

Klasifikacija i stadijumi melanoma kože

Ljubomir Panajotović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za plastičnu hirurgiju i opekotine, Beograd

K l j u č n e r e č i : melanom, maligni; klasifikacija; neoplazme, određivanje stadijuma; neoplazme, limfatska metastaza; neoplazme, metastaze.

K e y w o r d s : melanoma; classification; neoplasm, staging; lymphatic metastasis; neoplasm metastasis.

Uvod

Melanom kože je jedan od retkih agresivnih metastazirajućih tumora u humanoj patologiji koji je moguće direktno opservirati i pratiti njegov razvoj (1). Identifikacija kliničkih i patoloških prognostičkih karakteristika pomaže u proceni težine bolesti i planiranju racionalnog pristupa hirurškim i adjuvantnim modalitetima lečenja (2). Sa druge strane, pak, biološke karakteristike melanoma i često nepredvidljiv razvoj bolesti čine posebno teškim razvijanje sistema klasifikacije bolesti po stadijumima, što je veoma bitno i za kliničare i za istraživače (3). Polazeći od potrebe da sistem određivanja stadijuma bude standardizovan, jedinstveno prihvaćen i široko primenljiv, ali i jednostavan, praktičan i da tačno odražava prognozu, on je u zadnjih pedesetak godina u nekoliko navrata modifikovan kao rezultat identifikacije najznačajnijih prognostičkih determinanti. Savremeni klasifikacioni sistemi su bazirani na novoustanovljenim prognostičkim faktorima. Dalja istraživanja progresije bolesti i testiranje novih dijagnostičkih sredstava, posebno ranog otkrivanja metastatske bolesti, verovatno će uticati na promene i poboljšanja i u ovim klasifikacionim sistemima.

Istorijski osvrt

Jedan od najranijih pokušaja klasifikacije kliničkih stadijuma melanoma kože potiče iz 1947. god. Ackerman i Del Regato su dizajnirali četiri stadijuma bolesti na osnovu klinički i histološki potvrđenog prisustva ili odsustva zahvaćenosti regionalnih limfonodusa i udaljenih metastaza (4). Ranih šezdesetih godina dvadesetog veka TNM klasifikacija je, posle njene uspešne primene kod tumora dojke,

proširena i na melanom. Prema ovoj klasifikaciji melanom je deljen na pljosnat (T1A-manji od 2 cm u prečniku, T1B-veći od 2 cm), nodularan (T2-manji od 1 cm, T3-veći od 1 cm) i T4- bilo koji primarni tumor sa satelitima. Vrlo brzo je shvaćeno da definisanje T prema dijametru primarne promene nije odgovarajuće za melanom. McNeer i Das Gupta su 1964. god. predložili jednostavan kliničkopatološki sistem klasifikacije koji je delio bolesnike na one sa lokalizovanom primarnom bolešću (I stadijum), sa regionalnim metastazama (II stadijum) i udaljenim metastazama (III stadijum) (5). Ovom klasifikacijom je naglašena razlika u prognozi bolesnika sa lokalizovanom bolešću u poređenju sa bolesnicima koji imaju nodusne i udaljene metastaze. Klasifikacioni sistem je 1976. god. (Univerzitet u Teksasu, MD Anderson Cancer Centre) dopunjen stadijumom IA koji je uključivao lokalne, prateće (satelitske) i usputne (*in transit*) recidive da bi se izdvojila grupa bolesnika kod kojih se može izvršiti izolovana perfuzija ekstremiteta citostatikom (6). Ova klasifikacija je prvenstveno klinička i ne uključuje mikrostadijume primarnog melanoma. I pored ograničenih informacija koje pruža, ova klasifikacija se ponekad i dalje koristi u dnevnoj kliničkoj praksi. Petersen i saradnici su 1962. god. nakon uspešnih procena potencijalnih prognostičkih faktora koje su dali Allen i Spitz iz 1953. god. i Lund i Ihnen iz 1955. god. izneli prvi klasifikacioni sistem baziran na mikroskopskom ispitivanju primarnog tumora (7). Clark i saradnici su 1969. god. redefinisali mikroskopsko stepenovanje primarnog melanoma klasifikujući ga u pet kategorija prema nivou invazije derma (8). Breslow je 1970. god. uveo kvantitativni pristup u određivanju stadijuma primarnog tumora prema hipotezi da tumorska masa, a ne dijаметar površine, više korelira sa prognozom (9). U nemogućno-

