

Czerniak skóry

Redakcja:
Włodzimierz Ruka

Zespół autorski:
Włodzimierz Ruka, Zbigniew Nowecki

Spis treści

Spis treści	322
Epidemiologia i etiologia	323
Obraz kliniczny	323
Diagnostyka	323
Ocena stopnia zaawansowania	324
Leczenie	326
Algorytm postępowania – podsumowanie	328
Piśmiennictwo	330

Epidemiologia i etiologia

Czerniak skóry jest w Polsce nowotworem względnie rzadkim (16 miejsce wśród wszystkich zachorowań u mężczyzn i 15 miejsce u kobiet) – w 2000 roku zarejestrowano 1601 nowych zachorowań. Współczynnik zachorowalności wynosi 3 na 100 000 mieszkańców. W ostatnich 18 latach (1982-1999) liczba zarejestrowanych zachorowań wzrosła o 140%, co oznacza roczny wzrost liczby zachorowań średnio o około 7-8%. Według danych z 2000 roku rejestruje się nieco więcej zachorowań u kobiet niż u mężczyzn (1,2: 1). Mediana wieku zachorowania wynosi 51 lat i jest jednakowa dla obu płci. Przy zwiększającej się częstości zachorowań zmienia się również stopień zaawansowania choroby. Obecnie średnia grubość czerniaka wynosi poniżej 3 mm, a na początku lat 90. wynosiła ponad 4 mm. Z tym wiąże się spadek proporcji zgonów do zachorowań z 63% w 1982 roku do 56% pod koniec lat 90. W 2000 roku zmarło w Polsce z powodu czerniaka skóry 928 chorych (w tym, 463 mężczyzn i 465 kobiet).

Do czynników, które zwiększają ryzyko zachorowania na czerniaka skóry należą:

- częste i krótkotrwałe, ale intensywne ekspozycje na słońce (np. cotygodniowe pobyty na działce rekreacyjnej) połączone z oparzeniami słonecznymi (efekt ten wiąże się z promieniowaniem ultrafioletowym B, obecnym w promieniowaniu słonecznym),
- fenotyp wrażliwości na słońce (osoby o blond włosach, niebieskich oczach, jasnej karnacji skóry i skłonnością do łatwych oparzeń słonecznych),
- rodzinny zespół znamion atypowych (ang. *familiar atypical mole syndrom; FAMS*),
- uprzednie zachorowanie na czerniaka i predyspozycje genetyczne.

Obraz kliniczny

Cechy kliniczne czerniaka skóry są odmienne dla postaci wczesnych i zaawansowanych miejscowo:

- a) wczesne: płaskie, niesymetryczne („kleksowate”) z nieregularnymi i poszarpanymi granicami ze zdrową skórą, wielobarwne (pola ciemnobrązowe oraz ciemnogrnatowe i miejscami jasnoróżowe), o najdłuższym wymiarze 7-12 mm, bez wycieków z powierzchni zmiany,
- b) zaawansowane miejscowo: wypukłone ponad poziom skóry w całości lub swojej części (najczęściej w postaci niesymetrycznej brodawki lub kalafiorowatego guzka), w części przypadków owrzodziałe z wydzieliną surowiczo-krwistą na powierzchni i z cechami aktywności biologicznej (zmiany kształtu, barwy i wielkości oraz podkrwawiania z powierzchni).

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Wywiad lekarski obejmuje wszystkie elementy zwiększonego ryzyka zachorowania na czerniaka (wymienione wyżej) i chorób współistniejących.

Badanie przedmiotowe obejmuje badanie całej skóry chorego rozebranego w pozycji leżącej (najpierw na plecach, potem na brzuchu). Należy zwrócić uwagę na granice skóry owłosionej głowy, powierzchnie dłoni i podeszwy stóp, skórę między palcami. Konieczna jest ocena cech klinicznych podejrzanej zmiany skórnej i badanie węzłów chłonnych regionalnych splotów (szyjnych, pachowych i pachwinowych).

