

Czerniaki

Piotr Ł. Rutkowski, Tomasz Świtaj, Katarzyna Kozak, Witold Owczarek

Epidemiologia i etiologia

Czerniaki są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko, szacowana liczba zachorowań rocznie w naszym kraju wynosi obecnie około 4000 (częściej u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 2,3/100 tys. u mężczyzn i 1,5/100 tys. u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 700 i 630 zgonom z powodu czerniaka. Najczęściej czerniaki są zlokalizowane na skórze, mogą występować również w postaci przerzutów (np. węzłowych) z nieznanego ogniska pierwotnego (co również zalicza się do czerniaków skóry), na błonach śluzowych (głównie w obrębie odbytu, sromu i prącia) oraz w gałce ocznej.

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych, FAMS – familial atypical mole syndrome).

Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I – biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II – biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną możliwość wyleczenia czerniaka skóry.

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych. Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 70–95% oraz 30–70% i obecnie 10–30% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

Diagnostyka

Objawy kliniczne

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. 37.7). Najbardziej znany jest amerykański system kliniczny ABCD(E), używany obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż pozwala na identyfikację jedynie części czerniaków, w tym głównie czerniaków szerzących się powierzchownie, i w znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Jednak nie może on służyć jako narzędzie diagnostyczne (przesiewowe) w praktyce klinicznej. System kliniczny ABCD(E) nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków (w tym szczególnie czerniaków wczesnych o średnicy < 5 mm, czerniaków guzkowych zazwyczaj bez cechy heterogenności barw i nieregularności brzegu oraz czerniaków bezbarwnikowych i zmian w obrębie skóry owłosionej głowy).

Tabela 37.7. System ABCD(E) pozwalający na wstępną identyfikację części czerniaków na podstawie badania klinicznego bez użycia dodatkowych metod diagnostycznych

System ABCD	
A	(asymmetry) – asymetria (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanych mianem wysp)
B	(borders) – brzegi nierówne i postrzępione
C	(color) – kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz, często, z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)
D	(diameter) – średnica > 5 mm lub (dynamics) dynamika zmian morfologicznych w guzie
E	(elevation lub evolution) – uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Cienkie czerniaki (grubość ≤ 1 mm według Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy, ewolucja zmiany (extension lub evolution)

Cienkie czerniaki (< 1 mm grubości według Breslowa) są przeważnie wykrywane w czasie badania lekarskiego, natomiast bardzo rzadko przez chorego lub członków rodziny.

Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry (tzn. informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze lub wystąpieniu nowych znamion) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (np. oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie czerniaków w rodzinie). Należy podkreślić, że w ponad 60% przypadków czerniaków rozpoznanych w czasie badania lekarskiego pacjent nie podaje w wywiadzie jakichkolwiek danych, które mogą być pomocne w ustaleniu rozpoznania.

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie skóry, które powinno być przeprowadzane przez każdego lekarza podczas wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Zasadą badania jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu z uwzględnieniem okolic trudno dostępnych (głowa, stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu).

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce, jest dermoskopia (dermatoskopia). Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostsza technika dermoskopowa (tzw. trzypunktowa skala dermoskopowa) opiera się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia 2 z 3 następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-biały welon. Czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2%. W przypadku zespołu znamion atypowych przydatną praktyką może być gromadzenie dokumentacji fotograficznej zmian lub całej powierzchni skóry (total body photography) i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania. Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego czerniaka skóry należy wdrożyć leczenie zgodnie z oceną stopnia zaawansowania (patrz poniżej).

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w projekcji tyłno-przedniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bez objawów nie ma potrzeby wykonywania innych badań dodatkowych, co dotyczy przede wszystkim tomografii komputerowej (TK) i pozytonowej tomografii emisyj-

nej (PET). Wykonanie badania TK lub PET obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych) lub izolowanych przerzutów w narządach odległych. W przypadku klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania TK lub rezonansu magnetycznego (MRI) miednicy i jamy brzusznej.

U chorych z przerzutami czerniaka w węzłach chłonnych lub skórze z nieznanego ogniska pierwotnego obowiązuje staranne poszukiwanie ewentualnej zmiany pierwotnej (zwłaszcza na skórze owłosionej głowy, błonach śluzowych) oraz zebranie starannego wywiadu (np. w kierunku zmian poddanych w przeszłości ablacyjnym metodom z zakresu medycyny kosmetycznej).

Różnicowanie

Stany, które należy uwzględniać podczas różnicowania wczesnego i zaawansowanego miejscowo czerniaka skóry, przedstawiono w tabeli 37.8.