sti da se tačno odredi masa tumora zaključeno je da je njegova debljina najproporcionalnija masi. Breslow (10) i Balsh (11) su 1978. god. nezavisno korelirali debljinu tumora i Clarkove nivoe i zaključili da je debljina značajniji prognostički faktor. Američki združeni komitet za rak (American Joint Committee on Cancer – AJCC) je 1977. i 1978. objavio sistem određivanja stadijuma koji predstavlja prvo uključivanje mikrostadijuma primarnog melanoma među kriterijume stepenovanja. Ovaj sistem deli bolesnike sa klinički lokalizovanim melanomom u dve grupe prema mikrostadijumskim kriterijumima, tako da su dobijene četiri kategorije sa različitim, rastućim rizikom metastaziranja (3, 12). Sistem je u nekoliko navrata korigovan, a 1988. god. je u saradnju na istom poslu uključeno i Međunarodno udruženje protiv raka (Union International Contre le Cancer – UICC) (13). Modifikacije se sastoje u određivanju klinički prikladnije granice nivoa debljine, evaluacije prognostičkog značaja Clarkovih nivoa i debljine po Breslowu, proceni prognostičkog značaja satelitskih i *in transit* metastaza i veličine nodusnih metastaza (14). Klasifikacija AJCC po simbolima je TNM klasifikacija, bazirana je na drugačijoj TNM kategorizaciji u odnosu na TNM klasifikaciju drugih solidnih tumora (15).

Sistem AJCC za određivanje stadijuma (modifikacija iz 1997. god.) (11)

Primarni tumor

Klasifikacija primarne lezije bazira se na mikroskopskom određivanju nivoa invazije po Clarku i debljini tumora po Breslowu. Preporučuje se evaluacija celog tumora da bi se pronašao najdeblji i najdublji deo lezije. Prema ovoj klasifikaciji primarni tumor (pT) se definiše na sledeći način:

- pTx – primarni tumor se ne može ispitati,
- pT0 – nema dokaza o primarnom tumoru,
- pTis – melanom *in situ* (atipična melanocitna hiperplazija ili teška melanocitna displazija), neinvazivna lezija Clark I,
- pT1 – tumor debljine 0,75 mm ili manje i nivo invazije Clark II,
- pT2 – tumor debljine 0,75 mm do 1,5 mm i/ili nivo invazije Clark III,
- pT3 – tumor debljine 1,5 mm do 4,0 mm i/ili nivo invazije Clark IV,
- pT3a – tumor debljine 1,5–3 mm,
- pT3b – tumor debljine 3–4 mm,
- pT4 – tumor debljine preko 4 mm i/ili nivo invazije Clark V i/ili satelit(i) do 2 cm od primarne promene,
- pT4a – tumor debljine preko 4 mm i/ili nivo invazije Clark V,
- pT4b – satelit(i) do 2 cm od primarnog tumora.

Ova T klasifikacija uzima u obzir podjednako i nivo invazije po Clarku, i tumorsku debljinu u milimetrima sa preporukom da u određivanju stadijuma dominira nepovoljniji prognostički faktor. Clarkova klasifikacija označava ni-

