

Czerniak złośliwy w obrębie głowy i szyi

Head and neck melanoma

STANISŁAW BIEŃ

Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce

Czerniak złośliwy, nowotwór wywodzący się z melanocytów zlokalizowanych głównie w obrębie skóry, uważany jest za jeden z najgroźniejszych nowotworów człowieka, mimo iż wcześniej rozpoznany jest wyleczalny w bardzo wysokim odsetku, poprzez proste wycięcie chirurgiczne. Około 25% czerniaków zlokalizowanych jest na skórze głowy i szyi, przy czym umiejscowienie to, w obrębie skóry, jest najtrudniejsze do leczenia i rokowniczo najmniej korzystne. Głównym czynnikiem ryzyka jest nadmierna ekspozycja na słoneczne promieniowanie UVB u ludzi rasy białej z jasną karnacją skóry i obecność licznych znamion barwnikowych na skórze. Podstawowe znaczenie dla rozpoznania ma umiejętność rozróżnienia między łagodnymi, powszechnie występującymi zmianami barwnikowymi skóry a czerniakiem. Głębokość naciekania czerniaka w obrębie skóry jest głównym czynnikiem decydującym o miejscowym zaawansowaniu choroby. Szerokość marginesów wycięcia chirurgicznego jest uzależniona od stopnia zaawansowania miejscowego. Ponieważ rokowanie zależy w głównej mierze od zaawansowania choroby, powodzenie terapii zarówno w indywidualnych przypadkach, jak i poprawa ogólnych wskaźników wyleczalności zależą od umiejętności wczesnego rozpoznania choroby. Czerniaki w obrębie błon śluzowych głowy i szyi, jak i rzadko występujące czerniaki amelanotyczne w obrębie skóry, są rozpoznawane późno z uwagi na nietypowy obraz kliniczny i rokuja źle. *Otolaryngologia, 2005, 4(3), 113-120*

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, skóra głowy i szyi, błona śluzowa, epidemiologia, czynniki ryzyka, klasyfikacja patologiczna, klasyfikacja kliniczna, leczenie, rokowanie

Melanoma, the neoplastic growth derived from melanocytes localized mainly in the skin, is commonly recognized as one of the most dangerous human malignancies, despite the fact that, early diagnosed, is successfully treated in a high proportion of cases by simple surgical excision. About 25% of melanomas are localized in head and neck skin, and this particular localization is most difficult to treat, and the prognosis is less favorable. The main risk factors of melanoma are extensive exposure to solar UVB radiation in fair-skinned white people, and multiple occurrence of naevi on the skin. Of crucial importance for the correct diagnosis is the ability to distinguish between naevi and the true melanoma. The depth of melanoma infiltration into the skin is the main factor of local advancement of the disease. This factor is crucial for determining the width of surgical margins. Because the prognosis of melanoma treatment depends mainly on the stage of development of the disease, better results in individual cases as well as overall improvement of melanoma treatment depend on the ability to diagnose the disease at an early stage of its development. The mucosal melanoma and amelanotic melanoma in head and neck region are diagnosed usually late due to atypical clinical appearance, and so the prognosis in this group is poor.

Otolaryngologia, 2005, 4(3), 113-120

Key words: melanoma, head and neck skin, mucosa, epidemiology, risk factors, pathological classification, clinical classification, treatment, prognosis

Czerniak złośliwy (*melanoma malignum* – MM) jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z melanocytów, zlokalizowanych głównie w obrębie warstwy podstawnej nabłonka skóry i sporadycznie pojawia się wszędzie tam, gdzie ulokowane mogą być melanocyty, migrujące we wczesnym okresie zarodkowym (z rynienki nerwowej) – w siatkówce, błonie śluzowej górnego odcinka dróg oddechowej i pokarmowej, czy w oponach mózgu.

Czerniak złośliwy uważany jest za jeden z najgroźniejszych nowotworów człowieka, mimo iż rozpoznany

we wczesnym okresie zaawansowania klinicznego jest wyleczalny w bardzo wysokim odsetku, poprzez proste wycięcie chirurgiczne. Jednak w wyższych stopniach zaawansowania staje się często chorobą śmiertelną, co w powiązaniu z obserwowanym na świecie w ostatnich 50-ciu latach stałym dynamicznym wzrostem zachorowań na MM powoduje, że problem właściwej diagnostyki i postępowania leczniczego w przypadku MM staje się jednym z kluczowych problemów współczesnej onkologii. Około 25% MM zlokalizowanych jest na skórze głowy i szyi, przy czym umiejscowienie to, w obrębie skóry, jest rokowniczo najmniej korzystne [1-3].

Epidemiologia

Stały wzrost zachorowań na MM obserwuje się w ostatnich 50-ciu latach głównie tam, gdzie ludzie rasy białej skolonizowali strefę podzwrotnikową i sąsiadujące szerokości geograficzne. W Australii MM jest 4-tym, co do częstości zachorowań, złośliwym nowotworem w populacji ogólnej [4]. W USA, gdzie w ostatnim ćwierćwieczu liczba zachorowań na MM podwaja się średnio co 6 lat, MM jest obecnie na 5-tym miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 7-mym u kobiet [1, 2].

