

# Retrospektywna ocena czynników ryzyka u pacjentów z czerniakiem skóry po regionalnej limfadenektomii oraz pacjentów jedynie po miejscowym wycięciu guza

Retrospective analysis of prognostic factors of the skin melanoma patients with local tumor excision and the patients with regional lymphadenectomy

Witold Kycler, Marek Teresiak

II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, ordynator II Oddziału: dr med. Marek Teresiak

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 26–34

## Streszczenie

Celem niniejszej pracy była ocena znaczenia cech klinicznych i patologicznych u pacjentów z czerniakiem skóry, których poddano wycięciu guza wraz z regionalną limfadenektomią, oraz pacjentów, u których wykonano jedynie miejscowe wycięcie guza. Przeanalizowano dane 202 pacjentów leczonych w latach 1994–2000. Wykonano jednoczynnikową analizę statystyczną, a dla istotnych statystycznie czynników przeprowadzono korelację z czasem przeżycia w wieloczynnikowym nieparametrycznym modelu Coxa. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia w obu grupach. Istotny wpływ na czas przeżycia stwierdzono w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych. W grupie pacjentów z miejscowym wycięciem guza wpływ na czas przeżycia wykazano dla głębokości naciekania w milimetrach wg Breslowa, poziomu naciekania skóry wg Clarka, obecności owrzodzenia i stwierdzenia przerzutów do skóry. W grupie z limfadenektomią istotny okazał się histologiczny typ powierzchni naciekającego czerniaka SSMM (*superficial spreading melanoma malignum*), obecność nacieków limfocytarnych, stwierdzenie przerzutów do skóry lub narządów wewnętrznych.

**Słowa kluczowe:** czerniak, węzły chłonne, czynniki ryzyka.

## Abstract

The aim of the study was to assess the significance of clinical and pathological prognostic factors associated with skin melanoma in patients with regional lymphadenectomy and with local melanoma excision. In this study data obtained from 202 melanoma patients operated on in the Great Poland Cancer Centre between: 1994–2000 was analyzed. Univariate statistical analysis was performed and clinical, histopathological data of statistical significance were correlated with survival time using the multivariate Cox nonparametric proportional hazard regression model. There were no differences between survival time in the observed groups of patients. The results suggested that the most important prognostic factors correlating with survival time were: melanoma-positive regional lymph nodes. In the group of patients with local melanoma excision following factors showed a statistical correlation with survival time: the thickness of the melanoma, as measured by the Breslow method in mm, the level of invasion according to Clark, the presence of ulceration and skin metastases. In the group of patients with regional lymphadenectomy: histological type of superficial spreading melanoma malignum (SSMM), lymphocyte infiltration, skin or visceral metastases showed a statistical correlation with survival time.

**Key words:** melanoma, lymph nodes, prognostic factors.

---

**Adres do korespondencji:** dr med. Witold Kycler, II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, e-mail: kycler@interia.pl

## Wprowadzenie

Aktualnie pacjenci z rozpoznaniem czerniakiem o głębokości naciekania wg Breslowa powyżej 0,75 mm lub w przypadku stwierdzenia owrzodzenia z klinicznie niebadalnymi regionalnymi węzłami chłonnymi poddawani są procedurze biopsji węzła wartowniczego (SN – *sentinel node*) [1, 2]. Rola chirurgii węzłów chłonnych w czerniaku znacznie zmieniła się w ostatnich latach. Od wykonywanych elektywnie limfadenektomii w niepodejrzanych makroskopowo węzłach chłonnych z selektywną limfadenektomią w zmienionych przerzutowo węzłach do nowoczesnych sposobów identyfikacji chorych z utajonymi przerzutami do węzłów chłonnych. Wiadomo, że obecność komórek czerniaka w regionalnych węzłach chłonnych jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wpływającym na 10-letnie przeżycia [3]. Pojawiły się jednak wątpliwości co do zasadności limfadenektomii w dużej grupie pacjentów, u których nie stwierdzono przerzutów w dalszych usuwanych węzłach chłonnych innych niż SN. Wiadomo również na podstawie badań Essnera i wsp., że w grupie pacjentów z wczesnym czerniakiem wykrycie mikroprzerzutów w węzłach i wykonanie wcześniejszej limfadenektomii nie zmienia ich czasu przeżycia w porównaniu z grupą, u której wykona się ten zabieg dopiero w przypadku klinicznej manifestacji przerzutu [4]. Nie potwierdzono korzyści z wykonywanej w tych przypadkach limfadenektomii. W pozostałych przypadkach najczęściej stwierdzano niewielką objętość przerzutu tylko w jednym, innym niż SN węzle. Prowadzone badania nie wykazały istotnej poprawy wyników leczenia w tych grupach pacjentów [5]. W poszukiwaniu nowych czynników prognostycznych prowadzi się badania dotyczące biologii węzła wartowniczego, analizując jego objętość, wielkość, głębokość inwazji, lokalizację przerzutu w węzle, oceniając immunosupresję na podstawie wyglądu komórek dendrytycznych [6–8]. Do oceny wyników leczenia konieczne są również wyniki badań retrospektywnych związanych z zakresem chirurgii układu chłonnego. W tej pracy na podstawie materiału archiwalnego autorzy przedstawiają obserwacje dotyczące pacjentów leczonych przed wprowadzeniem biopsji węzła wartowniczego. Głównym kryterium doboru materiału badawczego w niniejszej pracy był zakres chirurgii układu chłonnego.