voe invazije slojeva kože (8). Tako je I Clark-ov nivo melanoma *in situ*, II – invazija papilarnog sloja derma, III – invazija spoja papilarnog i retikularnog sloja derma, IV – invazija retikularnog sloja derma i V – invazija supkutanog tkiva. Bolesnici sa dubljom invazijom imaju lošiju prognozu. Prema Clarku petogodišnje, odnosno desetogodišnje preživljavanje za melanom *in situ* (I stadijum) je veće od 95%, za II stadijum 95% odnosno 91%, za III stadijum 81% odnosno 73%, za IV stadijum 68% odnosno 57% i za V stadijum 47% odnosno 37%. Skala po Breslowu (9) predstavlja vertikalnu visinu melanoma, od granuloznog sloja do mesta najdublje penetracije, merena okularnim mikroskopom i izražena u milimetrima. U originalnoj verziji je debljina, odn. visina tumora podeljena na tri nivoa (I do 0,75 mm, II od 0,76 mm do 1,5 mm, III preko 1,5 mm). U AJCC klasifikaciji melanoma iz 1992. i 1993. godine pojavljuju se razgraničenja do 3 mm, do 4 mm i preko 4 mm. Prema ovoj podeli melanomi su tanki (manji od 0,75 mm), srednje debljine (više od 0,75 mm i manje od 4,0 mm) i debeli (deblji od 4,0 mm). Američki nacionalni institut za zdravlje (National Institut of Health – NIH) je 1992. god. melanom *in situ* i tanki melanom označio kao rani melanom (16). U aktuelnoj klasifikaciji ove determinante klasifikovane su tako da je u pTis svrstan Clarkov I nivo, u pT1 tumor debljine do 0,75 mm i Clark II, u pT2 tumor između 0,75 mm i 1,5 mm i/ili Clark III, u pT3 tumor između 1,5 mm i 4 mm debljine i/ili Clark IV i u pT4 tumor deblji od 4 mm i/ili Clark V. Kod bolesnika sa tankim lezijama (manje od 1,5 mm) petogodišnje preživljavanje je 85%, dok je kod osoba sa melanomom debeljim od 4 mm petogodišnje preživljavanje oko 46% (17). Deblje lezije su vrlo često udružene sa metastazama u regionalnim limfnim žlezdama i udaljenim metastazama (18). Studije o povezanosti dubine invazije i debljine tumora u odnosu na prognozu pokazale su da je Clarkov nivo invazije, kao nezavisan prognostički faktor manje važan od tumorske debljine (17, 19) i da je nivo invazije signifikantan prognostički pokazatelj samo za tumore tanje od 1 mm (20). Nađeno je da je za tumore deblje od 1 mm sama tumorska debljina bolji prognostički indikator od njene kombinacije sa stepenom invazije. Zbog toga se predlaže da, ukoliko postoji diskrepanca tumorske debljine i nivoa invazije, T stadijum treba bazirati samo na debljini tumora (21).

Satelitske lezije ova klasifikacija definiše kao kožne i potkožne lezije udaljene do 2 cm od ivice primarnog tumora, smatrajući ih ekspanzijom (širenjem) primarne tumorske mase. One su označene kao pT4b.

Regionalni limfonodusi (N)

Regionalni limfonodusi su često mesto metastatske zahvaćenosti melanomom. Kod više od 50% bolesnika sa melanomom oni su i prvo mesto metastaziranja (22). Klasifikacija po AJCC ih definiše kao: obično geografski najbliže noduse primarnom tumoru (15). Danas se, međutim, pouzdano zna da najbliži limfonodusi nisu uvek i regionalni limfonodusi primarnog melanoma. O ovome treba voditi računa posebno kod melanoma trupa, glave i vrata. Ukoliko za-

hvaćenost limfnih čvorova metastazama nije klinički evidentna, a planira se elektivna ili selektivna limfadenektomija neophodno je učiniti preoperativnu limfoscintigrafiju. Još od 1983. god. AJCC je koristila veličinu nodusa u stratifikaciji bolesnika sa regionalnim limfnim metastazama, deleći ih na one do dijametra od 3 cm (N 1) i preko 3 cm (N2a). Širenje bolesti u regionalne limfonoduse signifikantno sma-

nošću ilijačnih žlezda manje od 10% u nekim studijama (24), dok je u drugim između 24% i 35% (25–27). Metastaze u drugim udaljenim organima i tkivima, često nazivane visceralnim metastazama, karakterisane su kao M1b.

Navedena pTNM klasifikacija i stadijumske grupe (uključujući i prognozu za petogodišnje preživljavanje) izložene su u tabeli 1.