W Polsce sytuacja nie jest tak alarmująca. Zachorowania na MM w Polsce, w 2002 r. znalazły się na 17 miejscu zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, stanowiąc odpowiednio M – 1,4%, K – 1,8% wszystkich nowotworów złośliwych i jest to w ostatnim 5-leciu obraz stabilny. W 2002 r. zarejestrowano 822 przypadki MM u mężczyzn (4,4/100 tys.) i 1009 u kobiet (5,1/100 tys.). Zgony na MM w Polsce w 2002 r. to M = 424; K = 451, co stanowi 2,3/100 tys. zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [5].

Wyleczalność MM zależy w głównej mierze od wczesnego rozpoznawania tego nowotworu i w społeczeństwach, w których świadomość zagrożenia czerniakiem złośliwym jest wysoka, większość przypadków MM rozpoznawana jest we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego. Dzięki temu np. w Wielkiej Brytanii z powodu MM umiera jedynie 25% chorujących na ten nowotwór [4].

Patogeneza; czynniki ryzyka

Głównym, dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju MM jest nadmierna ekspozycja na promienie słoneczne w połączeniu z jasną karnacją skóry (rude włosy, niebieskie oczy) i ze skłonnością do oparzeń słonecznych [4, 6, 7]. Generalnie – im ciemniejsza karnacja skóry, tym ryzyko rozwoju czerniaka mniejsze. Z karnacją skóry związana jest nie tylko ilość, ale i typ melaniny. W melanocytach ludzi rasy czarnej dominuje eumelanina, u ludzi rasy białej, zwłaszcza typu „celtyckiego” phaemelanina, która zdaniem części badaczy może potęgować mutagenny wpływ promieni UVB na obecne w skórze melanocyty [cyt. 4]. Sporadycznie obserwowane rodzinne występowanie MM wiązać należy raczej z podobnym fenotypem w obrębie rodziny (jasna skóra; piegry, liczne znamiona barwnikowe), niż z defektem chromosomalnym. Poszukiwania uwarunkowań genetycznych czerniaka nie przyniosły, jak dotąd, definitywnych ustaleń. Wśród chorób dziedzicznych predysponujących do częstszego występowania czerniaka wymienić należy skórę barwnikową pergaminową (*xeroderma pigmentosum*), (dziedziczenie autosomalne recesywne), w której to chorobie, w wyniku zaburzenie mechanizmów naprawy DNA, w fibroblastach skóry

dochodzi do rozwoju nowotworów nabłonkowych skóry, z reguły już przed 10-tym rokiem życia, ale również i MM. Inną chorobą dziedziczną zwiększającą częstość występowania MM jest autosomalny dominujący zespół rodzinnego występowania znamion atypowych (*familial atypical multiple mole-melanoma* – FAMMM). Jednak oba te schorzenia występują rzadko i w epidemiologii MM nie odgrywają istotnego znaczenia [2, 4, 6, 8].

Rzadko spotykane wrodzone znamiona barwnikowe, zwłaszcza tzw. znamiona olbrzymie (średnicy powyżej 20 mm, owłosione, o nierównej powierzchni i nieregularnej pigmentacji), w całym późniejszym życiu stwarzają ryzyko 5-20% transformacji w MM [1, 2].

Potencjalnym, częstym miejscem rozwoju MM są znamiona barwnikowe nabyte. Rzadko spotkać można ludzi rasy białej, których skóra wolna jest całkowicie od znamion barwnikowych nabytych; z reguły ich liczba narasta do 30 roku życia, a potem sukcesywnie zmniejsza się. Mimo iż 30-50% czerniaków pojawia się na bazie znamion nabytych, to dopiero >100 znamion nabytych na skórze osoby dorosłej i >50 na skórze dziecka należy traktować jako czynnik podwyższonego ryzyka rozwoju czerniaka [2]. W okresie całego życia obserwuje się swoistą ewolucję obecnych w skórze znamion nabytych. W dzieciństwie i młodości przeważają znamiona „*junctional*” – z akumulacją melanocytów w warstwie podstawnej nabłonka; w dorosłym życiu dominują tzw. znamiona złożone, z akumulacją melanocytów również w skórze właściwej i wreszcie z upływem lat życia pojawiają się znamiona wewnątrzskórne, w znacznej mierze pozbawione pigmentacji i przypominające płaskie naczyńki. Większość znamion nabytych we wszystkich opisanych fazach ma średnicę <5 mm, regularne brzegi i równomierną pigmentację. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka transformacji znamion nabytych w MM jest ich ogólna ilość na skórze, a następnie ich przewlekłe mechaniczne drażnienie [4, 8].

Baczną uwagę należy zwracać na tzw. znamiona atypowe, znacznie częściej poprzedzające rozwój czerniaka. Znamiona atypowe są z reguły większe, o nieregularnych brzegach i często uniesione ponad poziom otaczającej skóry. W odróżnieniu od znamion nabytych, atypowe znamiona pojawiać się mogą w ciągu całego życia.

Plama soczewicowata (*lentigo maligna* – LM) jest traktowana jako czerniak złośliwy *in situ*. Uszkodzenie skóry przy długotrwałej ekspozycji na słońce, przebyte oparzenia słoneczne oraz skóra starzejąca się uważane są za czynniki predysponujące do rozwoju *lentigo maligna*, zmiany skórnej najczęściej lokalizującej się właśnie na skórze głowy i szyi. LM w początkowej fazie jest płaską, jednolicie zabarwioną zmianą barwnikową, która stopniowo powiększa się, staje się coraz ciemniejsza i nieregularnie wybarwiona. Odsetek LM, z reguły wolno transformujących w czerniaka na podłożu plamy soczewicowatej

(*lentigo maligna melanoma* – LMM) jest oceniany na 5-50% [4, 7, 9]. Część autorów [9] uważa, że wszystkie LM ulegną transformacji w LMM, jeśli tylko pacjent będzie żył wystarczająco długo.