Tabela 37.8. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/melanocytarne (<i>naevus pigmentosus</i>), w tym znamię łączące (<i>naevus melanocyticus junctionalis, marginalis</i>), znamię złożone (<i>naevus melanocyticus compositus</i>) • Znamię błękitne (<i>naevus coeruleus</i>) • Plama soczewicowata (<i>lentigo simplex</i>) • Rogowacenie słoneczne barwnikowe • Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) • Znamię Spitz • Tatuż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica</i>) • Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (<i>carcinoma basocellulare pigmentosum</i>) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynaczynienie żyłne • Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>granuloma pyogenicum, teleangiectaticum</i>) • Barwnikowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębczak • Inne guzy przydatkowe, zwłaszcza barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwaki podpaznokciowy lub podrogowy

Rozpoznanie histopatologiczne – biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

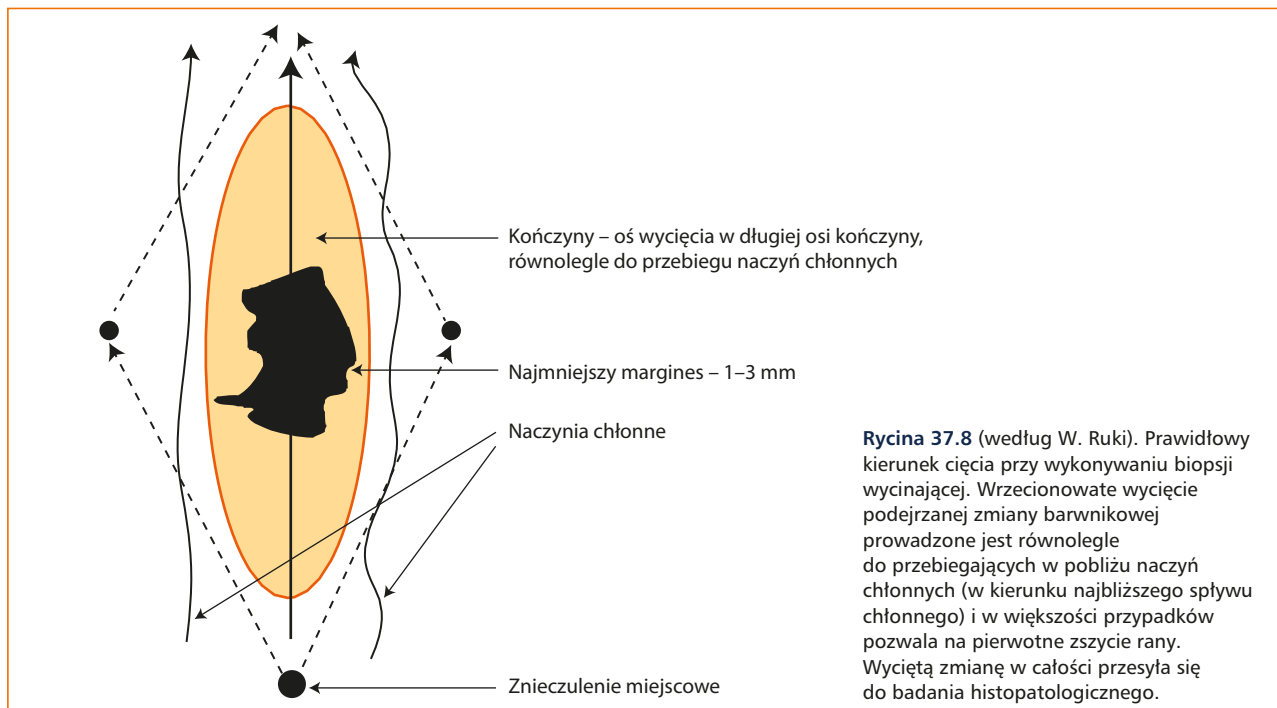
Biopsja wycinająca zmiany skóry podejrzanej klinicznie o czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą planowaniu dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie). Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzane o czerniaka skóry.

