamienia wrodzonego**, **czerniaka znamieniopodobnego** oraz **czerniaka amelanocytarnego**. Należy jednak pamiętać, że zarówno jeden rodzaj nowotworu może mieć zróżnicowany obraz kliniczny, jak też różne rodzaje nowotworów mogą mieć obraz podobny.

Wywiad

Wstępna ocena powinna uwzględniać obecność czynników ryzyka należących do następujących grup: czynniki środowiskowe, genetyczne i czynniki związane z immunosupresją. Szczególnie ważny jest ten ostatni aspekt – w Polsce liczba długo żyjących biorców przeszczepów jest już duża i wciąż rośnie, a chorzy ci są narażeni na zwiększone ryzyko występowania wielu różnych nowotworów złośliwych, w tym nowotworów skóry.^{1,2} Do czynników genetycznych, które należy uwzględnić w wywiadzie lekarskim, zalicza się: występowanie czerniaka w rodzinie, jasną karnację, skórę skłoną do oparzeń słonecznych, choroby związane z zaburzeniem mechanizmów naprawczych DNA (np. *xeroderma pigmentosum*). Wśród czynników środowiskowych znaczenie mają: intensywne, powtarzane kąpiele słoneczne, przewlekła ekspozycja na słońce, długotrwałe zamieszkiwanie w strefach klimatycznych o dużym nasłonecznieniu przez osoby o jasnym fototypie skóry, korzystanie z solarium (szczególnie <35. rż.)

► Ramka 2. Cechy charakterystyczne czerniaka w badaniu przedmiotowym według systemu ABCDE

- **A** – asymetria
- **B** – brzegi „poszarpane”
- **C** – czarny, czerwony lub niejednorodny kolor
- **D** – duży rozmiar
- **E** – ewolucja

Fenotyp pacjentów wskazujący na zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka często charakteryzuje się obecnością licznych znamion melanocytowych i plam soczewicowatych. Należy także zwrócić uwagę na chorych, u których czerniak występował w przeszłości.^{1,4,5}

Badanie dermatoskopowe

Prawidłowo przeprowadzony wywiad pozwala na wykrycie osób predysponowanych do rozwoju nowotworów skóry. We właściwej kwalifikacji do biopsji/wycięcia zmiany niezbędne może okazać się badanie dermatoskopowe lub wideodermatoskopowe. Dermatoskopia jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną, za pomocą której można uzyskać powiększony obraz zmiany pozwalający na lepsze uwidocznienie koloru i struktury naskórka, granicy skórno-naskórkowej oraz warstwy brodawkowatej skóry właściwej. W obrazie dermatoskopowym należy zwracać uwagę na zmiany z asymetrycznym rozkładem struktur i kolorów oraz obecnością przynajmniej jednego wzoru złośliwości (ramka 3 i ryc. 1–9: przykłady wzorców złośliwości w obrazie dermatoskopowym).

Dla lekarzy nieposiadających dużego doświadczenia w ocenie dermatoskopowej przydatnym narzędziem jest **skala Argenziano**. Zgodnie z nią podejrzenie czerniaka można powziąć w przypadku stwierdzenia w dermatoskopii 2 spośród następujących 3 kryteriów:

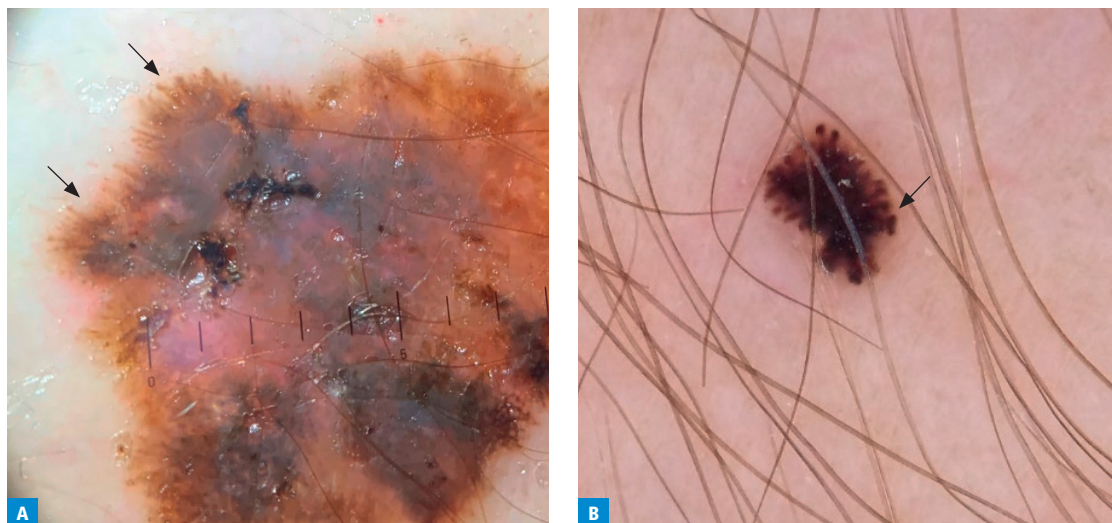
- asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany
- atypowa siatka barwnikowa
- białoniebieski „welon”.