## Cel pracy

Celem pracy było porównanie cech klinicznych i patologicznych oraz ich wpływu na czas przeżycia u pacjentów z czerniakiem skóry, których poddano wycięciu guza wraz z regionalną limfadenektomią, oraz pacjentów, u których wykonano jedynie miejscowe wycięcie guza.

## Materiał i metody

### Materiał badawczy

Do analizy zakwalifikowano 202 pacjentów leczonych w latach 1994–2000 z powodu czerniaka w Wielkopolskim

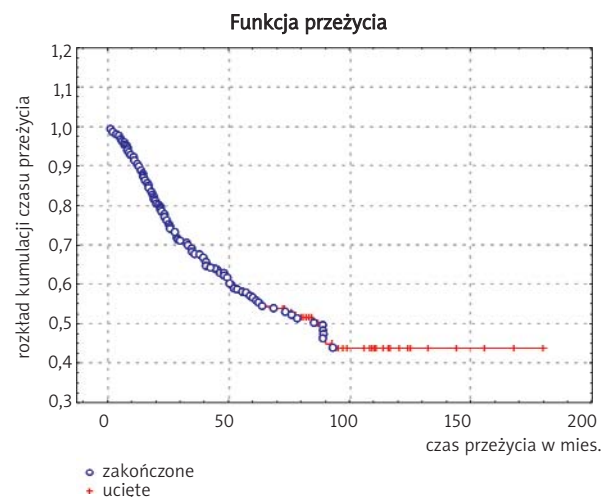
Centrum Onkologii. Ocenie poddano następujące dane kliniczne: wiek, płeć, pojawienie się rozsiewu choroby, przerzuty do węzłów chłonnych, lokalizację ogniska pierwotnego, oraz cechy patomorfologiczne, tj. grubość nacieku guza w milimetrach wg Breslowa, poziom naciekania wg Clarka, postać histologiczną, obecność nacieku limfocytarnego, cechy regresji, obecność owrzodzenia, obecność satelitów i przerzutów do węzłów chłonnych.

## Analiza statystyczna

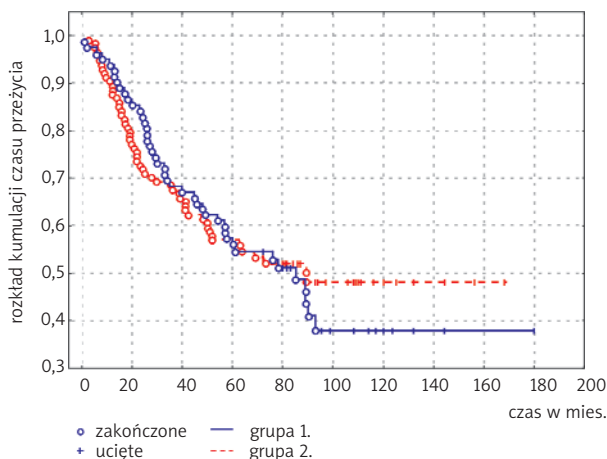
Przeprowadzono analizę porównawczą danych dla obu grup. Następnie dla każdej z grup niezależnie wykonano analizę metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej w zależności od ryzyka zgonu lub przeżycia. Wykorzystano testy Shapiro-Wilka i Lillieforsa do oceny rozkładu normalnego, następnie test t-Studenta, nieparametryczny test U Manna-Whitneya,  $\chi^2$  (chi kwadrat) i dokładny test Fishera. Wszystkie analizy przeprowadzono z założeniem, że wartość  $p < 0,05$  jest istotna statystycznie. Następnie istotne statystycznie zmienne poddano analizie w nieparametrycznym modelu hazardu regresji wg Coxa, oceniając ich wpływ na czas przeżycia w każdej z badanych grup.