Badanie patomorfologiczne materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej składa się z badania makro- i mikroskopowego z określeniem cech obowiązkowo i warunkowo badanych i zawartych w raporcie histopatologicznym (http://www.pol-pat.pl/pliki/files/standardy_pdf/1.2_czerniak.pdf):

1. Badanie makroskopowe:
 - a) wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą (3 wymiary)
 - b) wielkość zmiany (2 wymiary);
 - c) zabarwienie (jednolite, niejednolite);
 - d) brzeg zmiany (regularny, nieregularny);
 - e) guzek (obecny, nieobecny);
 - f) margines (boczny, w głębi).
2. Badanie mikroskopowe.
Cechy mikroskopowe oceniane obowiązkowo:

- a) grubość nacieku według Breslowa w milimetrach, mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów;
- b) obecność lub brak owrzodzenia obejmującego całą grubość pokrywającego guz naskórka oraz określenie jego rozległości na podstawie średnicy lub odsetka zajętej powierzchni guza;
- c) liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. hot spot);
- d) fazy wzrostu (horyzontalna [radialna] — śródna-skórkowa, *in situ* z mikroinwazją oraz strzałkowa [wertykalna], zawsze inwazyjna skórna);
- e) obecność lub brak mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów średnicy powyżej 0,05 mm w odległości powyżej 0,3 mm i do 2 cm od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka – cecha N);
- f) stopień zaawansowania pT.

Biopsja wycinająca jest prostym zabiegiem chirurgicznym i często możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzanej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym z marginesem bocznym 1–2 mm niezmienionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchwną warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina



Rycina 37.8 (według W. Ruki). Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzanej zmiany barwnikowej prowadzone jest równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych (w kierunku najbliższego splotu chłonnego) i w większości przypadków pozwala na pierwotne zszycie rany. Wyciętą zmianę w całości przesyła się do badania histopatologicznego.

się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcia skórne powinny być zgodne z długą osią ciała (ryc. 37.8), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cięcie zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie powinno się wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji kończynowej), które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

Wyniki aspiracyjnej biopsji cienko- lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (shave biopsy) nie dostarczają wiarygodnych informacji o zmianie pierwotnej czerniaka, zgodnie z wymogami systemu American Joint Cancer Committee/Union Internationale contre le Cancer (AJCC/UICC). Metody te nie powinny być stosowane.

W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą odciskową („imprint cytology”; przyciśnięcie szkiełka podstawowego do powierzchni guza i przesłanie tak pobranego materiału do badania cytologicznego).

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków są związane ze specyficznymi mutacjami (np. w genie *KIT* – czerniaki pod paznokciowe lub błon śluzowych). U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym (a także może być uzasadnione w sytuacji dużego ryzyka nawrotu choroby – stopień IIIB, IIIC i IIID) i opcjonalnie *KIT* oraz *NRAS*. Nie ma konieczności dodatkowego pobierania materiału w celu weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych z ognisk przerzutowych. Badania genetyczne należy wykonywać w ośrodkach poddawanych kontroli jakości. Nie zaleca się wykonywania badań obecności mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów.

Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku według Breslowa $\geq 0,8$ mm;
- z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku;
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej

z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych (SLN – sentinel lymph node) należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dostępne dane nie wskazują na negatywny wpływ na rokowanie wykonywania biopsji węzła wartowniczego po upływie 6 tygodni od wycięcia ogniska pierwotnego. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Biopsja węzła wartowniczego jest podstawową diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” ze względu na niewielką częstość wczesnych i późnych powikłań pooperacyjnych.

Wszystkie znalezione węzły chłonne powinny być podane badaniu patomorfologicznemu. Z węzłów zawierających depozyty przerzutowe widoczne makroskopowo wystarczające jest pobranie jednego wycinka, a w pozostałych przypadkach, jeśli jest to możliwe, należy wykonać seryjne skrawki węzła co 2–4 mm. Raport patologiczny opisujący ten materiał powinien zawierać liczbę znalezionych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zawierających przerzuty, wielkość i lokalizację największego ogniska przerzutowego, obecność (lub brak) szerzenia się poza torebkę węzła oraz zajęcie naczyń. Badanie immunohistochemiczne z wykorzystaniem swoistych markerów (np. HMB45, Melan-A) może uwidaczniać obecność drobnych skupień komórek nowotworu.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial1 (MSLT-1) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów. W badaniu MSLT-1 nie wykazano poprawy przeżyć do wystąpienia nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych w porównaniu z grupą poddaną obserwacji. Jednakże w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych przeżycia 10-letnie były znacznie lepsze wśród chorych, którzy zostali poddani natychmiastowej limfadenektomii w przypadku stwierdzonego przerzutu do węzła wartowniczego w porównaniu z chorymi poddanymi takiemu leczeniu później, z powodu wykrycia klinicznie jawnych przerzutów (62,1% vs 41,5%; $p = 0,006$). Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych można rozważyć radykalną limfadenektomię (tzw. CLND – completion lymph node dissection), gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne nie wartownicze; NSLN – nonsentinel lymph node) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u 20–30% chorych (szczególnie przy