Skala Argenziano nie znajduje jednak zastosowania w ocenie zmian skórnych w lokalizacjach



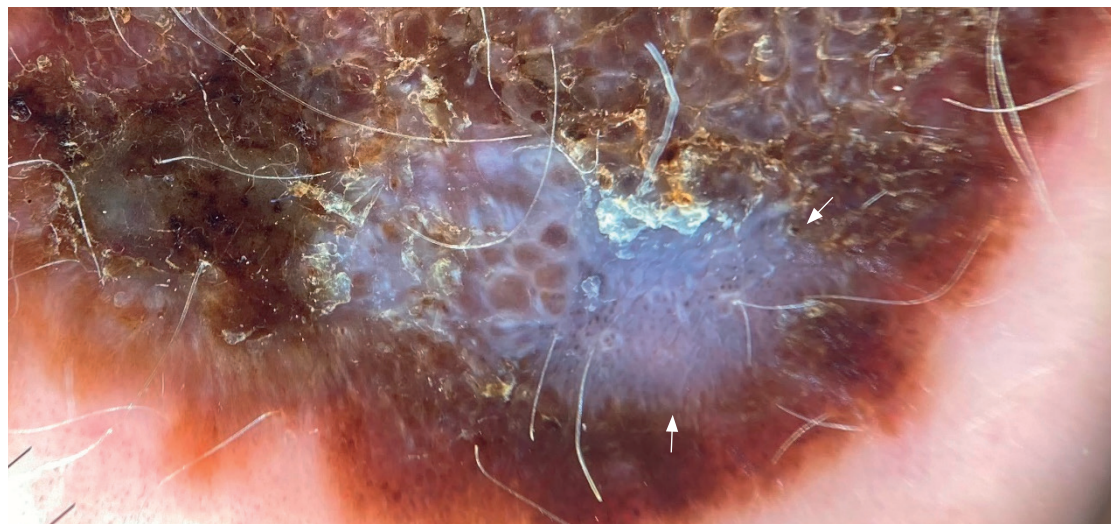
Ryc. 1. Atyпова siatka barwnikowa. **A.** Widoczne linie różnej grubości i różnych kolorów. **B.** Widoczne ostre odcięcie. **C.** Widoczne zakrzywione linie

Ryc. 2. Nieregularne smugi/pseudopodia. **A.** Smugi promieniste ułożone segmentalnie (przedrukowano za zgodą dr Małgorzaty Łopatki). **B.** W tym przypadku nie tworzą wzoru złośliwości, gdyż są rozmieszczone wokół całego obwodu, a nie ułożone segmentalnie (znamię Reeda)

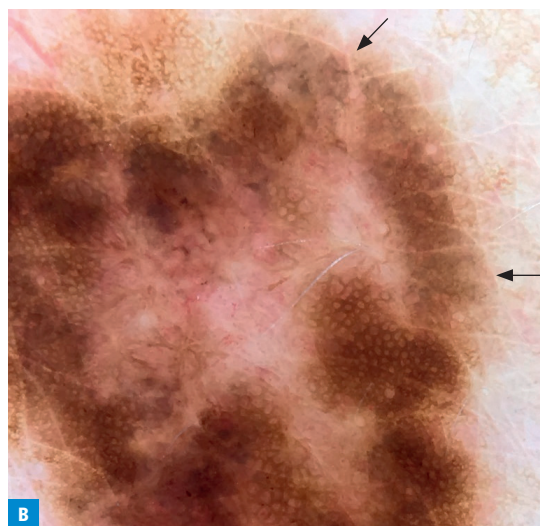


Ryc. 3. Atyповe grudki i kropki. **A.** Czarne grudki ułożone obwodowo. **B.** Czarne grudki i kropki (o różnej wielkości i kształcie)