## Wyniki

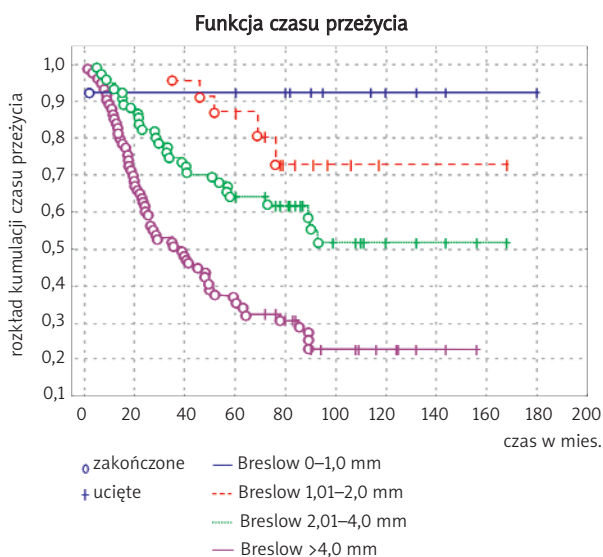
Mediana przeżycia wg Kaplana-Meiera wynosiła dla grupy pacjentów z miejscowym wycięciem guza 81,3 mies., a dla grupy z regionalną limfadenektomią 89 mies. Dolny kwartył wynosił 28,5 mies. dla pierwszej i 22 mies. dla drugiej z grup. Krzywe rozkładu kumulacji przeżycia dla każdej z grup przedstawiono na ryc. 1 i 2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w krzywych przeżycia pomiędzy badanymi grupami pacjentów. Na ryc. 3. przedstawiono krzywe rozkładu kumulacji czasu przeżycia wg Kaplana-Meiera dla poszczególnych stopni naciekania skóry w milimetrach



Ryc. 1. Krzywa rozkładu kumulacji przeżycia chorych na czerniaka skóry wg Kaplana-Meiera dla całej badanej grupy pacjentów



**Ryc. 2.** Porównanie rozkładu kumulacji czasu przeżycia u pacjentów, których poddano wycięciu guza wraz z regionalną limfadenektomią (grupa 1), oraz tych, u których wykonano jedynie miejscowe wycięcie guza (grupa 2.)



**Ryc. 3.** Krzywe rozkładu kumulacji czasu przeżycia wg Kaplana-Meiera dla stopni naciekania skóry w milimetrach wg Breslowa

wg Breslowa. W tab. 1. przedstawiono medianę przeżycia w zależności od stopni naciekania w milimetrach wg Breslowa dla wszystkich pacjentów. Porównanie obu badanych grup pacjentów przedstawiono w tab. 2. W grupie pacjentów z miejscowym wycięciem guza w czasie obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie mniej przerzutów do węzłów chłonnych. W obu badanych grupach najczęstszą postacią czerniaka była postać powierzchniowa typu SSMM (*superficial spreading melanoma malignum*), natomiast w gru-

pie z miejscowym wycięciem guza stwierdzono statystycznie mniej czerniaków o typie guzkowym. W grupie z miejscowym wycięciem czerniaka zaobserwowano statystycznie więcej czerniaków o grubości naciekania wg Breslowa 0–1 mm, a w grupie z limfadenektomią więcej o grubości 2,01–4,0 mm. W przypadku poziomu naciekania wg Clarka najwięcej było pacjentów z II stopniem w grupie z miejscowym wycięciem i z V stopniem w grupie z limfadenektomią.

### Analiza jednoczynnikowa

W grupie pacjentów poddanych jedynie miejscowemu wycięciu guza niekorzystny wpływ na przeżycie stwierdzono dla: płci męskiej, obecności przerzutów w węzłach chłonnych regionalnych, przerzutów do skóry, narządów wewnętrznych, grubości naciekania wg Breslowa >4,01 mm, poziomu naciekania skóry wg Clarka IV i obecności owrzodzenia. Korzystny wpływ na przeżycie wykazano dla grubości naciekania w milimetrach wg Breslowa 0,0–1,0 mm i 1,01–2,0 mm oraz poziomu naciekania skóry wg Clarka II i III. Wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w tab. 3.

W analizie jednoczynnikowej w grupie pacjentów z wykonaną limfadenektomią stwierdzono niekorzystny wpływ na przeżycie przy obecności przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych, skóry, narządów wewnętrznych, grubości naciekania skóry w milimetrach wg Breslowa >4,01 oraz dla V poziomu naciekania skóry wg Clarka. Korzystny wpływ na przeżycie w tej grupie wykazano w przypadku stwierdzenia histopatologicznego typu naciekania skóry SSMM, grubości naciekania skóry wg Breslowa 2,01–4,0, poziomu III naciekania skóry wg Clarka i obecności nacieku limfocytarnego. Wyniki przedstawiono w tab. 4.