Tabela 37.9. Wyniki badań porównujących CLND z obserwacją po dodatniej biopsji węzła wartowniczego

Badanie (autor)	Liczba chorych	Mediana czasu obserwacji	Przeżycia/nawroty
Leiter i wsp. DeCOG-SLT	483	34 miesiące	Obserwacja vs CLND: OS HR 1,02 p = 0,95, 10-letnie 62,6% vs 61,9%; RFS HR 0,959 DMFS 1,19 10-letnie 55,8% vs 55,5%
Faries i wsp. MSLT-II	1755	43 miesiące	Obserwacja vs CLND: MSS HR 1,08 p = 0,42; DMFS HR 1,1; DFS CLND 68% vs obserwacja 63%

wielkości mikroprzerzutu powyżej 1 mm), lub zastosować ścisłą obserwację z użyciem ultrasonografii sływu chłonnego co 4–6 miesięcy. Wyniki 2 opublikowanych badań z losowym doбором chorych nie wykazały poprawy przeżyć przy wykonywaniu CLND po dodatniej biopsji węzła wartowniczego, choć poprawiały one kontrolę w sływie chłonnym, jednocześnie potwierdzono w tych badaniach podstawową rolę prognostyczną biopsji węzła wartowniczego. Podsumowanie wyników badań przedstawiono w tabeli 37.9. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające brak korzyści z wykonywania uzupełniającej limfadenektomii u części chorych (submikroprzerzuty w węzle wartowniczym o średnicy < 0,1 mm lub w położeniu podtorebkowym o średnicy do 0,4 mm) bez jednocześnie negatywnego wpływu na nawroty czerniaka. Jak wynika z przytoczonego poniżej zestawienia (tab. 37.10), czynni-

kami wpływającymi na obecność przerzutów w pozawartowniczych węzła chłonnym (NSLN) – oprócz cech zmiany pierwotnej – są wielkości i/lub położenia przerzutu w SLN. Van Akkooi i wsp. opracowali tzw. kryteria rotterdamkie, oceniające maksymalny rozmiar największego przerzutu do SLN. Ich prace wykazują, że wielkość submikroprzerzutu w SLN do 0,1 mm (a także w mniejszym stopniu jego mikroanatomiczna lokalizacja podtorebkowa w SLN) wiąże się z rokowaniem chorych zbliżonym do rokowania chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów oraz możliwością przerzutów w węzłach innych niż SLN na poziomie nieprzekraczającym 5%. U chorych z przerzutami do SLN o wielkości < 0,1 mm, 0,1–1 mm i > 1 mm 5-letnie przeżycia wynosiły odpowiednio 93%, 71% i 57% (ryc. 37.9), a przerzuty do węzłów pozawartowniczych występowały odpowiednio u 3%, 21% i 32% chorych.