Badania dodatkowe

Badania dodatkowe obejmują podstawowe badania krwi (morfologia, wskaźniki wątrobowe), badanie ogólne moczu i rentgenogram klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodniej i bocznej). U chorych bez dolegliwości nie są konieczne inne badania.

Postacie kliniczno-patomorfologiczne

Rozróżnia się 4 postacie kliniczno-patologiczne czerniaków skóry:

- czerniak szerzący się powierzchownie (ang. *superficial spreading melanoma*, SSM) obserwowany u 30-40% chorych (w USA stanowi większość – 70%),
- czerniak guzkowy (ang. *melanoma nodularis*; NM) najczęściej rozpoznawany w populacji polskiej (50-60%),
- czerniak z plamy soczewicowatej (ang. *lentigo maligna melanoma*; LMM) o mniejszej agresywności biologicznej niż pozostałe typy czerniaka i występujący rzadko (5%), przeważnie w skórze twarzy starszych kobiet o jasnej karnacji,
- czerniak pod paznokciowo-podeszwy (ang. *acriol lentiginous melanoma*; ALM) występujący w obrębie łożyska paznokcia lub skóry dłoni i podeszwy stóp i obserwowany rzadko (5%) w populacji rasy białej (najczęściej tj. w 70% przypadków rozpoznawany jest u osób rasy żółtej i czarnej, wyjątkowo chorujących na czerniaka).

Różnicowanie

Rozpoznanie różnicowe czerniaków obejmuje:

- a) czerniaki cienkie – łagodne znamię barwnikowe (*naevus pigmentosus benignus*), znamię błękitne (*naevus coeruleus*), plama soczewicowata (*lentigo actinicum senilis*) i powierzchowny rak podstawno-komórkowy (*basal-cell carcinoma superficialis*),
- b) czerniaki rozwinięte – rogowacenie łojotokowe (*keratosis seborrhoica*), rak podstawno-komórkowy zabarwiony (*basal-cell carcinoma pigmentosum*), naczynek skóry szczególnie zawierający skrzeplinę (*angioma tromboliticum*), ziarniak ropiejący (*granuloma pyogenicum*) i włókniak skóry (*dermatofibroma – histiocytoma, angioma sclerosans*).

Ocena stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania czerniaka skóry powinien być ustalany na podstawie klasyfikacji AJCC / TNM w modyfikacji z 2002 roku (Tabela I i II).

Tabela I. Kategorie klasyfikacji według systemu TNM dla czerniaka skóry

Cecha T	grubość nacieku	(mikro-) owrzodzenie
T1	> 1,0 mm	a: bez owrzodzenia i II/III wg. Clarka b: z owrzodzeniem lub IV/V wg. Clarka
T2	1,01-2,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T3	2,01-4,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem

Cecha T	grubość nacieku	(mikro-) owrzodzenie
Cecha N	liczba N z przerzutami	Typ przerzutu
N1	1 węzeł chłonny	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut**
N2	2-3 węzły chłonne	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut** c: <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub <i>in-transit</i> /satelitoza wraz z przerzutami do węzła(-ów) chłonn(-ego) ych	
Cecha M	Umiejscowienie	Poziom LDH w surowicy
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne poza splotem węzły chłonne	prawidłowy
M1b	płuca	prawidłowy
M1c	inne niż w/w narządy trzewne, każde umiejscowienie	podwyższony

* mikroprzerzuty – są rozpoznawane mikroskopowo po biopsji węzła wartowniczego lub po elektywnej limfadenektomii

** makroprzerzuty – są definiowane jako klinicznie badalne węzły chłonne z przerzutami potwierdzonymi po limfadenektomii lub kiedy przerzuty przekraczają i naciekają poza torebkę węzła

Tabela II. Podział na stopnie zaawansowania kliniczno-patologicznego czerniaka skóry według klasyfikacji AJCC / TNM

	Stopnie kliniczne*			Stopnie patologiczne**			
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0				
III	każdy T	każdy Nbc	M0				
				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					każdy T	N3	M0
IV	każdy T	każdy N	każdy M	każdy T	każdy N	każdy M	

* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Dlatego, z zasady, może być zastosowane tylko po wycięciu ogniska pierwotnego czerniak skóry (biopsji wycinającej).