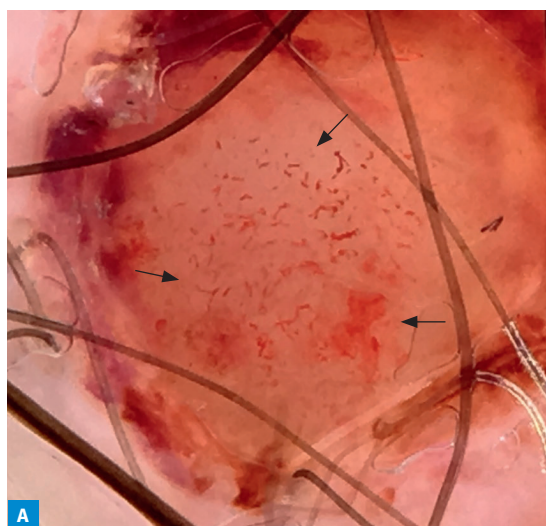




Ryc. 4. Białoniebieskie zamglonie

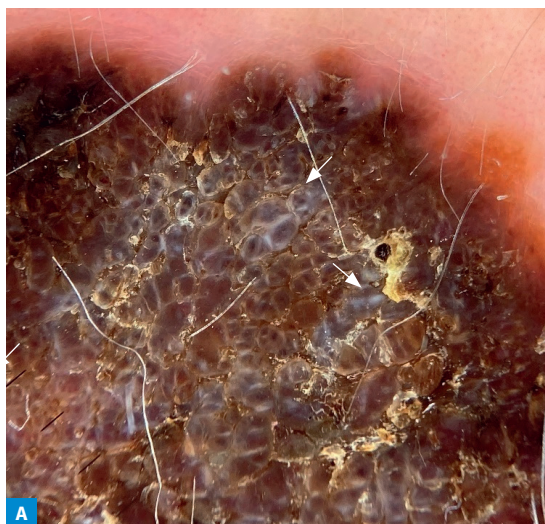


Ryc. 5A, B. Struktury regresji (szare)

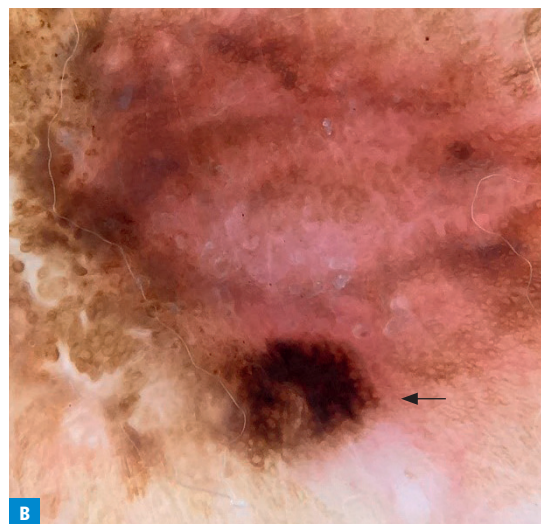
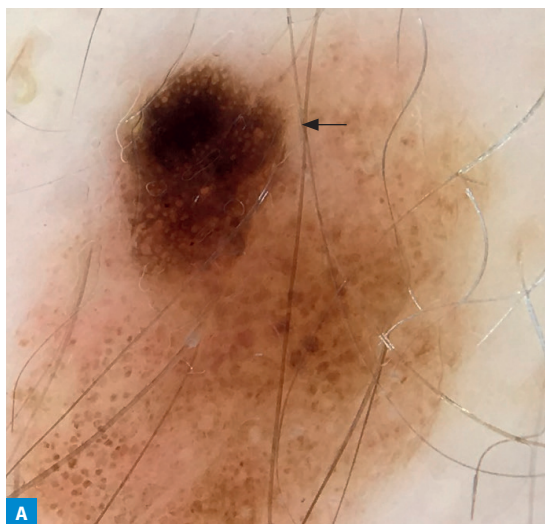