### Analiza wieloczynnikowa

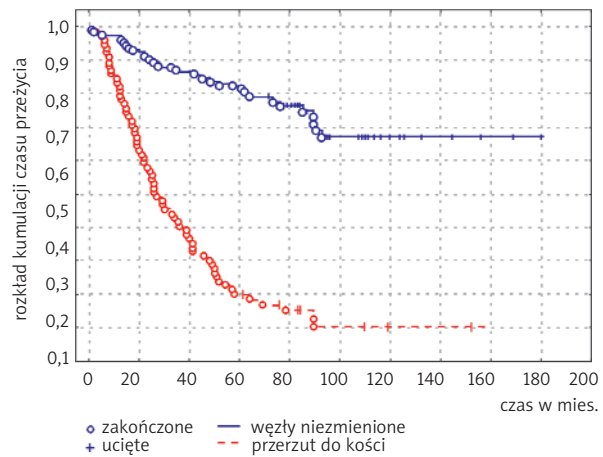
Przerzuty do węzłów chłonnych w obu badanych grupach wykazały istotny statystycznie wpływ na czas przeżycia. W grupie pacjentów z miejscowym wycięciem guza na czas przeżycia miały wpływ: głębokość naciekania w milimetrach wg Breslowa, poziom naciekania skóry wg Clarka, owrzodzenie i obecność przerzutów do skóry. W grupie z limfadenektomią istotny okazał się histologiczny typ powierzchniowo naciekającego czerniaka SSMM, obecność nacieków limfocytarnych, stwierdzenie przerzutów do skóry lub narządów wewnętrznych. Wyniki przedstawiono w tab. 5. i 6.

### Omówienie wyników

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest bardzo silnym czynnikiem prognostycznym związanym z czasem przeżycia i ryzykiem nawrotu czerniaka [3]. Dlatego zakres postępowania chirurgicznego z regionalnymi węzłami chłonnymi i poszukiwanie metod leczenia adjuwantowego w przypadku stwierdzenia takich przerzutów mogą być decydujące w poprawieniu wyników

leczenia. Od kilku lat ośrodki onkologiczne na całym świecie i większość oddziałów chirurgii onkologicznej w Polsce wprowadziły metodę leczenia czerniaka z wykorzystaniem znakowania węzła wartowniczego. Celem wprowadzenia tej metody było zastąpienie poprzednio powszechnie stosowanego profilaktycznego wycięcia węzłów chłonnych (*elective lymph node dissection – ELND*) zabiegiem mniej inwazyjnym, pozwalającym na zachowanie węzłów chłonnych u blisko 80% pacjentów. Metoda SN cechuje się minimalną inwazyjnością, jest ukierunkowana na specyficzny węzeł chłonny, tzw. węzeł wartowniczy, czyli pierwszy w zakresie splotu chłonnego z obszaru skóry objętego procesem nowotworowym. Pozwala to na oszczędzenie niezmiennych węzłów chłonnych u pacjentów bez przerzutów poprzez zmniejszenie narażenia chorego na niepotrzebne powikłania pooperacyjne przy zachowaniu takich samych wyników leczenia [9–11]. Aktualnie metoda SN uważana jest za standardowe podejście do klasyfikowania stadium pierwotnego ogniska czerniaka złośliwego, czyli określania tego, czy u pacjenta pojawiła się choroba na poziomie mikroskopowym w regionalnych węzłach chłonnych, czy nie [12]. Dzięki wykorzystaniu nowoczesnych technik poszukiwania węzła wartowniczego wykorzystujących detektory promieniowania gamma odsetek wyników fałszywie negatywnych jest niezmiernie niski przy założeniu dużych korzyści terapeutycznych.

Badani przez nas retrospektywnie pacjenci leczeni byli zgodnie z poprzednio obowiązującymi schematami kwalifikacji do leczenia. Dzięki szerszym zaleceniom wykonywania limfadenektomii mamy możliwość retrospektywnie ocenić czynniki ryzyka w tej grupie chorych. Jakże ma to znaczenie wobec stosowanej obecnie biopsji węzła wartowniczego? Wiemy, że usuwając węzeł chłonny z przerzutem czerniaka, nie poprawiamy przeżycia chorych. Jeżeli usuniemy węzły dopiero w sytuacji ich manifestacji klinicznej, wyniki leczenia będą podobne. Postępy w leczeniu adjuwantowym nie są jeszcze na tyle przekonujące, aby zaproponować tym chorym skuteczne leczenie. Czy odstępianie od limfadenektomii elektrywnych oraz próby oszczędzania węzłów chłonnych w przypadku mikroprzerzutów są dla chorych korzystne [13]? Program badań nad czerniakiem pod egidą WHO