Poszukiwania czynników ryzyka rozwoju MM zależnych od pracy zawodowej doprowadziło do paradoksalnych konkluzji. W rozwiniętych krajach Europy, Ameryki, czy Australii, to relatywnie młodzi pracownicy umysłowi (*white collar jobs*), częściej padają ofiarą MM niż stale pracujący na otwartej przestrzeni pracownicy fizyczni. Przypuszczalnie rozwój MM bardziej zależy tu od stylu życia, niż od pracy. Wśród „klasy średniej” krótkie, ale bardzo intensywne ekspozycje na słońce w okresach urlopów, czy wyjazdy do „ciepłych krajów” stanowią większe zagrożenie niż praca z ekspozycją długotrwałą, nie prowadząca z reguły do ostrych oparzeń słonecznych. Nie udowodniono, aby stosowanie kremów ochronnych z filtrami UV zmniejszało ryzyka wynikającego z krótkotrwałej, ale bardzo intensywnej ekspozycji na słońce [4].

Ryzyko rozwoju czerniaka jest znamienne wyższe u leczonych przewlekłe lekami immunodepresyjnymi (np. po przeszczepach narządów) i u osób które chorowały, bądź chorują na raka skóry [2, 10].

Szkocka grupa badań nad MM wylicza cztery niezależne czynniki ryzyka [8]:

- duża liczba znamion nabytych: >100 u dorosłych i >50 u dzieci (najistotniejszy czynnik),
- skóra piegowata, czy z ciemnymi przebarwieniami,
- znamiona atypowe,
- trzy bądź więcej epizodów oparzenia słonecznego skóry, zwłaszcza w dzieciństwie.

Formy kliniczne MM

W 1969 r. Clark i wsp. zaproponowali podział MM skóry na 3 typy patologiczne [cyt. 4]:

- powierzchownie szerzący się czerniak złośliwy (*superficial spreading melanoma malignum* – SSMM),
- czerniak grudkowy (*nodular melanoma malignum* – NMM),
- *lentigo malignant melanoma* (LMM).

Wyodrębniony później jako oddzielny typ MM – *acral lentiginous malignant melanoma* (ALMM) na skórze dłoni, czy stóp, dominuje u ludzi rasy czarnej, czy u Hindusów i oczywiście nie odnosi się do czerniaka w obrębie głowy i szyi.

Charakteryzując obraz kliniczny poszczególnych typów MM pamiętać należy, że ok.4-5% MM, to czerniaki ze skąpą ilością melaniny w komórkach guza (*melanoma amelanoticum*), których obraz kliniczny jest nietypowy i które w związku z tym rozpoznawane są z reguły ze znacznym opóźnieniem [2, 3].

Odrębnym podtypem jest czerniak błon śluzowych (*mucosal melanoma*), nie objęty klasyfikacją TNM, stanowiący od 1,3% (USA) do 7,5% (Japonia) ogółu przypadków MM i w ok. 50% rozwijający się na błonie śluzowej w obrębie głowy i szyi [2]. Z uwagi na rzadkość występowania i różny obraz kliniczny w zależności od lokalizacji w obrębie błon śluzowych, trudno o pełną charakterystykę kliniczną tego typu czerniaka. Czerniak złośliwy na błonach śluzowych dotyczy populacji znacznie starszej niż w przypadku czerniaka skóry; zlokalizowany jest najczęściej w jamie nosa, gdzie manifestuje się zaburzeniem drożności i krwawieniem, oraz w obrębie jamy ustnej (podniebienie twarde, wyrostek zębodołowy szczęki). Często pierwszym zauważalnym objawem tej formy MM są przerzuty odległe, rzadziej przerzuty do węzłów regionalnych. Rokowanie jest złe.

Obecnie powszechnie przyjęty jest pogląd, że wśród skórnych manifestacji MM typ patologiczny czerniaka ma jedynie znaczenie opisowe i nie jest czynnikiem determinującym prognozę. Określenie typu MM znajduje jedynie zastosowanie przy różnicowaniu z łagodnymi zmianami na skórze podobnymi do MM. Głównym czynnikiem determinującym przebieg kliniczny i rokowanie, który stał się jednocześnie kryterium zaawansowania miejscowego w klasyfikacji TNM jest głębokość (grubość) nacieku wg podziału Breslowa [1, 2, 4, 7, 8, 11, 12].

Zasady diagnostyki MM

Obawa przed rozwojem czerniaka u pacjentów świadomych groźby tej choroby sprawia, że każde przebarwienie skóry, czy znamię barwnikowe stać się może powodem podejrzeń. Podstawową zasadą w diagnostyce wszelkich zmian mogących stwarzać podejrzenie czerniaka jest ich wycięcie w całości z niewielkim marginesem 1-2 mm, mając na uwadze, że obraz kliniczny i przebieg wczesnego czerniaka mogą być nietypowe i mylące. Jedynie w odniesieniu do plam soczewicowatych, często dużych rozmiarów i często u osób w podeszłym wieku, jest usprawiedliwione pobranie wycinka klinowego z najbardziej podejrzanego rejonu plamy, przed decyzją o ostatecznym usunięciu całości zmiany [4].