** Stopniowanie patologiczne zawiera w sobie, z zasady, mikrostopniowanie ogniska pierwotnego oraz mikrostopniowanie węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu).

Leczenie

Decyzje terapeutyczne

W przypadku podejrzanej zmiany barwnikowej konieczne jest wycięcie, najczęściej w znieczuleniu miejscowym i w warunkach ambulatoryjnych (biopsja wycinająca). Po histologicznym potwierdzeniu rozpoznania czerniaka należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” świeżej blizny po biopsji i skierowaniu chorego do obserwacji. W przypadku dysponowania technologią biopsji węzła wartowniczego należy kwalifikować do niej chorych o grubości nacieku czerniaka powyżej 0,75 mm. W przypadku pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego konieczna jest limfadenektomia odpowiedniego spływu chłonki. U chorych obserwowanych, w przypadkach klinicznie wyczuwalnego powiększenia węzła/ów chłonnych należy wykonać biopsją aspiracyjną cienkoigłową (BAC) i w przypadku weryfikacji zmian przerzutowych konieczna jest limfadenektomia danego spływu. Leczenie uzupełniające u chorych po leczeniu chirurgicznym nie jest zalecane rutynowo (dotyczy to zarówno radioterapii, jak i leczenia systemowego).

U chorych w stadium rozsiewu (IV stopień według Klasyfikacji TNM) wskazane jest w ramach codziennej praktyki podjęcie próby chemioterapii programami wielolekowymi zawierającymi dacarbazynę (DTIC) lub samym DTIC, mając na uwadze szansę uzyskania odpowiedzi zależnie od lokalizacji przerzutów.

Leczenie chirurgiczne

Ognisko pierwotne

Postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaka skóry nadal pozostaje leczenie chirurgiczne. W ciągu ostatniej dekady zmieniła się zasadniczo filozofia tego leczenia. Po pierwsze, zastosowanie systemu TNM wymaga wprowadzenia biopsji wycinającej ogniska pierwotnego czerniaka skóry (cecha T) i biopsji węzła wartowniczego (cecha N). W literaturze angielskiej wykonanie tych biopsji i ustalenie mikroskopowych parametrów rokowniczych dla T i N nazywane jest mikrostopniowaniem (ang. *microstaging*). Po drugie, coraz więcej danych wskazuje na zasadność (możliwość) stosowania węższych marginesów zdrowych tkanek w leczeniu ogniska pierwotnego niż praktykowano do niedawna. Po trzecie u chorych z klinicznie wyczuwalnymi i potwierdzonymi cytologicznie przerzutami do węzłów chłonnych wykonujemy: a) w spływie pachwinowym usunięcie węzłów trójkąta udowego, biodrowych i zasłonowych, b) w spływie pachowym usunięcie wszystkich węzłów zgodnie z definicją anatomiczną tego dołu, co z punktu widzenia techniki chirurgicznej nie ma nic wspólnego z limfadenektomią diagnostyczną (elektywną) wykonywaną np. u chorych na raka piersi.