Ryc. 4. Krzywe rozkładu kumulacji czasu przeżycia w zależności od stanu węzłów chłonnych wg Kaplana-Meiera ( $p=0,0000$ )

(*WHO Melanoma Program*) obejmuje prace nad prognozywną wartością pomiarów wszystkich mikro- i makroognisk przerzutów czerniaka [14]. Wycięcie regionalnych węzłów chłonnych (w analizowanym materiale zarówno selektywne, jak i elektrywne) nie było tylko procedurą stopniowania nowotworu, ale procedurą leczniczą [15, 16]. Odległe wyniki leczenia źle rokującej grupy pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych lub z innymi czynnikami ryzyka poddanych limfadenektomii świadczą o korzyściach wynikających z radykalnego leczenia chirurgicznego.

Odległe wyniki leczenia czerniaka w Polsce w okresie, z którego pochodzi materiał, nie były zadowalające. Wysoki stopień zaawansowania choroby u leczonych chorych jest głównym czynnikiem pogarszającym te wyniki. W analizowanym materiale przeważały czerniaki o stopniu naciekania większym niż 2 mm wg Breslawa, poziomie naciekania skóry wg Clarka wyższym niż III, w ponad 50% z wrzodzeniami. Uzyskano przeżycia 5-letnie na poziomie 42,74% w grupie z limfadenektomią i 55,29% u pacjentów z wycięciem guza. White i wsp. ana-

Tab. 1. Mediana przeżycia w zależności od stopni naciekania w milimetrach wg Breslawa dla wszystkich pacjentów

	Charakterystyka opisowa poszczególnych stopni naciekania wg Breslawa					
	mediana	średnia	odchylenie standardowe	obserwacje zakończone	obserwacje ucięte	całkowita liczba
I°	95,00	99,31	45,30	1	12	13
II°	72,00	75,91	27,64	5	18	23
III°	60,00	66,73	37,75	31	44	75
IV°	39,00	49,32	39,96	62	23	85
suma	60,00	62,42	40,44	99	97	196

**Tab. 2.** Porównanie cech klinicznych i patologicznych pacjentów z czerniakiem skóry, których poddano wycięciu guza wraz z regionalną limfadenektomią, oraz pacjentów, u których wykonano jedynie miejscowe wycięcie guza

Cecha	Wycięcie guza i limfadenektomia		Wycięcie guza	p
	liczba (%)		liczba (%)	
liczba pacjentów	117 (57,92%)		85 (42,08%)	
średni wiek w latach, odchylenie standardowe, zakres	53,36; odchylenie: 15,24; 21–85 lat		52,06; odchylenie: 15,61; 16–80 lat	
płeć	mężczyźni	40 (34,19%)	29 (34,12%)	
	kobiety	77 (65,81%)	56 (65,88%)	
przeżycie 5-letnie	50 (42,74%)		47 (55,29%)	
rozsiew czerniaka	61 (52,13%)		42 (49,41%)	
przerzut czerniaka do	węzłów chłonnych	55 (47,01%)	20 (25,53%)	p=0,0188*
	skóry	28 (23,93%)	18 (21,17%)	
	narządów wewnętrznych	39 (33,33%)	26 (0,58%)	
lokalizacja zmiany	pozakończynowa	57 (48,72%)	52 (61,18%)	
	kończynowa	60 (51,28%)	33 (38,82%)	
postać histologiczna	SSMM	75 (64,10%)	69 (81,18%)	
	NMM	42 (35,89%)	16 (18,82%)	p=0,0459*
grubość zmiany w mm wg Breslowa	0,00–1,0	0	13 (15,29%)	p=0,0000*
	1,01–2,0	9 (7,69%)	14 (16,47%)	
	2,01–4,0	55 (47,01%)	21 (24,71%)	p=0,0271*
	>4,01	53 (45,30%)	37 (45,53%)	
poziom naciekania wg Clarka	I°	0	1 (1,18%)	
	II°	2 (1,71%)	19 (22,35%)	p=0,0000*
	III°	59 (50,43%)	39 (45,88%)	
	IV°	38 (32,48%)	22 (25,88%)	
	V°	18 (15,38%)	4 (4,71%)	p=0,0296*
naciek limfocytarny 75 (64,10%)	54 (63,53%)		–	
obecność cech regresji	30 (25,64%)		26 (30,59%)	
owrzodzenie	70 (59,83%)		43 (50,58%)	
satelity	5 (4,27%)		2 (2,35%)	
preegzystentne znamię	9 (7,69%)		9 (10,59%)	
zawartość melaniny	109 (93,16%)		80 (94,11%)	

\*  $p < 0,05$ , wartość istotna statystycznie

lizowali dane 2505 pacjentów z przerzutami czerniaka do węzłów chłonnych, u których wykonano limfadenektomię [17]. Uzyskane wyniki to 43%, 35%, 28% odpowiednio dla przeżycia 5-, 10-, 15-letniego. Najsilniejszymi czynnikami ryzyka w tej grupie chorych okazały się liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, owrzodzenie ogniska pierwotnego oraz grubość naciekania guza.