Tabela 1

Aktuelna AJCC klasifikacija melanoma i očekivano preživljavanje bolesnika

Stadijum	Kriterijum klasifikacije			Petogodišnje preživljavanje
0	pTis	N0	M0	
IA	pT1	N0	M0	>95%
IB	pT2	N0	M0	>85%
IIA	pT3	N0	M0	>70%
IIB	pT4	N0	M0	50%
IIIA	svaki pT	N1	M0	<40%
IIIB	svaki pT	N2	M0	<30%
IVA	svaki pT	N2	M1a	<5–10%
IVB	svaki pT	svaki N	M1b	<5%

Prema Eggermontu (42)

njuje desetogodišnje preživljavanje i povećava rizik da dođe do udaljenog metastaziranja u poređenju sa bolešću lokalizovanom u koži. Desetogodišnje preživljavanje bolesnika sa klinički evidentnim metastatskim nodusima je oko 12%, bolesnika sa okultnim metastazama nađenim pri elektivnoj limfonododisekciji (ELND) je oko 48%, a kod bolesnika bez pozitivnih limfonodusa je 65% (23). Usputne (*in transit*) metastaze podrazumevaju kožne i potkožne metastaze udaljene više od 2 cm od ivice primarne lezije, ali ne preko granice regionalnog basena nodusa. Kodirane su kao N2b u navedenoj klasifikaciji. Prema klasifikaciji Nx označava nemogućnost procene regionalnih limfonodusa, N0 da nema regionalnih metastaza u limfnim žlezdama, N1 da postoje metastatske limfne žlezde veličine do 3 cm (jedna ili više), N2 označava postojanje jedne ili više metastatskih limfnih žlezda veličine preko 3 cm (N2a) ili jedne ili više usputnih (*in transit*) metastaza (N2b) ili istovremeno postojanje i metastaza u regionalnim limfnim žlezdama većih od 3 cm i usputnih metastaza, kada se označava kao N2c.

Udaljene metastaze (M)

Melanom ima potencijal za metastaziranje u bilo koji deo tela. Najčešće metastazira u kožu, potkožje, udaljene limfne žlezde, jetru, kosti, pluća, mozak i visceralne organe. Sa Mx označena je nemogućnost procene postojanja udaljenih metastaza, a sa M0 da ovih metastaza nema. Metastaze u koži, potkožnom tkivu ili limfnim žlezdama izvan regionalnog limfnog basena kategorisane su kao M1a. Ilijačni limfonodusi se, takođe, smatraju udaljenim metastazama i svrstani su u ovu grupu (M1a). Razlog za ovakav pristup leži u činjenici da je uprkos terapijskoj limfadenektomiji petogodišnje preživljavanje bolesnika sa patološkom zahvaće-

Prema ovom klasifikacionom sistemu prvi i drugi stadijum podrazumevaju lokalizovanu bolest, u treći stadijum su uključene regionalne limfonodalne metastaze, a četvrti označava udaljenu metastatsku bolest.

Kritike aktuelne AJCC klasifikacije

Podaci iz mnogih studija podržavaju mišljenja da navedeni sistem za određivanje stadijuma treba modifikovati. Najkontroverzniji delovi koji su razmatrani su:

- relevantnost nivoa invazije u poređenju sa debljinom,
- optimalni nivoi debljine tumora,
- prognostička važnost ulceracije,
- da li satelite treba grupisati sa *in transit* metastazama,
- da li broj pozitivnih nodusa treba da zameni veličinu nodusne mase u stadijumskom sistemu,
- uključivanje limfnih okultnih, odn. mikrometastaza u klasifikaciju,
- prognostička signifikantnost udaljenih metastaza.

Posle serije multidisciplinarnih sastanaka istraživača melanoma već 1997. god. je objavljen članak sa kritikom aktuelnog stadijumskog sistema i predložen nov kriterijum klasifikovanja (28). Marta 1999. god. na sastanku Komiteta za stadijume melanoma AJCC, na kome su učestvovali predstavnici trinaest centara koji se bave melanomom sa raznih kontinenata, razmatrana su klinička iskustva praćenja i lečenja preko 40 000 bolesnika. Izvršnom Komitetu AJCC predložen je novi stadijumski sistem. Principi ovog sistema prihvaćeni su juna 1999. god. (29). Komitet za stadijume melanoma AJCC je 2000. god. objavio predlog revizije TNM sistema i kriterijuma za grupisanje u stadijume. Čla-

novi Komiteta su 2001. god. prezentirali analizu prognostičkih faktora validnih za novu klasifikaciju (30) i finalnu verziju stadijuskog sistema (31). Na sastanku Američkog udruženja za kliničku onkologiju (American Society of Clinical Oncology, ASCO) održanom od 18. do 22. maja 2002. god. u Orlando (Florida, SAD) predstavljeno je šesto izdanje Priručnika za određivanje stadijuma raka (AJCC Cancer Staging Manual) sa novim Klasifikacionim sistemom za melanom kože, koji će biti u upotrebi od 1. januara 2003. god. Klasifikacioni sistem je usaglašen između Američkog (AJCC) i Međunarodnog (UICC) udruženja za rak (32).