W przypadku potwierdzenia rozpoznania MM pierwotne wycięcie diagnostyczne zmiany, winno być w adekwatny sposób poszerzone (wycięcie terapeutyczne) i dopiero na tej podstawie ustalony jest stopień zaawansowania miejscowego (pT). Wszelkie inne metody usuwania znamion barwnikowych, takie jak abrazja, krioterapia, laseroterapia etc., czy „kosmetyczne” wycięcie znamienia barwnikowego bez następowego badania patologicznego, są błędem i prowadzić mogą do dramatycznych konsekwencji.

Które znamiona barwnikowe winny być uznane za podejrzone? – to przedmiot ustaleń, nadal nie mających

zbyt mocnych podstaw. W rzeczywistości decyzja o usunięciu znamienia barwnikowego często jest wypadkową czujności i doświadczenia lekarza i presji ze strony pacjenta. Ocenia się, że w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu podejrzanych znamion barwnikowych ok. 25% usuniętych zmian okazuje się być przypadkami MM [7]. Odrębnym problemem jest trudna interpretacja patologiczna usuniętych „znamion podejrzanych”. Stąd też autorzy amerykańscy proponują, aby przypadki diagnozowane jako MM były poddawane niezależnej ocenie dwóch doświadczonych patologów [13].

Aktualnie stosowane są równolegle dwa systemy oceny stopnia ryzyka dla podejrzanych zmian barwnikowych – 7-punktowa klasyfikacja Glasgow [4] i amerykański system „ABCDE” [3, 12].

Kryteria ryzyka transformacji znamienia w czerniaka (wg listy Glasgow) oraz kryteria znamienia podejrzanego o transformację w czerniaka złośliwego (według amerykańskiego systemu „ABCDE”) przedstawione są w tabeli I.

Tabela I. Kryteria ryzyka transformacji znamienia w czerniaka

Wg listy Glasgow	Wg amerykańskiego systemu ABCDE
Kryteria większe	A (<i>asymmetry</i>) – przeciwległe sobie fragmenty zmiany znacznie różnią się
- zmiana wielkości znamienia	B (<i>border</i>) – brzeg nieregularny;
- nieregularność pigmentacji zmiany barwnikowej	w przeciwieństwie do znamienia atypowego, dysplastycznego gdzie przejście wybarwienia między
- nieregularność jej obrysów	znamieniem a otaczającą skórą jest płynne, w czerniaku granica wybarwienia jest z reguły ostro odgraniczona
Kryteria mniejsze	C (<i>color</i>) – nieregularna pigmentacja i czasem wąska obwódka zapalna
- średnica większa > 6 mm	D (<i>diameter</i>) – średnica zmiany > 6 mm
- odczyn zapalny w obrębie znamienia	E (<i>elevation</i>) – uniesienie ponad poziom otaczającej skóry; obecnie część autorów uważa, że „E” winno określać <i>examination</i> – gdzie
- sącząca, bądź krwawiąca powierzchnia	podejrzany jest znamię istotnie różniące się wyglądem od innych
- swędzenie, bądź zaburzenia czucia w obrębie znamienia	znamion na skórze pacjenta

W kryterium listy Glasgow zasadą jest, że każdy „większy objaw” jest wskazaniem do biopsji wycinającej całe znamię, a dodatkowo każdy „objaw mniejszy” zwiększa prawdopodobieństwo, że mamy do czynienia z MM.

W przypadku ustalenia rozpoznania MM (II° – IV° zaawansowania klinicznego) dalsza diagnostyka, obok oceny węzłów regionalnych winna być ukierunkowana na poszukiwanie bezobjawowych przerzutów odległych [3, 6, 12]. W przypadku MM w obrębie głowy i szyi ocena węzłów regionalnych oparta jest na badaniu klinicznym, badaniu USG i badaniu TK. Powiększone węzły chłonne weryfikujemy na drodze biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) pod kontrolą USG.

Ocena węzła wartowniczego (*sentinel node biopsy*) w MM została wprowadzona jako element klasyfikacji patologicznej TNM-2001 [14]. W diagnostyce MM skóry głowy i szyi metoda ta stosowana jest coraz szerzej, ale nie stanowi jeszcze standardu diagnostycznego. Znalezienie mikroprzerzutów w węzle wartowniczym jest wskazaniem do resekcji regionalnych węzłów chłonnych (najczęściej resekcji selektywnej) [7, 12, 15].

Dokładny „*staging*” ogólny, zwłaszcza tam, gdzie znaleziono przerzuty do węzłów regionalnych konieczny jest chociażby po to, by nie narażać na agresywne, okaleczające leczenie chorych z uogólnionym procesem choroby. Z drugiej strony wczesne wykrycie i leczenie odległych przerzutów może w części przypadków w znaczący sposób przedłużyć życie i poprawić jakość życia pacjenta. Istotnym wskaźnikiem sugerującym obecność odległych przerzutów MM jest podwyższony poziom LDH (dehydrogenaza kwasu mlekowego). Nadal trwają poszukiwania specyficznego markera dla MM, który pozwolił by na bardziej precyzyjny „*staging*” i „*follow up*” [1, 2, 6, 7, 12].