Biopsją wycinającą ogniska pierwotnego czerniaka skóry jest pierwszym, podstawowym i koniecznym do wykonania zabiegiem chirurgicznym u wszystkich chorych. Jednocześnie jest

jedyną zalecaną metodą diagnostyczną wykonywaną w celu potwierdzenia rozpoznania czerniaka i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych. Obowiązuje wycięcie podejrzanej zmiany barwnikowej w całości z cięć eliptycznych i marginesem zdrowej skóry 1-2 mm w znieczuleniu miejscowym. Powstały w ten sposób wrzecionowaty ubytek skóry jest łatwy do prostego, bezpośredniego zeszcicia u większości (powyżej 85%) chorych. Długa oś wrzecionowatego ubytku skórniego powinna być zawsze równoległa do długiej osi kończyny, lub, w położeniu na tułowiu, skierowana do najbliższego spływu chłonnego. Ułatwia to istotnie wykonanie biopsji węzła wartowniczego i ostateczne wycięcie blizny po biopsji w zalecanych granicach zdrowej skóry. Dlatego biopsji wycinającej nie wolno wykonywać z cięć poprzecznych do długiej osi kończyny. W ostatecznym raporcie badania mikroskopowego konieczne są nie tylko informacje o typie czerniaka, ale również określenie: głębokości nacieku według Breslowa (w milimetrach!), stopnia naciekania według Clarka i oceny istnienia (mikro-) owrzodzenia na powierzchni czerniaka.

We współczesnym postępowaniu wycięcie radykalne czerniaka skóry sprowadza się do pytania o szerokość i głębokość wycięcia blizny po biopsji wycinającej. Ryzyko pojawienia się wznowy miejscowej zależy bardziej od grubości nacieku czerniaka niż szerokości marginesów zdrowych tkanek stosowanych podczas wycięcia. Uzasadnione jest, aby przy wycinaniu blizny po usuniętym czerniaku stosować marginesy zdrowej skóry odpowiednio do znanej z badania patologicznego grubości naciekania czerniaka według Breslowa (mikrostopniowanie).

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka zależy w większym stopniu od grubości nacieku niż szerokości zastosowanych marginesów przy jego wycięciu. Co więcej, pojawiające się wznowy (miejscowe, *in-transit*) odzwierciedlają cechy biologiczne czerniaka, a nie są wynikiem nieprawidłowego leczenia chirurgicznego. Wnioski z przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że cienkie czerniaki (≤ 1 mm nacieku) należy wyciąć z marginesem 1 cm zdrowej skóry, a wszystkie pozostałe (o grubości nacieku > 1 mm) z marginesem 2 cm.

Amputacji, z wyjątkiem palców rąk i stóp, u chorych na zaawansowane miejscowo czerniaki nie należy wykonywać.

Węzły chłonne

Koncepcja biopsji węzła wartowniczego (ang. *sentinel node biopsy*) polega na przyjęciu dwóch założeń:

- poszczególne obszary skóry cechują się drenażem chłonki do ściśle określonego węzła chłonnego najbliższego spływu (najczęściej pojedynczego, rzadko dwóch lub więcej),
- rozsiew ogólnoustrojowy jest poprzedzony najczęściej (ponad 80% chorych) przerzutami drogą chłonną do najbliższego spływu limfatycznego.

Zgodnie z definicją, węzeł wartowniczy jest pierwszym i najbardziej prawdopodobnym miejscem przerzutu czerniaka skóry do regionalnego spływu chłonki.

Do biopsji węzła wartowniczego kwalifikuje się chorych na czerniaki skóry tułowia i kończyn po biopsji wycinającej, z czerniakami o grubości nacieku powyżej 0,75 mm, bez objawów klinicznych przerzutów i z minimalnym ryzykiem powikłań znieczulenia ogólnego. Nie kwalifikuje się chorych na czerniaka błon śluzowych i gałki ocznej, po wycięciu czerniaka, z zastosowaniem przesuniętych płatów skórnych, z przeciwwskazaniami do znieczulenia ogólnego i kobiet w ciąży.