Ryc. 6A, B. Atypowe polimorficzne naczynia krwionośne

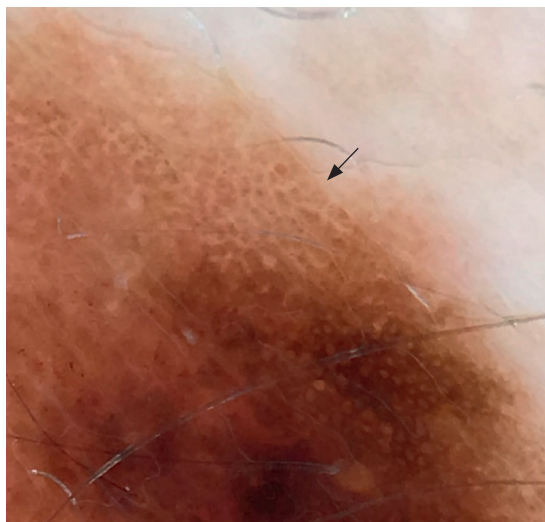
Ryc. 7. Białe linie.
A. Białe linie (czerniak złośliwy). **B.** Białe linie (rak podstawnkomórkowy)



Ryc. 8A, B. Obwodowy obszar bezstrukturalny



Ryc. 9. Siatka odwrócona



► **Ramka 3. Wzory złośliwości stwierdzone w badaniu dermatoskopowym**

- atypowa siatka barwnikowa
- atypowe grudki i kropki
- nieregularne smugi i pseudopodia
- białoniebieskie zamglenia
- struktury regresji
- atypowe polimorficzne naczynia
- białe linie
- siatka odwrócona
- obszary bezstrukturalne na obwodzie

Na podstawie 6. pozycji piśmiennictwa

szczególnych, takich jak skóra twarzy i okolic akralnych (paznokcie, błony śluzowe). Ważną praktyczną zasadą dotyczącą wszystkich metod oceny klinicznej a przede wszystkim oceny okiem nieuzbrojonym – jest reguła „brzydkiego kaczątka” – jeśli wybrana zmiana skórna jest ewidentnie odmienna pod względem cech klinicznych od innych zmian skórnych u danego pacjenta, także powinna być przedmiotem diagnostyki inwazyjnej.

Zasady diagnostyki inwazyjnej

Zmiana skórna wytypowana do dalszej diagnostyki powinna zostać wycięta zgodnie z zasadami przeprowadzania biopsji wycinającej. Jest to drobny zabieg chirurgiczny wykonywany w znieczuleniu miejscowym w poradni chirurgicznej, polegający na wycięciu zmiany skórnej z niewielkim (1–3 mm) marginesem bocznym, z objęciem całej grubości skóry właściwej oraz zachowaniem następujących reguł:⁷⁻⁹

- długa oś cięcia powinna być skierowana równolegle do długiej osi kończyny lub w kierunku najbliższej regionalnej stacji węzłów chłonnych
- rana skórna powstała po biopsji wycinającej powinna zostać zamknięta pierwotnym szwem, bez przesunięć płatów skórnych lub przeszczepień skóry dla pokrycia ubytku
- nie należy *a priori* stosować szerszych niż opisano wyżej bocznych marginesów wycięcia.

W szczególnych przypadkach zmian dużych, których pierwotne wycięcie diagnostyczne nie jest możliwe, uprawnione jest pobranie wycinka (także drogą chirurgiczną w znieczuleniu miejscowym).