Novi AJCC sistem klasifikacije melanoma

T klasifikacija

U skoro svim analizama kod bolesnika sa lokalizovanim bolešću (stadijumi I i II) najznačajniji prognostički faktori su debljina melanoma i ulceracija (29–32). Oni su mnogo relevantniji pokazatelji od drugih mikroskopskih kriterijuma (nivoa invazije, tipa rasta, tumor infiltrujućih limfocita i mitotskog indeksa). Zbog toga su samo oni uključeni u novu klasifikaciju. Debljina melanoma je kontinuirana varijabla, koja nema prirodnih prekida. Nađeno je da postoji skoro linearni odnos između debljine tumora i preživljavanja bolesnika, do debljine od 6 mm i da je stratifikacija tumorske debljine na 1 mm, 2 mm i 4 mm najpovoljnija (17, 29–32). Zbog toga je prihvaćeno da se ovim nivoima zamene nivoi iz aktuelne klasifikacije, utoliko pre što je i merenje sa zaokruženim milimetrima prikladnije od do sada arbitrarno prihvaćenog na 0,01 mm (28). Ulceracija se definiše kao odsustvo intaktnog epiderma na površini primarnog tumora. Ona je druga najvažnija prognostička varijabla. Njena signifikantnost je nezavisna od tumorske debljine (3, 29). Postojanje ulceracije ukazuje na agresivni tip tumora. Njeno postojanje značajno pogoršava prognozu i povećava rizik od metastatske bolesti u poređenju sa neulcerativnim melanomima iste debljine. Zbog toga je korišćenje ulceracije uvedeno kao drugi kriterijum T klasifikacije. Ostali nezavisni prognostički faktori (pol, starost, lokalizacija, drugi mikroskopski pokazatelji) nisu uključeni u klasifikaciju. Prisustvo kliničkih ili mikroskopskih satelita oko primarnog melanoma predstavlja biološki ekvivalent *in transit* metastaza. Definicija satelita i njihova granica na 2 cm od primarnog tumora je arbitrarna i bez onkološke osnove. Sateliti se, kao i *in transit* metastaze smatraju intralimfatskim metastazama i zajedno sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima svrstavaju u N klasifikaciju (29–32).

N klasifikacija

U studijama koje analiziraju prognozu kod obolelih broj ili procenat metastatskih limfonodusa je vrlo značajan predskazatelj ishoda (22, 25, 28, 30–34). Preživljavanje korelira sa brojem metastatskih limfonodusa, kako mikroskopskih (klinički neuočljivih), tako i makroskopskih. Bolesnici sa jednom metastatskom limfnom žlezdom imaju bolju prognozu od onih sa bilo kojom kombinacijom dve ili više me-

tastatskih limfnih žlezda. Najprikladniji model za prognozu kod bolesnika sa metastatskim limfnim žlezdama je grupisanje: N1 (jedna žlezda), N2 (dve do tri žlezde), N3 (četiri ili više žlezda). Drugi kriterijum za N klasifikaciju je postojanje mikroskopskih ili makroskopskih metastaza. Sa sve širim primenom intraoperativnog obeležavanja limfnih čvorova, radiolimfoscintigrafije i selektivne limfadenektomije, bazirane na biopsiji tzv. sentinel limfonodusa, identifikovan je znatan broj bolesnika sa klinički neuočljivom zahvaćenošću regionalnih limfnih žlezda (22, 35–37). Budući da kliničke studije pokazuju da bolesnici sa mikroskopskom zahvaćenošću limfnih žlezda imaju mnogo bolju prognozu od onih kod kojih je izvršena terapijska limfadenektomija klinički evidentnih metastatskih limfonodusa (38, 39), Komitet za stadijume je ovu podelu uneo u klasifikaciju. Prisustvo kliničkih ili mikroskopskih satelita oko primarnog melanoma, kao i *in transit* metastaza između primarnih melanoma i regionalnih limfonodusa predstavlja metastaziranje u limfne čvorove i označava veoma lošu prognozu (23). Kako ne postoji bitna razlika u preživljavanju bolesnika sa ova dva arbitrarno odeljena patološka entiteta, zajedno su klasifikovani kao N2c, čak i u odsustvu regionalnih limfnih metastaza. Njihova prognoza je ekvivalentna prognozi kod bolesnika sa multiplim limfonodusnim metastazama. Kombinacija ova tri entiteta dodatno pogoršava prognozu tako da je posebno označena kao N3.