Należy przestrzegać ściśle ustalonej techniki biopsji węzła wartowniczego:

- w przeddzień biopsji podanie śródskórnie koloidu zawierającego izotop 99m Tc w miejsca odległe parę milimetrów od blizny po biopsji wycinającej po obu jej stronach i w połowie długości,

- wstrzyknięcie barwnika (około 1 ml) w analogiczne miejsca śródskórnie na kilkanaście minut przed rozpoczęciem operacji,
- oznaczenie flamastrem miejsca leżącego bezpośrednio nad okolicą najwyższego wychwytu izotopu mierzonego głowicą gamma-kamery na skórze spływu chłonnego,
- po nacięciu skóry (2-5 cm długości – w pachwinie pionowo, w spływie pachowym poprzecznie) preparowanie tkanki tłuszczowej „na ostro” według wskazania głowicy gamma-kamery i/lub przebiegu wybarwionych naczyń chłonnych,
- usunięcie odnalezionego węzła wartowniczego i potwierdzenie jego wysokiej aktywności izotopowej na stoliku instrumentacyjnym,
- kontrola głowicą resztkowej aktywności izotopowej i wartości tła tkanek w ranie operacyjnej,
- badanie histopatologiczne usuniętego węzła wartowniczego (badania śródoperacyjne nie wykonuje się),
- zamknięcie warstwowe rany po biopsji ww zamykamy (bez stosowania drenażu rany),
- w kolejnym etapie wycięcie blizny po biopsji wycinającej wraz z miejscami wstrzyknięcia barwnika (w marginesach zależnych od znanej grubości nacieku według Breslowa).

Decyzja o ewentualnym dalszym leczeniu następuje po otrzymaniu ostatecznych wyników badania histopatologicznego (około 7-14 dni). W przypadku stwierdzenia zmian przerzutowych konieczne jest wykonanie limfadenektomii odpowiedniego spływu.

W grupie chorych niepoddawanych biopsji węzła wartowniczego zalecana jest obserwacja. W przypadku powiększenia węzłów chłonnych regionalnego spływu, konieczne jest wykonanie BAC, której dodatni wynik wskazuje na konieczność limfadenektomii danego spływu.

Leczenie uzupełniające

Zmiany przerzutowe do węzłów chłonnych decydują o gorszym rokowaniu, z czego wynika stałe poszukiwanie metod leczenia uzupełniającego w ramach prospektywnych badań klinicznych. Standardowe stosowanie uzupełniającej radioterapii lub/i chemioterapii w codziennej praktyce nie ma uzasadnienia naukowego. W części prospektywnych badań klinicznych wykazano, że podawanie interferonu-alfa może wydłużyć przeżycia bezobjawowe, ale pozostaje bez wpływu na przeżycia ogółem tych chorych.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