Zarówno wstępna ocena diagnostyczna, jak i badania kontrolne po leczeniu MM winny koncentrować się nie tylko na ocenie blizny, sąsiadującej z nią skóry i regionalnych węzłów chłonnych, ale również na ocenie innych znamion na ciele pacjenta. Częstość występowania mnogich pierwotnych ognisk MM wynosi ok. 5-8% [2], a u ok. 5-10% pacjentów wyleczonych z MM, w przyszłości rozwinie się drugie pierwotne ognisko czerniaka, bądź raka w obrębie skóry [4, 8]. Zaleca się, aby obok oceny całej skóry przy badaniach kontrolnych, również pacjent sam badał swoją skórę [6, 7, 12].

Ocena stopnia zaawansowania

W przeciwieństwie do większości nowotworów, gdzie podstawą klasyfikacji TNM jest ocena kliniczna, w przypadku MM ocena zaawansowania lokalnego „T” oparta jest na ocenie patologicznej (tab. II, III). Podobnie w odniesieniu do cechy „N” – w nowej klasyfikacji TNM o zaawansowaniu w obrębie węzłów regionalnych decyduje nie wielkość, lecz liczba węzłów przerzutowych, w większym stopniu opiera się na ocenie patologa, niż klinicysty.

Prawidłowy raport patologiczny zmiany podejrzanej o MM (skóra pełnej grubości wraz z przylegającą warstwą tkanki tłuszczowej; margines wokół zmiany 2 mm) winien uwzględniać [12]:

- Ocena makroskopowa:
 - opis makroskopowy guza,
 - rozmiar usuniętego preparatu,
 - rozmiar usuniętej zmiany podejrzanej.
- Ocena mikroskopowa:
 - grubość nacieku wg skali Breslowa,
 - klasyfikacja nacieku wg Clark’a

Tabela II. Klasyfikacja TNM 2001 dla czerniaka złośliwego skóry

Cecha T	Grubość nacieku	Owrzodzenie/poziom wg Clarka
T ₁	≤ 1 mm	a: bez owrzodzenia/II lub III b: z owrzodzeniem/IV lub V
T ₂	1,1 mm – 2,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T ₃	2,1 mm – 4,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T ₄	> 4,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów	Charakter przerzutu
N ₁	1	a: mikroprzerzut, b: makroprzerzut
N ₂	2-3	a: mikroprzerzut b: makroprzerzut c: przerzuty „in transit”, lub satelitarne, bez przerzutów do węzłów chłonnych
N ₃	4 i więcej	lub przerzuty „in transit” lub satelitarne + przerzuty do węzłów
Cecha M	Lokalizacja	Dehydrogenaza kwasu mlekowego (LDH)
M _{1a}	odległe od skóry, tkanki podskórnej, węzłów chłonnych poza-regionalnych	poziom prawidłowy
M _{1b}	płuca	poziom prawidłowy
M _{1c}	inne przerzuty trzewne każdy przerzut odległy	poziom prawidłowy poziom podwyższony

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego czerniaka złośliwego

Stopień 0	T _{is}	N0	M0
Stopień IA	T1 _a	N0	M0
Stopień IB	T1 _a	N0	M0
Stopień IIA	T2 _a	N0	M0
	T3 _a	N0	M0
	T4 _a	N0	M0
Stopień IIB	T3 _b	N0	M0
	T4 _b	N0	M0
Stopień IIC	T4 _b	N0	M0
Stopień III	każdy T	N1, N2, N3	M0
Stopień IV	każdy T	każdy N	M1

- typ wzrostu (radialny bądź wertykalny),
- ocena marginesów i kompletności resekcji,
- obecność nacieków mikrosatelitarnych.
- Inne elementy opisu patologicznego wpływające na ocenę MM:
 - cechy inwazji do światła naczyń krwionośnych, limfatycznych, czy inwazji okołonnerkowej,
 - cechy regresji,
 - naciekanie limfocytarne guza,
 - aktywność mitotyczna komórek nowotworowych,
 - obecność owrzodzenia.

Część z wyżej wymienionych elementów ma udokumentowane znaczenie prognostyczne. •le rokują:

- wertykalny typ nacieku przekraczający warstwę naskórka (poziom III – V wg Clarka),
- wysoki indeks mitotyczny,
- owrzodzenie,
- stwierdzane cechy regresji w obrębie nacieku,

- inwazja wewnątrznaczyniowa i okołonnerkowa,
- obecność ognisk mikrosatelitarnych.

Prognostycznie korzystne jest intensywne naciekanie limfocytarne w obrębie guza [4].

Termin „owrzodzenie nacieku” nie odnosi się jedynie do widocznych makroskopowo typowych zmian na powierzchni guza, ale przede wszystkim do obrazu mikroskopowego, gdzie brak jest warstwy naskórka pokrywającego naciek czerniaka [2, 7].

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja TNM 2001 dla czerniaka skóry (czerniak błony śluzowej nie jest objęty klasyfikacją TNM) uwzględnia w ocenie „T”, obok grubości nacieku, również jego owrzodzenie. Klasyfikacja zaawansowania węzłowego (cecha N) opiera się na liczbie, a nie, jak poprzednio, wielkości stwierdzonych węzłów przerzutowych, przy czym rozróżnienie na mikro- i makroprzerzuty możliwe jest tylko tam, gdzie dla oceny patologicznej TNM stosowana jest biopsja węzła wartowniczego, bądź ocena patologiczna usuniętych tkanek po operacji węzłowej. Do określenia cechy „N” włączone są przerzuty satelitarne i przerzuty „in transit”, nie będące w większości przypadków przerzutami do węzła chłonnego.