Do klasycznych histopatologicznych czynników rokowniczych czerniaka należą: grubość guza określana sposo-

bem Breslowa w milimetrach [18], stan regionalnych węzłów chłonnych [19–21] oraz poziom naciekania warstw skóry oceniany wg Clarka [19, 20, 22]. Lepiej rokującą postacią histopatologiczną czerniaka jest postać powierzchowna typu SSMM [22–24]. Owrzodzenie i nacieki naczyń są ściśle związane z głębokością naciekania guza. Zmiany pierwotne z owrzodzeniem rokują gorzej [24]. W analizowanych przez nas grupach pacjentów różniących się kwalifikacją do leczenia i zakresem pierwotnie zastosowane-



**Tab. 3.** Jednoczynnikowa analiza statystyczna dla pacjentów z miejscowym wycięciem guza bez limfadenektomii

Cecha	0 (zgon)	1 (przeżycie)	p
liczba pacjentów	45	40	
średni wiek w latach, odchylenie standardowe, zakres	52,22; odchylenie: 15,52; 27–80 lat	48,17; odchylenie: 15,18; 16–75 lat	
płeć			
mężczyźni	20 (44,44%)	8 (20,51%)	p=0,0167*
kobiety	25 (55,56%)	32 (79,49%)	
rozśiew czerniaka	40 (88,89%)	2 (5,13%)	p=0,0000*
przerzut czerniaka do			
węzłów chłonnych	24 (53,33%)	0	p=0,0000*
skóry	17 (37,78%)	1 (2,55%)	p=0,0001*
narządów wewnętrznych	25 (55,56%)	1 (2,55%)	p=0,0000*
lokalizacja zmiany			
pozakończynowa	28 (62,22%)	24 (60,00%)	
kończynowa	17 (37,78%)	16 (40,00%)	
postać histologiczna			
SSMM	34 (75,55%)	35 (87,50%)	
NMM	11 (24,44%)	5 (12,50%)	
grubość zmiany w mm wg Breslowa			
0,00–1,00	1 (2,22%)	12 (30,00%)	p=0,0004*
1,01–2,00	2 (4,44%)	12 (30,00%)	p=0,0015*
2,01–4,00	12 (26,66%)	10 (25,00%)	
>4,01	30 (66,66%)	6 (15,00%)	p=0,0000*
poziom naciekania wg Clarka			
I°	–	1 (2,50%)	
II°	1 (2,22%)	19 (47,50%)	p=0,0000*
III°	26 (57,78%)	12 (30,00%)	p=0,0101*
IV°	16 (35,55%)	6 (15,00%)	p=0,0308*
V°	2 (4,44%)	2 (5,00%)	
naciek limfocytarny	27 (60,00%)	26 (65,00%)	
obecność cech regresji	13 (28,89%)	12 (30,00%)	
owrzodzenie	34 (75,56%)	9 (22,5%)	p=0,0000*
satelity	2 (4,44%)	0	
preegzystentne znamię	5 (11,11%)	4 (10,00%)	
zawartość melaniny	42 (93,33%)	37 (92,5%)	

\*  $p < 0,05$ , wartość istotna statystycznie

go leczenia chirurgicznego stwierdziliśmy różnice w czynnikach prognostycznych. Stwierdzenie obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych było istotne statystycznie w obu badanych grupach. W grupie pacjentów z miejscowym wycięciem guza stwierdzono wpływ na czas przeżycia dla głębokości naciekania w milimetrach wg Breslowa, poziomu naciekania skóry wg Clarka, obecności owrzodzenia i stwierdzenia przerzutów do skóry. Jednocześnie są to najbardziej uznane czynniki w biologii czerniaka. W ocenianej przez nas grupie pacjentów z limfadenektomią nie stwierdzono korelacji tych czynników z cza-

sem przeżycia chorych. Istotny okazał się histologiczny typ powierzchni naciekanego czerniaka SSMM, obecność nacieków limfocytarnych, stwierdzenie przerzutów do skóry lub narządów wewnętrznych. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że w grupie pacjentów z limfadenektomią istotnymi statystycznie dla czasu przeżycia okazały się czynniki związane z głębokością naciekania skóry, natomiast w drugiej grupie wpływ na czas przeżycia wykazały czynniki bardziej ogólne, takie jak histologiczny typ wzrostu czy odpowiedź zapalna w okolicy guza, bez ich korelacji z zaawansowaniem miejscowym.