Właściwa metoda chirurgicznego postępowania diagnostycznego stanowi podstawowy warunek powodzenia całego leczenia w przypadku potwierdzenia rozpoznania czerniaka. Błędy popełnione na tym etapie mają odległe konsekwencje dla chorego i mogą skutkować gorszym wynikiem leczenia. Dlatego autorzy rekomendują, aby pacjentów z podejrzaną zmianą skórą kierować do specjalistów w zakresie leczenia nowotworów złośliwych skóry, tj. do poradni chirurgii onkologicznej lub poradni dermatologicznej.⁷

Zasady diagnostyki mikroskopowej

Rozpoznanie patomorfologiczne jest w swej istocie wnioskiem wynikającym z interpretacji obrazu mikroskopowego w kontekście danych klinicznych (korelacja kliniczno-patologiczna) – stanowi zatem syntezę obrazu mikroskopowego i danych klinicznych. Dlatego niezmiernie ważne jest zawarcie informacji klinicznych na skierowaniu do badania mikroskopowego wyciętej zmiany. W diagnostyce patomorfologicznej nowotworów melanocytarnych (znamion barwnikowych i czerniaka) istotne informacje kliniczne, które powinny być dołączone do przesłanego materiału tkankowego, to:

- wiek pacjenta
- lokalizacja zmiany
- czas utrzymywania się zmiany / tempo jej wzrostu
- dane dotyczące ewolucji zmiany (owrzodzenie, odczyn zapalny, zmiana koloru)
- wniosek z badania dermatoskopowego (jeśli zostało przeprowadzone).

Dane te są ważne dla prawidłowego określenia statusu biologicznego zmiany barwnikowej (znamię *vs* czerniak *vs* zmiana o granicznej złośliwości). Określenie statusu biologicznego zmiany barwnikowej nie zawsze jest łatwe, gdyż diagnostyka różnicowa czerniaka należy do najtrudniejszych w patomorfologii. Z tego względu sugeruje się współpracę z pracownikami patomorfologicznymi, które zatrudniają specjalistów z odpowiednim doświadczeniem w diagnostyce zmian melanocytarnych oraz dysponują odpowiednim zapleczem technicznym.^{1,2,7}

Precyzyjny i dokładny raport patologiczny (ramka 4) ma fundamentalne znaczenie, bowiem od niego ściśle zależą decyzje kliniczne oraz ostateczny wynik leczenia (ryc. 10).

Zasady oceny zaawansowania

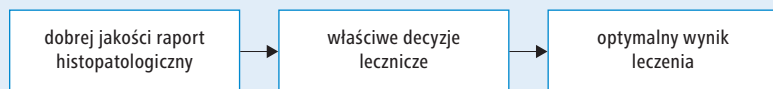
Mikroskopowe potwierdzenie rozpoznania czerniaka w oparciu o materiał pobrany metodą biopsji wycinającej pociąga za sobą konieczność przeprowadzenia właściwej oceny stopnia zaawansowania czerniaka (*staging*; p. www.tiny.pl/rvdtc), co obejmuje poszukiwanie przerzutów regionalnych i odległych.² Ocena ta umożliwi zakwalifikowa-

► Ramka 4. Prawidłowy raport patomorfologiczny z badania mikroskopowego w przypadku rozpoznania czerniaka powinien zawierać:

- rozpoznanie histopatologiczne wg najnowszej klasyfikacji World Health Organization (WHO) określające typ czerniaka
- głębokość naciekania / grubość guza według Breslowa (lub wg Breslowa i Clarka dla zmian <1 mm grubości)
- obecność/brak owrzodzenia
- wielkość (szerokość) marginesów resekcji
- fazę wzrostu (horyzontalna/wertykalna)
- liczbę mitoz na 1 mm²
- obecność i intensywność nacieku limfocytarnego
- obecność i stopień regresji zmiany
- obecność inwazji naczyń
- informacje dodatkowe: wskazanie umiejscowienia zmiany (skóra, błona śluzowa, spojówka), stopień uszkodzenia słonecznego skóry w sąsiedztwie.

Na podstawie 7. pozycji piśmiennictwa

Dlaczego raport histopatologiczny dobrej jakości ma duże znaczenie?