Jako przerzuty „in transit” określa się przerzuty do skóry bądź tkanki podskórnej, na odcinku między ogniskiem pierwotnym MM a regionalnymi węzłami chłonnymi, w odległości > 2 cm od pierwotnego nacieku. Jako przerzuty satelitarne określa się widoczne zmiany przerzutowe w sąsiedztwie pierwotnego ogniska, w odległości ≤ 2 cm [2, 10, 14].

Klasyfikacja wg skali Breslowa opiera się na precyzyjnej ocenie grubości nacieku MM i aktualnie jest podstawowym kryterium dla określenia cechy „T”. Grubość zmiany w preparacie histologicznym mierzona jest od warstwy ziarnistej nabłonka do podstawy nacieku z dokładnością do 0,1 mm. W przypadku zmiany czerniakowej z owrzodzeniem grubość nacieku mierzony od powierzchni do podstawy nacieku [4, 11, 12].

Opisowy podział głębokości nacieku czerniaka wg Clarka, w obecnym schemacie zaawansowania miejscowego „T” ma jedynie znaczenie uzupełniające.

- I poziom – naciek MM występuje śródskórkowo; *melanoma in situ* (*lentigo maligna*, atypowa hyperplazja melanocytarna czy ciężka dysplazja melanocytarna),
- II poziom – inwazyjny czerniak ograniczony do warstwy brodawkowatej skóry,
- III poziom – naciek dochodzący do pogranicza warstwy brodawkowatej i siatkowatej; dochodzi do naczyń spłotu powierzchownego skóry,
- IV poziom – naciek obejmuje warstwę siatkowatą skóry właściwej,
- V poziom – naciek obejmuje tkankę podskórną.

Leczenie

Podstawą leczenia MM pozostaje wycięcie chirurgiczne. Przedmiotem zmieniających się ustaleń jest jedynie szerokość resekcji tkanek otaczających i zasadność ewentualnego leczenia uzupełniającego. Ponieważ najczęściej przerzuty występują do skóry w najbliższym sąsiedztwie pierwotnego guza, stąd w przeszłości uważano, że zwiększając margines resekcji wokół guza, zwiększamy szansę na radykalne wyleczenie.

W latach 60. w Wielkiej Brytanii proponowano nawet marginesy resekcji skóry wokół usuwanego czerniaka do 15 cm, co możliwe np. na skórze pleców w ogóle nie wchodziło w grę w obrębie głowy i szyi [4]. W głąb wycinano tkankę podskórną wraz z powięzią głębiej położonych mięśni. Praca Breslowa i Machta z 1977 r. [16] i szereg późniejszych badań zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych [2, 6, 7, 11, 12, 17] ostatecznie udowodniły, że nawet przy czerniakach o grubości nacieku ponad 4 mm poszerzenie marginesu powyżej 2 cm nie wpływa istotnie na poprawę wyników leczenia. W obrębie głowy i szyi wycięcie w głąb winno obejmować tkankę podskórną (tłuszczową, do poziomu powięzi mięśni, czy do poziomu okostnej. Na powierzchni czaszki, gdzie tkanka podskórna jest skąpa, wycięcie w głąb winno obejmować czepiec ścięgnisty, a nawet okostną.

Zalecane obecnie marginesy wycięcia skóry wokół ogniska czerniaka, uzależniane od głębokości nacieku wg skali Breslowa przedstawiają się następująco [2, 7, 12]:

- *melanoma in situ* (nie inwazyjny): margines 0,5 cm,
- czerniak (wg skali Breslow) ≤ 1 mm: margines 1 cm,
- czerniak ≥ 1 mm – ≤ 2 mm: margines 1-2 cm,
- czerniak ≥ 2 mm – ≤ 4 mm: margines 2 cm,
- czerniak ≥ 4 mm: margines 3 cm.

W przypadku MM w obrębie twarzy proponowane wyżej marginesy wycięcia skóry wokół zmiany, często nie są możliwe do zaakceptowania przez pacjenta, czy wręcz technicznie możliwe (powieka; przewód słuchowy zewnętrzny).

Przypadki potwierdzonych plam soczewicowatych (*lentigo maligna*) winny być leczone chirurgicznie, tak jak MM *in situ*, tzn. wycięte radykalnie z marginesem 0,5 cm. Często trudno odróżnić łagodne zmiany takie jak *elastosis solaris* na twarzy ze skórą uszkodzoną długotrwałą ekspozycją na słońce, czy u ludzi starszych plamy starcze (*lentigo senilis*), od potencjalnie groźnych *lentigo maligna* i dlatego dozwolona jest wstępna biopsja części zmiany, z miejsca najbardziej podejrzanego. Ponieważ problem *lentigo maligna* dotyczy często pacjentów w zaawansowanym wieku senioralnym, dopuszczalną opcją terapeutyczną jest lokalne zniszczenie zmiany (laserem CO₂, krioterapią, czy radioterapią), a nawet staranna obserwacja [4, 12].

Przy udokumentowanych klinicznie przerzutach MM do regionalnych węzłów chłonnych głowy i szyi

(BAC pod kontrolą USG), nie ma jednoznacznego stanowiska, czy wystarczającą operacją jest selektywna limfadenektomia, czy radykalna, bądź zmodyfikowana radykalna operacja węzłów chłonnych szyi.