M klasifikacija

Za razliku od aktuelne klasifikacije koja metastaze deli na one u mekim tkivima – M1a (koža, potkožje, udaljene limfne žlezde) i u ostalim udaljenim mestima – M1b, novi klasifikacioni sistem uzima u obzir mesto metastaze i povišen nivo serumske laktat dehidrogenaze (LDH) kao loš predskazatelj preživljavanja. Na osnovu kliničkih studija metastaze u koži, potkožju i udaljenim limfnim žlezdama imaju bolju prognozu od drugih udaljenih metastatskih mesta i označavaju se sa M1, plućne metastaze imaju intermedijarnu prognozu (M2), a u ostalim visceralnim organima najlošiju prognozu (M3). Za bolesnike sa više metastaza na različitim mestima prognoza se vezuje za mesto najlošije prognoze, tako da aktuelan broj metastatskih mesta nije uključen u klasifikaciju. Iako je retkost da se u klasifikacioni sistem solidnih tumora kao prognostički faktori uključuju pokazatelji iz seruma, serumska laktatna dehidrogenaza je navedena u M klasifikaciji kao jedan od najprediktivnijih faktora lošeg ishoda. Povišene vrednosti LDH kod visceralnih metastaza (M3) označavaju znatno lošiju prognozu (40). Drugi značajni prognostički faktori koje treba imati u vidu pri izboru modaliteta lečenja, a koji nisu ušli u klasifikacioni sistem, su opšte stanje bolesnika, period remisije i prethodni stadijum bolesti.

Klinički i patološki stadijumi

Informacije dobijene sentinel limfadenektomijom ili elektivnom limfonododisekcijom iskorišćene su za klasifikaciju kliničkih i patoloških stadijuma. Klinički stadijum se

određuje nakon kompletne ekscizije primarnog melanoma (uključujući i mikrostadijum) i kliničke procene regionalnih limfonodusa, a za određivanje patološkog stadijuma koriste se informacije dobijene mikroskopskim ispitivanjem primarnog melanoma i patohistološkom evaluacijom statusa

limfnih žlezda posle selektivne ili kompletne (elektivne ili terapijske) limfadenektomije. Izuzetak su patološki stadijumi 0 i IA, gde nije potrebna histološka evaluacija limfonodusa. Predložena TNM klasifikacija i stadijumi bolesti (klinički i patološki) (29, 31, 32) izloženi su u tabelama 2 i 3:

Tabela 2

TNM klasifikacija melanoma

T klasifikacija		
T1a	< ili = 1,0 mm	a. bez ulceracije
T1b		b. sa ulceracijom ili nivo IV ili V
T2a	1,01–2,0 mm	a. bez ulceracije
T2b		b. sa ulceracijom
T3a	2,01–4,0 mm	a. bez ulceracije
T3b		b. sa ulceracijom
T4a	> 4,0 mm	a. bez ulceracije
T4b		b. sa ulceracijom
N klasifikacija		
N1a	jedna limfna žlezda	a. mikrometastaze
N1b		b. makrometastaze
N2a	2-3 limfne žlezde	a. mikrometastaze
N2b		b. makrometastaze
N2c		c. <i>in transit</i> /satelit(i)
		bez metastatskih limf. žl
N3	4 ili više metast. limf. žl, paket limfonodusa, kombinacije <i>in transit</i> /sateliti ili ulcerisani melanom i metastatski limfonodus(i)	
M klasifikacija		
M1	udaljene metastaze u koži, potkožju ili limfnim žlezdama	normalan LDH
M2	plućne metastaze	normalan LDH
M3	sve druge visceralne ili svaka udaljena metastaza	normalan LDH povišen LDH