Ryc. 10. Znaczenie dobrego raportu histopatologicznego



nie określonego przypadku czerniaka zgodnie z systemem TNM (T – ocena ogniska pierwotnego [tab. 1], N – obecność węzłów chłonnych, M – obecność przerzutów). Ogólne zasady jej przeprowadzenia zawarte zostały w rekomendacjach European Society for Medical Oncology (ESMO). Wskazano w nich, iż w przypadku zmiany:

- pT1a* poza oceną kliniczną (tj. oceną skóry oraz palpacyjnym badaniem regionalnych węzłów chłonnych) nie ma potrzeby wdrażania szerszej diagnostyki nakierowanej na poszukiwanie przerzutów
- pT1b-pT3a konieczne są badania obrazowe typowych miejsc, w którym mogą lokować się przerzuty czerniaka (tj. USG regionalnych grup

* pT, czyli klasyfikacja patologiczna cechy T – określana jest na podstawie badania histopatologicznego wyciętych tkanek guza.

węzłowych, USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej)

- \geq pT3b przed dalszym leczeniem zaleca się rozszerzenie diagnostyki o inne badania obrazowe.⁷

Po przeprowadzeniu całościowej oceny możliwe jest zakwalifikowanie określonego przypadku do klinicznego stopnia zaawansowania choroby (stopień od 0 do IV). Stopień III oznacza przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych, a IV – obecność odległych przerzutów. Przedstawienie szczegółowego sposobu klasyfikacji zaawansowania przekracza zakres niniejszego opracowania, jednak można ją znaleźć w innych publikacjach (np.: www.tiny.pl/rvdtc).

Zasady leczenia chirurgicznego

Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania zmiany. Gdy wykluczono obecność przerzutów (regionalnych i odległych), leczenie polega na szerokim wycięciu blizny po biopsji wycinającej z marginesem zdrowych tkanek, którego wielkość zależy od grubości czerniaka (tj. od cechy pT – p. tab. 1), jak przedstawiono w tabeli 2.^{1,2,7}

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania opracowanymi przez zagraniczne i krajowe stowarzyszenia medyczne nie wykonuje się elektywnego wycięcia regionalnych węzłów chłonnych, a decyzję o limfadenektomii podejmuje się na podstawie wyniku badania histopatologicznego węzła wartowniczego. Biopsję taką przeprowadza się jednocześnie z szerokim wycięciem blizny w przypadku wszystkich czerniaków \geq pT1b. Natomiast w odniesieniu do czerniaków pT4, które przede wszystkim związane są z ryzykiem rozsiewu systemowego, a nie regionalnego, przed kwalifikacją do **biopsji węzła wartowniczego** należy przeprowadzić bardzo staranną diagnostykę pod kątem obecności przerzutów odległych.^{7,9,10}

Niezmiernie ważne jest podkreślenie, iż istnieje duża grupa chorych na czerniaka, u których pomimo potwierdzenia przerzutu w wartowniczym węzle chłonnym wykonywanie uzupełniającej regionalnej limfadenektomii nie jest – zgodnie z aktualnymi zaleceniami – uzasadnione. To ważna zmiana w zakresie zasad postępowania, która dokonała się w ostatnich latach. Wyjątek ten w szczególności dotyczy chorych, u których

przerzut w wartowniczym węźle chłonnym był niewielki (do 1 mm średnicy) i nie stwierdzono czynników zwiększających ryzyko rozsiewu (takich jak: szerzenie się nacieku poza torebkę węzła, ogniska mikrosatelitarne wokół ogniska pierwotnego, >3 węzły wartownicze z przerzutami [łącznie], >2 zajęte przez przerzuty grupy węzłów, immunosupresja).¹⁰⁻¹⁴

Współczesne wskazania do usunięcia regionalnych węzłów chłonnych są następujące:^{2,7,9,10}

- terapeutyczna regionalna limfadenektomia: przerzut w regionalnym węźle chłonnym potwierdzony cytologicznie (np. za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej) lub jednoznaczne cechy przerzutu w regionalnym węźle chłonnym w ocenie klinicznej (np. powiększony, twardy węzeł chłonny, o nieprawidłowej budowie w USG, podejrzany w obrazie pozytonowej tomografii emisyjnej)
- uzupełniająca regionalna limfadenektomia: obecność przerzutu w biopsji węzła chłonnego wartowniczego według raportu patomorfologicznego, przy spełnieniu następujących warunków: masywny przerzut w węźle wartowniczym, szerzenie się nacieku poza torebkę węzła, ogniska mikrosatelitarne wokół ogniska pierwotnego, >3 węzły wartownicze z przerzutami (łącznie), >2 zajęte przez przerzuty grupy węzłów, immunosupresja.