Pamiętać należy, że dla skóry w obrębie czoła, skroni, przedniej części małżowiny usznej i niemal całej twarzy, węzłami regionalnymi są również węzły wewnątrz- i okołoprzyusznicze, a dla skóry karku i 1/2 tylnej owłosionej skóry głowy pierwszymi węzłami regionalnymi będą węzły zauszne i podpotyliczne. A zatem szerzej zaplanowana resekcja węzłów regionalnych wymaga wykonania parotidektomii płata powierzchniowego, czy nawet parotidektomii całkowitej z zachowaniem n. VII, a w przypadku lokalizacji w 1/2 tylnej owłosionej skóry głowy poszerzenie operacji węzłów szyjnych o węzły zauszne i karkowe. Pathak i wsp. [18] analizując lokalizację przerzutów węzłowych (169 przypadków), w zależności od umiejscowienia ogniska czerniaka na skórze głowy i szyi uważają, że wbrew panującej opinii o dużej przypadkowości przerzutów węzłowych w MM skóry głowy i szyi, można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć lokalizację takich przerzutów. Jeśli, patrząc z boku, podzielimy skórę głowy i szyi na trzy obszary pionowymi liniami, jedną przebiegającą przed małżowiną uszną, a drugą za nią, to MM z 1-go obszaru najprawdopodobniej da przerzuty do ślinianki przyusznej oraz I, II i III regionu węzłów chłonnych szyi, z 2-go obszaru do ślinianki przyusznej i I, II, III, IV i V regionu, zaś z 3-go obszaru do węzłów podpotylicznych i zausznych oraz II, III, IV i V regionu. Ogniska MM ze skóry dolnej części szyi będą dawać przerzuty do węzłów chłonnych szyi III, IV, i V regionu.

U pacjentów z MM bez klinicznie stwierdzanych przerzutów do węzłów regionalnych, niezależnie od zaawansowania miejscowego, nie jest zalecana elektywna resekcja regionalnych węzłów chłonnych [2, 3, 12].

Optymalnym postępowaniem w takich przypadkach jest (wyłączając T_{is} i T_{1a}), jednocześnie z wycięciem zmiany pierwotnej, poszukiwanie węzłów wartowniczych. W przypadkach znalezionych mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych, selektywne usunięcie węzłów regionalnych poprawia wskaźniki przeżycia [2, 7, 15]. O ile zasady te, w przypadku czerniaka tułowia, czy kończyn stają się postępowaniem rutynowym, o tyle nadal w odniesieniu do czerniaków głowy i szyi, niewiele ośrodków stosuje rutynowo tą technikę [15]. Trudności techniczne biopsji węzła wartowniczego wynikają z anatomii układu chłonnego głowy i szyi, niewielkiej odległości węzłów od ogniska, czy problemów chirurgicznych (np. bezpiecznego usunięcia węzłów wartowniczych z ślinianki przyusznej).

Stwierdzenie odległych przerzutów w MM rokuje źle i decyzja chirurgicznego leczenia w tych przypadkach winna być bardzo wyważona, tak aby powstałe kalcetwo i dolegliwości oraz ryzyko leczenia chirurgicznego

nie przewyższało zysku, w postaci poprawy jakości życia w paliatywnym okresie choroby. Dotyczy to zwłaszcza przerzutów trzewnych (płuca, wątroba, kości, mózg). Nie obciążające nadmiernie leczenie chirurgiczne wznów lokalnych, odległych przerzutów do skóry, czy pozaregionalnych węzłów chłonnych ma pełne uzasadnienie, ponieważ nie dająca się przewidzieć dynamika choroby u części chorych z MM sprawia, że wielu przypadkach takie postępowanie nawet na kilka lat może przedłużyć życie pacjenta [1].

Uzupełniająca radioterapia po leczeniu chirurgicznym przypadków MM w obrębie głowy i szyi poprawia wyniki leczenia w przypadkach z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej, czy regionalnej [2, 7, 12]. Stanowisko to czeka na pełne potwierdzenie po zakończeniu aktualnie prowadzonych szerokich prospektywnych badań klinicznych [2, 7]. Radioterapia odgrywa istotną rolę w przypadku paliatywnego leczenia przerzutów odległych MM (kości, mózg, płuca).

Uzupełniające leczenie interferonem alfa2B w wysokich dawkach, w zaawansowanych przypadkach MM (III° i IV°) jest terapią zalecaną w USA. Inną metodą leczenia uzupełniającego, czy paliatywnego jest podawanie wysokich dawek interleukiny 2. Pamiętać jednak należy, że takie leczenie jest bardzo drogie i – zwłaszcza leczenie interleukiną-2 – toksyczne [2, 7]. W Europie leczenie obie te metody nie uzyskały jeszcze statusu standardu terapeutycznego [12].

Lekiem stosowanym najczęściej w chemioterapii paliatywnej MM jest dakarbazyna (DTIC) [2, 6, 7].

Stosowanie szczepionek anty-czerniakowych (immunoterapia swoista), od kilkunastu lat jest przedmiotem badań klinicznych. To leczenie generalnie zmierza do podwyższenia poziomu przeciwciał ukierunkowanych na specyficzne antygeny guza (np. antygen GM2), bądź do podwyższenia aktywności cytotoksycznych limfocytów T. Nie jest to jednak terapia standardowa i bywa stosowana jako uzupełnienie leczenia zalecanego, bądź jako próby skuteczniejszej paliacji [2, 6, 7, 12].

Rokowanie

Rokowanie w przypadkach MM zależy głównie od klinicznego zaawansowania choroby, a ponadto od szeregu cech histologicznych i immunologicznych guza, od płci i wieku pacjentów, ale również od regionu w obrębie skóry gdzie znajduje się ognisko, czy od umiejscowienia poza skórą (błona śluzowa, siatkówka oka).