Prema: Balch CM, et al. (31)

Tabela 3

Klinički i patološki stadijumi melanoma

Klinički stadijumi*				Patološki stadijumi†			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0	IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0	IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1b	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
IIIB	T1-4a	N2b	M0	IIIB	T1-4a	N1b	M0
				IIIB	T1-4a	N2a	M0
IIC	svaki T	N2c	M0	IIC	svaki T	N2b, N2c	M0
IIC	svaki T	N3	M0	IIC	svaki T	N3	M0
IV	svaki T	svaki N	svaki M	IV	svaki T	svaki N	svaki M

Prema: Balch CM, et al. (31)

*Klinički stadijum uključuje mikrostadijum primarnog melanoma i kliničku ili radiološku evaluaciju metastaza. Određuje se posle kompletne ekscizije primarnog melanoma i kliničke dijagnostike regionalnih i udaljenih metastaza.

†Patološki stadijum uključuje mikrostadijum primarnog melanoma i patohistološku dijagnozu regionalnih limfonodusa posle elektivne ili selektivne limfadenektomije, osim za patološki stadijum 0 ili IA koji ne iziskuju patološku evaluaciju limfonodusa.

Zaključak

Često hirovite i još uvek nedovoljno rasvetljene biološke karakteristike melanoma čine formiranje sistema stadijuma bolesti naročito teškim. Odatle i postojanje do sada relativno velikog broja klasifikacionih sistema i njihovih modifikacija. Modifikacija AJCC klasifikacije iz 1997. god. je bazirana na relativno dobro utvrđenim prognostičkim faktorima. Međutim, identifikacija pouzdanih faktora i novih terapijskih i dijagnostičkih pristupa (3, 29, 41) nametnula je potrebu za revizijom ovog sistema.

Velike izmene uključene u novi sistem klasifikacije su:

1. u T klasifikaciji koriste se debljina tumora i ulceracija, ali ne i nivo invazije (osim za T1 melanom);
2. u N kategorizaciju uveden je broj metastatskih limfnodusa, a ne njihova veličina. Razdvojene su klinički neučljive (mikroskopske, okultne) od klinički očitih (makroskopskih) nodusnih metastaza;

3. u M kategorizaciji koristi se mesto udaljenih metastaza i povišena vrednost serumske laktatne dehidrogenaze;

4. dodatna podela bolesnika I, II i III stadijuma prema tome da li je primarni tumor ulcerisan;

5. svrstavanje satelitskih i *in transit* metastaza u zajednički stadijumski entitet i njihovo grupisanje u III stadijum bolesti i

6. nova konvencija u definisanju kliničkih i patoloških stadijuma na osnovu informacija dobijenih intraoperativnim obeležavanjem limfnih čvorova i biopsijom sentinel čvorova. Ukoliko su regionalni čvorovi ispitivani kliničkim i/ili radiološkim postupcima, može se govoriti samo o kliničkom stadijumu bolesti. Za određivanje patološkog stadijuma neophodna je histološka evaluacija limfnih žlezda dobijenih bilo selektivnom, bilo elektivnom limfadenektomijom.