**Tab. 4.** Jednoczynnikowa analiza statystyczna dla pacjentów poddanych wycięciu guza wraz z regionalną limfadenektomią

Cecha		0 (zgon)	1 (przeżycie)	p
liczba pacjentów		55	59	
średni wiek w latach, odchylenie standardowe, zakres		56,16; odchylenie: 15,54; 27–85 lat	51,08; odchylenie: 14,84; 21–80 lat	
płeć	mężczyźni	20 (36,36%)	18 (30,50%)	
	kobiety	35 (63,63%)	41 (69,49%)	
rozśiew czerniaka		52 (94,54%)	8 (13,56%)	p=0,0000*
przerzut czerniaka do	węzłów chłonnych	44 (80,00%)	11 (18,64%)	p=0,0000*
	skóry	25 (45,45%)	3 (5,08%)	p=0,0000*
	narządów wewnętrznych	35 (63,63%)	3 (5,08%)	p=0,0000*
lokalizacja zmiany	pozakończynowa	29 (52,72%)	26 (44,07%)	
	kończynowa	26 (27,27%)	33 (55,93%)	
postać histologiczna	SSMM	30 (54,54%)	43 (72,88%)	p=0,0415*
	NMM	25 (45,45%)	16 (27,12%)	
grubość zmiany w mm wg Breslowa	0,00– 1,00	–	–	
	1,01– 2,00	3 (5,40%)	6 (10,16%)	
	2,01– 4,00	19 (34,54%)	35 (59,32%)	p=0,0081*
	>4,01	33 (60,00%)	18 (30,50%)	p=0,0016*
poziom naciekania wg Clarka	I°	–	–	
	II°	1 (1,81%)	1 (1,69%)	
	III°	22 (40,00%)	36 (61,01%)	p=0,0249*
	IV°	12 (36,36%)	18 (30,50%)	
	V°	20 (21,81%)	4 (6,77%)	p=0,0001*
naciek limfocytarny 28 (50,90%)		45 (76,27%)	p=0,0002*	
obecność cech regresji		14 (25,45%)	14 (23,73%)	
owrzodzenie		34 (61,81%)	34 (57,63%)	
satelity		3 (5,45%)	1 (1,69%)	
preegzystentne znamię		4 (7,27%)	5 (8,47%)	
zawartość melaniny		50 (90,90%)	56 (94,91%)	

\*  $p < 0,05$ , wartość istotna statystycznie

Podsumowując, niezmiennym i najsilniejszym czynnikiem ryzyka dla wszystkich pacjentów z czerniakiem jest stwierdzenie obecności przerzutów w węzłach chłonnych. Pomimo że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia w obu analizowanych grupach, na podstawie przeprowadzonych badań określiliśmy odmienne czynniki ryzyka w zależności od zakwalifikowania i zastosowania metody leczenia chirurgicznego regionalnych węzłów chłonnych. Zakres chirurgii węzłów chłonnych bez wątplenia moduluje przebieg choroby, a opisane odmienne czynniki ryzyka dla analizowanych w tej pra-

cy grup chorych mogą być wskazówką do dalszego postępowania z pacjentami.

### Wnioski

1. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia w obu grupach.
2. Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym wpływającym na czas przeżycia w badanych grupach chorych na czerniaka skóry był stan regionalnych węzłów chłonnych.

**Tab. 5.** Wieloczynnikowa analiza wg nieparametrycznego modelu regresji wg Coxa dla pacjentów z miejscowym wycięciem guza bez limfadenektomii

Zmienna zależna: przeżycie (w mies.); Chi <sup>2</sup> =79,7634; df=7; p=0,00000					
	Beta	Błąd standardowy	Wykładnik beta	Wald statistic	p
płeć	0,1049	0,3925	1,1106	0,0715	NS
Breslow	1,0054	0,3347	2,7330	9,0222	0,0026*
Clark	-0,7758	0,3456	-2,2448	0,4603	0,0248*
owrzodzenie	0,9885	0,4600	2,6872	4,6177	0,0316*
<b>przerzut czerniaka do</b>					
skóry	0,7660	0,4022	2,1512	3,6261	NS
węzłów	1,4938	0,4174	4,4540	12,8052	0,0003*
narządów wewnętrznych	0,7418	0,3347	2,0997	4,9080	0,0026*

\* p<0,05

NS – nieistotne statystycznie

**Tab. 6.** Wieloczynnikowa analiza wg nieparametrycznego modelu regresji wg Coxa dla pacjentów poddanych wycięciu guza wraz z regionalną limfadenektomią