Zasady leczenia uzupełniającego

Zgodnie z rekomendacjami ESMO, wszystkich chorych na czerniaka w III stopniu (tj. z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych) należy skonsultować onkologicznie w celu oceny wskazań do leczenia uzupełniającego.^{7,8,15} W ostatnich latach pojawiły się nowe metody leczenia (obejmujące np. immunoterapię i terapię celowaną) dla chorych na czerniaka, także tych z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych.¹⁶⁻¹⁸ Poza danymi z raportu patomorfologicznego, które są niezbędne do poprawnej kwalifikacji do leczenia, jednocześnie konieczne jest także przeprowadzenie badania genetycznego pod kątem obecności mutacji genu

Tabela. 1. Klasyfikacja cechy T (grubość czerniaka wg Breslowa)

Cecha T	Grubość wg Breslowa	Obecność owrzodzenia
Tx – brak możliwości oceny (np. wyłęczkowanie ogniska pierwotnego)		
T0 – ognisko pierwotne nieznanne (MUP) lub uległo pełnej regresji		
Tis	nie dotyczy	nie dotyczy
T1	≤1,0 mm	brak informacji
T1a	<0,8 mm	bez owrzodzenia
T1b		z owrzodzeniem
T2	0,8–1,0 mm	niezależnie od obecności owrzodzenia
T2a	1,01–2,0 mm	brak informacji
T2b		bez owrzodzenia
T3	2,01–4,0 mm	z owrzodzeniem
T3a		brak informacji
T3b		bez owrzodzenia
T4	>4,0 mm	z owrzodzeniem
T4a		brak informacji
T4b		bez owrzodzenia

Tabela. 2. Szerokość marginesu bocznego w czasie definitywnego wycięcia bliźny po biopsji wycinającej

Grubość czerniaka wg Breslowa określona w raporcie patomorfologicznym	Szerokość marginesu bocznego w czasie definitywnego wycięcia bliźny po biopsji wycinającej (w cm)
czerniak <i>in situ</i>	0,5
czerniak pT1–pT2 (tj. ≤2 mm grubości)	1,0
pT3–pT4 (tj. >2 mm grubości)	2,0

BRAF*. W zaleceniach ESMO nakazuje się ocenę mutacji tego genu zawsze – zarówno w resekcyjnych, jak i nieresekcyjnych przypadkach czerniaka w stopniu zaawansowania klinicznego III lub IV. Oznaczenie tej mutacji można także rozważyć w stopniu IIC. Nie rekomenduje się natomiast

* Jest to gen kodujący kinazę BRAF, która wpływa na szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK), regulujący proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek. Mutacje genu *BRAF* często stwierdza się w nowotworach, w tym w czerniaku. Powodują one zwiększenie aktywności kinazy BRAF oraz – w uproszczeniu – niekontrolowaną proliferację nieprawidłowych komórek. Odkrycie tego mechanizmu zaowocowało rozwojem nowych metod leczenia, ukierunkowanych na blokowanie jego działania, z zastosowaniem immunoterapii i inhibitorów BRAF.

► Zapamiętaj!

- Czerniak skóry to nowotwór, który charakteryzuje się doskonałym rokowaniem w przypadku wczesnego rozpoznania (>95% chorych przeżywa 5 lat) i bardzo złym rokowaniem w przypadku opóźnienia diagnostyki (zaledwie 20–30% przeżywa 5 lat w przypadku rozsiewu).
- Właściwa wstępna diagnostyka zmian barwnikowych, poprawna sekwencja czynności diagnostycznych oraz prawidłowe badanie patomorfologiczne mają kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia.
- Ocenę skóry całego ciała należy przeprowadzać u pacjentów z grup ryzyka wystąpienia czerniaka oraz u każdego pacjenta z podejrzaną zmianą skórną
- Ocenie dermatoskopowej należy poddać każdą zmianę, w przypadku której stwierdzono w badaniu kliniczne cechy podejrane lub która uległa ewolucji.
- Pacjentów z podejrzanymi zmianami skórnymi należy kierować do poradni chirurgii onkologicznej lub poradni dermatologicznych.

oznaczenia mutacji genu *BRAF* u chorych na czerniaka w I lub IIA–IIB stopniu zaawansowania.^{7,15}

Rokowanie

Rokowanie w przypadku czerniaka skóry ściśle zależy od najważniejszego czynnika rokowniczego, tj. grubości tego nowotworu według skali Breslowa oraz obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych lub narządach odległych. W przypadku I stopnia zaawansowania odsetek chorych przeżyjących 5 lat wyraźnie przekracza 95%, zaś w przypadku IV stopnia zaawansowania wynosi około 20–30% (w ostatnich latach istotnie się zwiększył).