L I T E R A T U R A

1. *Ernstoff MS*. Melanoma. Screening and education. Clin Plast Surg 2000; 27(3): 317–22.
2. *Garrison M, Nathanson L*. Prognosis and staging in melanoma. Semin Oncol 1996; 23(6): 725–33.
3. *Gershenwald JE, Fischer D, Buzaid AC*. Clinical Classification and Staging. Clin Plast Surg 2000; 27(3): 361–76.
4. *Ackerman LV, del Regato JA*. Cancer: diagnosis, treatment and prognosis. St Louis: Mosby; 1947 p. 169–81.
5. *McNeer G, Das Gupta TK*. Prognosis in malignant melanoma. Surgery 1964; 56: 512–8.
6. *Smith J*. Histopathology and biological behavior of melanoma. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1976. p. 293.
7. *Petersen NC, Bodenham DC, Lloyd OC*. Malignant melanomas of the skin. Br J Plast Surg 1962; 15: 49–116.
8. *Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC*. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 1969; 29(3): 705–27.
9. *Breslow A*. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172(5): 902–8.
10. *Breslow A, Cascinelli N, van der Esch EP, Morabito A*. Stage I Melanoma of the limbs: assessment of prognosis by levels of invasion and maximum thickness. Tumori 1978; 64(3): 273–84.
11. *Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA*. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann Surg 1978; 188(6): 732–42.
12. *Balch CM, Ross MI*. Clinical management of cutaneous melanoma. In: *McKenna RJ, Murphy GP*, editors. Cancer surgery. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1994. p. 551–76.
13. *Beahrs OH, Henson DE, Hutter VP, Kennedy BJ*, editors. Manual for Staging of Cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1992. p. 143–8.
14. *Gershenwald JE, Buzaid AC, Ross MI*. Classification and staging of melanoma. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12(4): 737–65.
15. *American Joint Committee on Cancer*. Malignant melanoma of the Skin. In: *Fleming ID, Cooper JS, Henson DE*, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 163–70.
16. NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992; 268(10): 1314–9.
17. *Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ*. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. Cancer 1993; 71(11): 3737–43.
18. *Averbook BJ, Russo LJ, Mansour EG*. A long-term analysis of 620 patients with malignant melanoma at a major referral center. Surgery 1998; 124(4): 746–55.
19. *Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H*, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer 1995; 75(10): 2484–91.
20. *Buttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H*, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance

- of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995; 75(10): 2499–506.
21. *Balch CM, Soong SJ, Shaw HM.* An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: *Balch CM*, editor. *Cutaneous melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 165–87.
22. *Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH.* Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991; 214(4): 491–9.
23. *Koh HK, Sober AJ, Day CL Jr, Lew RA, Kopf AW, Lamar W*, et al. Prognosis of clinical stage I melanoma patients with positive elective regional node dissection. *J Clin Oncol* 1986; 4(8): 1238–44.
24. *Coit DG, Brennan MF.* Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989; 124(2): 162–6.
25. *Karakousis CP.* Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6): 473–82.
26. *Mann GB, Coit DG.* Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* 1999; 6(3): 263–71.
27. *Karakousis CP, Driscoll DL.* Positive deep nodes in the groin and survival in malignant melanoma. *Am J Surg* 1996; 171(4): 421–2.
28. *Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, Soong S, McCarthy WH, Tinoco L*, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1039–51.
29. *Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID*, et al. A New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88(6): 1484–91.
30. *Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N*, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3622–34.
31. *Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG*, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3635–48.
32. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York: Springer - Verlag Inc.; 2002.
33. *Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, Tu ZN, Lee JJ, Legha SS*, et al. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13(9): 2361–8.
34. *Drepper H, Bies B, Hofherr B, Hundeiker M, Lippold A, Otto F*, et al. The prognosis of patients with stage III melanoma. Prospective long-term study of 286 patients of the Fachklinik Horneheide. *Cancer* 1993; 71(4): 1239–46.
35. *White WL, Loggie BW.* Sentinel lymphadenectomy in the management of primary cutaneous melanoma. An update. *Dermatol Clin* 1999; 17(3): 645–55.
36. *Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morrelli R, Landi C, Fiscelli O*, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 14(1): 35–45.
37. *Dubois RW, Swetter SM, Atkins M, McMasters K, Halbert R, Miller SJ*, et al. Developing indications for the use of sentinel lymph node biopsy and adjuvant high-dose interferon alfa-2b in melanoma. *Arch Dermatol* 2001; 137(9): 1217–24.
38. *Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F.* Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet* 1998; 351(9105): 793–6.
39. *Hochwald SN, Coit DG.* Role of elective lymph node dissection in melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(4): 276–82.
40. *Deichmann M, Benner A, Bock M, Jackel A, Uhl K, Waldmann V*, et al. S-100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1891–6.
41. *Olson JA Jr, Jaques DP, Coit DG, Hwu WJ.* Staging work-up and post-treatment surveillance of patients with melanoma. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 377–90.
42. *Eggermont AMM.* Clinical management of malignant melanoma. London: Colwood House Medical Publications; 1999.
- Rad je primljen 17. V 2002.