Czerniak złośliwy wokół którego egzystuje mit nieuleczalnego nowotworu, w rzeczywistości jest wyleczalny

w wysokim odsetku, ale we wczesnym zaawansowaniu choroby. Wyniki metaanalizy, które posłużyły do opracowania aktualnej dla czerniaka klasyfikacji TNM, oparto na analizie 17600 leczonych chorych [11]. 5-letnie przeżycie w I° zaawansowania klinicznego wynosiło od 90,9% do 95,3%; w II° zaawansowania klinicznego od 41,1% do 77,4% i zależały wyraźnie od głębokości nacieku i towarzyszącego owrzodzenia; w III° zaawansowania od 26,7% do 69,5% i tutaj głównym czynnikiem jest ilość przerzutowych węzłów regionalnych i masa przerzutu (mikroprzerzuty, czy makroprzerzuty) i wreszcie w IV° zaawansowania przeżycia wynosiły od 6,7% do 18,8%, przy czym największe szanse mieli chorzy z odległymi przerzutami do skóry i tkanki podskórnej, bądź węzłów chłonnych nie będących węzłami regionalnymi, a najmniejsze chorzy z przerzutami do płuc.

Czerniak złośliwy rokuje lepiej u kobiet i w chorych młodszych. Czerniaki w obrębie głowy i szyi rokuje najgorzej wśród wszystkich lokalizacji skórnych MM [1, 2, 3, 7].

Bardzo źle rokuje czerniaki w obrębie błon śluzowych. W statystyce Changa i wsp. ogólne 5-letnie przeżycie w MM na skórze wynosiło 80,8%, w MM bez znalezionej ogniska pierwotnego 29,1%, a w MM na błonie śluzowej 25,0% [17].

Do tej pory nie jest wytłumaczalny fakt iż u blisko 1% pacjentów z MM obserwuje się samoistną regresję, nawet w przypadkach z odległymi przerzutami [cyt. 7], czy długie okresy remisji po paliatywnym leczeniu wznów regionalnych czy odległych [1, 2].

Podsumowanie

Częstość występowania czerniaka złośliwego w Polsce nie stawia tego nowotworu w grupie głównych problemów onkologicznych, jak ma to miejsce np. w Australii, czy w USA. Może dlatego w Polsce czujność onkologiczna w odniesieniu do tego nowotworu, zarówno wśród lekarzy, jak i potencjalnych pacjentów jest bardzo mała, co powoduje, że dominują przypadki MM w stadium wysokiego klinicznego zaawansowania, w którym rokowanie jest ogólnie złe. Głównym problemem diagnostyki MM jest trudność w odróżnieniu tego groźnego nowotworu, zwłaszcza we wczesnym stadium od łagodnych znamion barwnikowych, obecnych na skórze większości ludzi białej rasy.

Mimo ogromnej wiedzy o MM nagromadzonej na świecie, nadal jest to choroba o często nieprzewidywalnym charakterze, co winno skłaniać do czynnego podejścia chirurgicznego, nawet w pozornie beznadziejnych przypadkach.

Piśmiennictwo

1. Collins SL. Controversies in management of cancer of the neck. (w) *Comprehensive management of head and neck tumors*. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JB, Lindberg RD (red.). W B Saunders Comp, Philadelphia 1999: 1479-1564.
2. Schmalbach CE, Johnson TM, Bradford CR. Management of head and neck melanoma. (w) *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 4 wyd. Cummings CW, Flint PW, Harker LA (red.). Elsevier Mosby 2005: 550-571.
3. Watkinson JC, Gaze MN, Wilson JA. *Stell and Maran's Head and Neck Surgery*. Butterworth Heinemann, Oxford 2000.
4. Colver G. *Skin cancer. A practical guide to management*. Martin Dunitz, London 2002.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://148.81.190.231/coi>.
6. Lotze MT. Melanoma. (w) *Cancer. Principles and practice in oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, 2022-2028.
7. National Cancer Institute. Melanoma – treatment statement for healths professionals. <http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062917.html>
8. Consensus Conference on precursors to Malignant Melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 537-542.
9. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol* 1995; 33: 923-927.
10. Spiessl B, Beahrs HO, Hermanek P i wsp. *TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1992.
11. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ. Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3637-3648.
12. Negrier S, Fervers B, Bailly C i wsp. Cutaneous melanoma. *Brit J Cancer* 2001; 84(Suppl 2): 81-85.
13. Corona R, Mele A, Amini M. Interobserver variability on the histopatologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1218-1223.
14. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6 wyd. Greene FL i wsp. (red.). Springer, New York 2002.
15. Jansen L, Koops HS, Nieweg OE i wsp. Sentinel node biopsy for melanoma of the head and neck region. *Head Neck* 2000; 22: 27-33.
16. Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 691-675.
17. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: summary of 84836 cases from the past decade. *The American Cancer Commision on Cancer and the American Cancer Society. Cancer* 1998; 83: 1664-1678.
18. Pathak I, O'Brien CJ, Petersen-Schaeffer K i wsp. Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern? *Head Neck* 2001; 23: 785-790.
19. Biernat W. Skóra – rozrosty melanocytarne. (w) *Nowotwory – zarys patologii onkologicznej*. Kordek R, Woźniak L, Biernat W (red.). Zakład Patologii Nowotworów AM Łódź, Łódź 2001: 248-254.