Podsumowanie

Właściwa diagnostyka zmian skórnych jest kluczowa dla powodzenia leczenia w przypadku rozpoznania czerniaka. Wyniki nowych badań opublikowanych w ostatnim czasie zmieniły zarówno zasady postępowania chirurgicznego, jak i możliwości leczenia systemowego w III stopniu zaawansowania choroby. Wstępna diagnostyka zmian skórnych powinna być prowadzona w każdym gabinecie lekarskim, niezależnie od specjalności. Chorych z podejrzeniem czerniaka lub z ustalonym rozpoznaniem należy skierować do ośrodków specjalizujących się

w leczeniu nowotworów skóry. Zaniechanie takiego skierowania może negatywnie wpłynąć na prawdopodobieństwo wyleczenia. Wszystkie niezbędne informacje dotyczące podstawowej, wstępnej diagnostyki zmian skórnych, jak również listę ośrodków specjalistycznych można znaleźć we wspomnianej tzw. Karcie Czerniakowej opracowanej z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z udziałem Sekcji Dermatoonkologii Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Patologów, dostępnej m.in. na stronie Sekcji PTChO, Akademii Czerniaka.

PIŚMIENNICTWO

1. Rutkowski P, Owczarek W.: Dermatocirurgia. Biblioteka chirurga onkologa. Tom XII. Via Medica. Gdańsk. 2018
2. Rutkowski P, Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp.: Cutaneous melanoma. *Oncol. Clin. Pract.*, 2020; 16 (4): 163–182
3. **Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej:** Pacjent ze zmianą barwnikową. Postępowanie diagnostyczne dla dermatologów i chirurgów wraz z kartą konsultacyjną pacjenta; karta-pacjent-ze-zmiana-barwnikowa-2020-10.pdf (immuno-onkologia.pl)
4. Berwick M., Buller D.B., Cust A. i wsp.: Melanoma Epidemiology and Prevention. *Cancer Treat. Res.*, 2016; 167: 17–49
5. O'Neill C.H., Scoggins C.R.: Melanoma. *J. Surg. Oncol.*, 2019; 120 (5): 873–881
6. Kamińska-Winciorek G., Piłśniak A.: The role of dermoscopy in dermato-oncological diagnostics – new trends and perspectives. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 2021; *ahead of print*. DOI: 10.5603/NJO.a2021.0013
7. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A. i wsp.: ESMO Guidelines Committee: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2019; 30 (12): 1884–1901
8. NCCN Guidelines: Melanoma: Cutaneous. 1/2021. Available online 29/11/2021; www.nccn.org
9. Wong S.L., Faries M.B., Kennedy E.B. i wsp.: Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.*, 2018; 36 (4): 399–413
10. Wysocki W.M., Rutkowski P.: Management of metastases in regional lymph nodes in melanoma patients in 2019. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 2019; 69 (3–4): 108–110
11. Angeles C.V., Kang R., Shirai K., Wong S.L.: Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma. *Br. J. Surg.*, 2019; 106 (6): 672–681
12. Leiter U., Stadler R., Mauch C. i wsp.: Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2016; 17 (6): 757–767
13. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. i wsp.: Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 376 (23): 2211–2222
14. Leiter U., Stadler R., Mauch C. i wsp.: Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J. Clin. Oncol.*, 2019; 37 (32): 3000–3008
15. Rutkowski P., Wysocki W.M., Świtaj T., Jezierski A.: New developments in the perioperative treatment of melanomas with locoregional advancement. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 2019; 69 (3–4): 97–102
16. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. i wsp.: Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 (12): 1139–1148
17. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalá M. i wsp.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2020; 21 (11): 1465–1477
18. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalá M. i wsp.: Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2020; 38 (33): 3925–3936

Ryciny 1–9 uzyskano {opublikowano} dzięki uprzejmości dr n. med. Elżbiety Wójtowicz; ilustracje pochodzą z Karty Czerniakowej.