Zmienna zależna: przeżycie (w mies.); Chi <sup>2</sup> =76,5161; df=7; p=0,00000					
	Beta	Błąd standardowy	Wykładnik beta	Wald statistic	p
SSMM/NMM	-0,6323	0,3248	0,5313	3,7898	0,0516*
naciek limfatyczny	-0,6648	0,3195	0,5143	4,3298	0,0374*
Breslow	0,4612	0,2660	1,5859	3,0043	NS
Clark	-0,2536	0,2460	0,7759	1,0623	NS
<b>przerzut czerniaka do</b>					
skóry	0,758627	0,3055	2,1353	6,1663	0,0130*
węzłów	0,917723	0,3926	2,5035	5,4621	0,0194*
narządów wewnętrznych	1,373507	0,3271	3,9491	17,6252	0,0000*

\* p<0,05

NS – nieistotne statystycznie

3. Histologiczny typ powierzchni naciekającego czerniaka SSMM i stwierdzenie nacieków limfocytarnych wpływały na czas przeżycia w grupie pacjentów z wykonaną limfadenektomią.
4. Głębokość naciekania skóry wg Breslowa, poziom naciekania skóry wg Clarka i obecność owrzodzenia wykazywały wpływ na czas przeżycia w grupie pacjentów z miejscowym wycięciem guza.
5. Badane grupy chorych, dla których uzyskano podobne wyniki leczenia, wykazują odmienne czynniki ryzyka wpływające na czas przeżycia.

#### Piśmiennictwo

1. Ruka W. Algorytm postępowania. W: Czerniaki skóry u dorosłych. Ruka W, Nowecki ZI, Rutkowski P (red.). Medipage, Warszawa 2005; 136-9.
2. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin 2004; 54: 131-49.
3. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald J, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma Staging system. J Clin Oncol 2001; 19: 3622-34.
4. Essner R, Chung MH, Bleicher R, et al. Prognostic implication of thick (≥4 mm) melanoma in the area of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. Ann Surg Oncol 2002; 9: 754-61.
5. Liskay G, Orsz Z, Peley G, et al. Relationship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma. Mel Res 2005; 15: 509-13.
6. Cohran AJ, Pihl E, Wen DR, et al. Zoned immune suppression of lymph nodes draining malignant melanoma. Histologic and immunohistologic studies. J Natl Cancer Inst 1997; 78: 399-405.
7. Farzad Z, Mi Bride WH, Ogbechi H, et al. Lymphocytes from lymph nodes different distances from human melanoma vary



- in their capacity inhibit/enhance tumor cell growth in vitro. *Melanoma Res* 1997; 7: 59-65.
8. Slingluff CL Jr, Engelhard VH, Ferrone S. Peptide and dendritic cell vaccines. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2342-45.
  9. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-74.
  10. Stokkel A, Bergman W, Pauwels EKJ. Cutaneous malignant melanoma: clinical aspects, imaging modalities and treatment. *Eur J Nuclear Med* 2000; 27: 447-58.
  11. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000; 89: 453-62.
  12. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
  13. Essner R, Morton DL. Does the tumor status of the regional lymph nodes really matter in melanoma? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 749-51.
  14. Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry based concept for routine staging classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91: 2110-21.
  15. Scott RN, McKay AJ. Elective lymph node dissection in the management of malignant melanoma. *Br J Surg* 1993; 80: 284-8.
  16. Shen P, Guenter IM, Wanek LA, et al. Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 114-9.
  17. White RR, Stanley WE, Johnson JL, et al. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Ann Surg* 2002; 235: 879-87.
  18. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, et al. Breslow thickness and Clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer* 2000; 1: 589-95.
  19. Ahmed J. Malignant melanoma: prognostic indicators. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 356-61.
  20. Kycler W, Grodecka S, Teresiak M i wsp. Wpływ wybranych cech klinicznych i morfologicznych na czas przeżycia chorych na czerniaka skóry. *Współczesna Onkologia* 2001; 5: 52-7.
  21. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, et al. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 29: 315-9.
  22. Stokkel A, Bergman W, Pauwels EKJ. Cutaneous malignant melanoma: clinical aspects, imaging modalities and treatment. *Eur J Nuclear Med* 2000; 27: 447-58.
  23. Balzi D, Carli P, Giannotti B, et al. Skin melanoma in Italy: a population-based study on survival and prognostic factors. *Eur J Cancer* 1998; 34: 699-704.
  24. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, et al. Thin cutaneous malignant melanomas ( $\leq 1,5$  mm): identification of risk factors indicative of progression. *Cancer* 1999; 1: 1067-76.