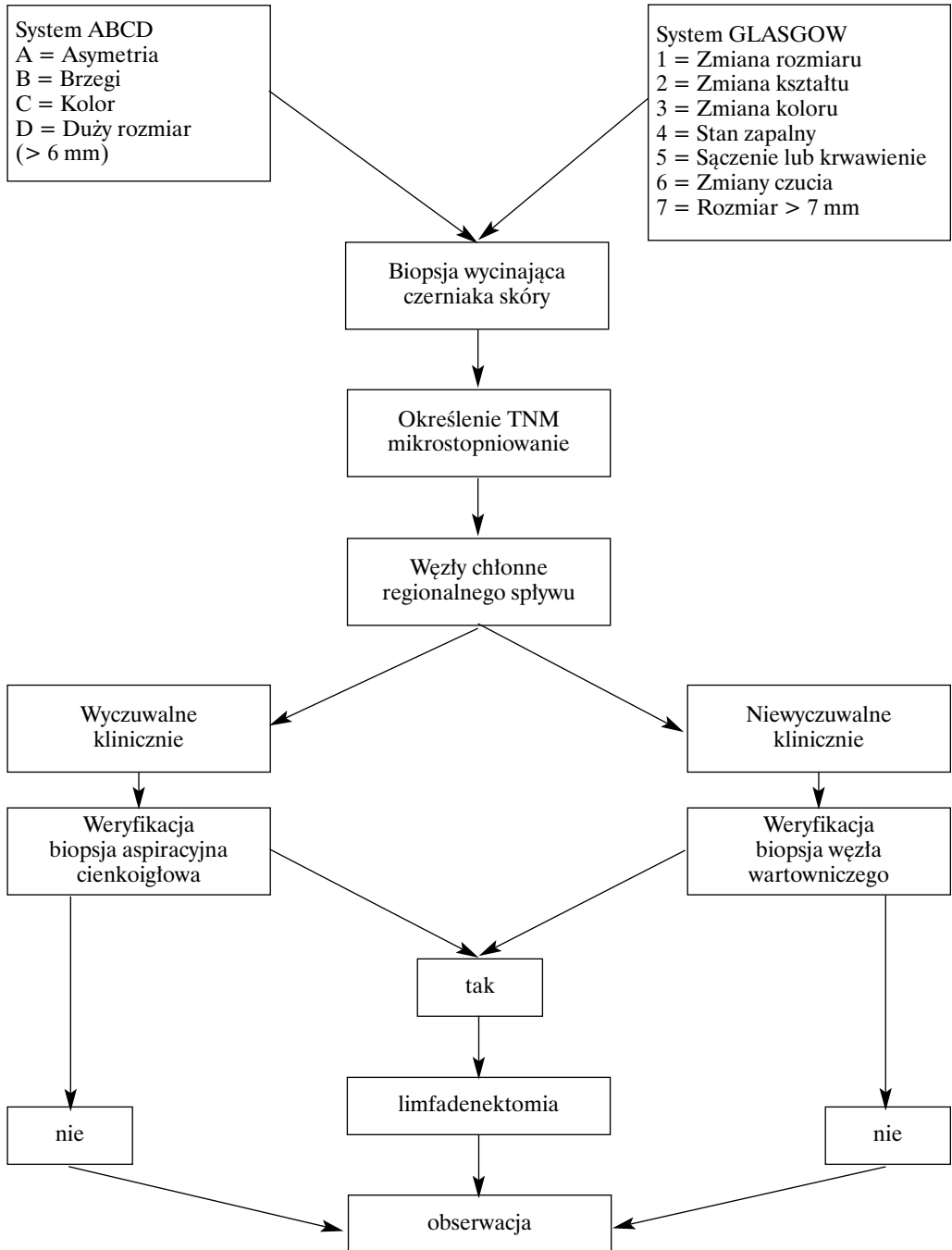
U chorych z rozsiewem mediana czasu przeżycia wynosi około 6 miesięcy. Chemioterapia, immunoterapia lub chemo-immunoterapia systemowa może powodować spektakularne odpowiedzi u nielicznych chorych.

Algorytm postępowania – podsumowanie

Algorytm postępowania (Rycina 1) u chorych na czerniaki skóry obejmuje następujące podstawowe elementy:

1. W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać biopsję wycinającą.
2. Szerokość wycięcia blizny po biopsji zależy od grubości nacieku według Breslowa (mikrostopniowanie).
3. Wykonanie biopsji węzła wartowniczego jest uzasadnione u chorych z czerniakiem o grubości powyżej 0,75 mm.
4. Limfadenektomia jest wskazana tylko u chorych z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych regionalnego spływu chłonki.

Rycina 1. Schemat postępowania u chorych na czerniaki skóry



Piśmiennictwo

- Balch CM, Soong S-J, Ross MI i wsp. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanoma (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87-97.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ i wsp. Final version of the American Joint Committee on cancer staging for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-3648.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE i wsp. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-3634.
- Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML i wsp. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-2751.
- Karakousis CP. Surgical management of malignant melanoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 76: 1299-1312.
- Karakousis CP, Balch CM, Urist MM i wsp. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 446-452.
- Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Ann Oncol* 2003; 14: 358-365.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK i wsp. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-2458.