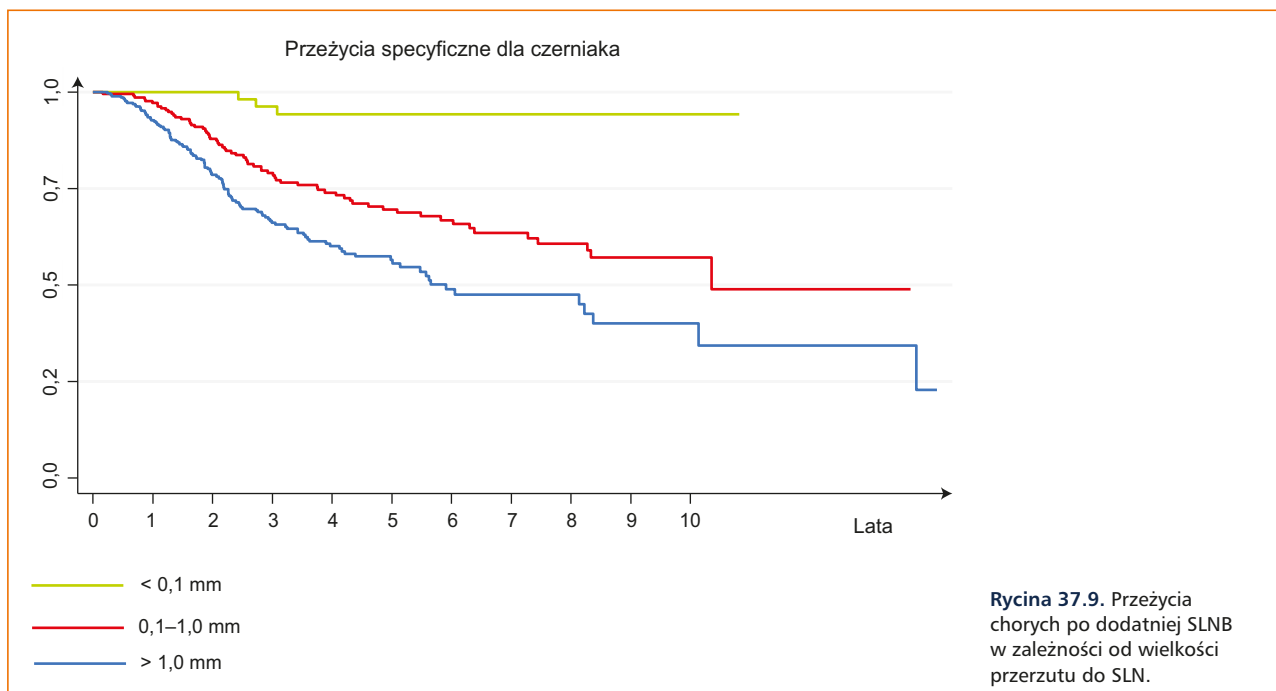


Tabela 37.10. Czynniki odpowiedzialne za występowanie przerzutów czerniaka do NSLN

Autor (piśmiennictwo)	Rok	Liczba NSLN	Odsetek NSLN	Czynniki wpływające na NSLN ⁺
Heddad	1999	7	6	Grubość zmiany pierwotnej według Breslowa
Starz	2000	11	17	Wielkość przerzutu, położenie przerzutu względem torebki węzła
McMasters	2002	45	16	Nie znaleziono czynników
Reeves	2003	16	16	Owrzodzenie zmiany pierwotnej, wielkość przerzutu do SLN (≤ 2 mm i > 2 mm)
Salti	2003	13	19	Liczba SLN ⁺
Nowecki	2003	39	26,9	Liczba SLN ⁺
Scolyer	2004	24		Wielkość przerzutu, położenie przerzutu
Lee	2004	46		Grubość zmiany pierwotnej według Breslowa, wielkość przerzutu
Dewar	2004	24	16,4	Mikroanatomiczne położenie przerzutu (podtorebkowe, złożone, śródmiąższowe, wieloogniskowe i rozległe)
Cochran	2004	19		Wielkość przerzutu (odsetek powierzchni węzła), położenie przerzutu
Sabel	2005	94		Płeć, grubość zmiany pierwotnej według Breslowa, naciek pozatorebkowy, > 3 SLN ⁺
Vuylstেকে	2005	19	27	Wielkość przerzutu
Roka	2005	14	21	Wielkość przerzutu ($\leq 0,2$ mm, $> 0,2$ mm), owrzodzenie
Andtbacka	2006	48	16	Grubość zmiany pierwotnej według Breslowa, wielkość przerzutu
Cascinelli	2006	33	18,7	Wielkość i położenie przerzutu
Debarbieux	2006	22	22	Wielkość przerzutu
van Akkooi	2006	15	20	Wielkość przerzutu ($< 0,1$ mm – submikroprzerzuty; $0,1-1,0$ mm; $> 1,0$ mm), liczba SLN ⁺
Nowecki	2007	70	30	Grubość zmiany pierwotnej według Breslowa, owrzodzenie, stopień nacieku według Clarka, wielkość przerzutu, liczba SLN ⁺
Govindarajan	2007	20	15,8	Wielkość przerzutu ($\leq 0,2$ mm; $0,2-2,0$ mm; $> 2,0$ mm)
Scheri	2007	6	12	Wielkość przerzutu ($\leq 0,2$ mm; $> 0,2$ mm), grubość zmiany pierwotnej według Breslowa, owrzodzenie
Gershenwald	2008	48	14	Wielkość i powierzchnia przerzutu
Frankel	2008	29	28	Powierzchnia zajętego przerzutem węzła wartowniczego, naciek pozatorebkowy, liczba SLN ⁺ , naciekanie naczyń, grubość zmiany pierwotnej według Breslowa
van Akkooi	2008	388	25	Wielkość przerzutu ($< 0,1$ mm – submikroprzerzuty; $0,1-1,0$ mm; $> 1,0$ mm), lokalizacja przerzutu w SLN

SLN⁺ – dodatnia biopsja węzłów wartowniczych.

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Identyfikacja klinicznych i patomorfologicznych cech rokowniczych ma na celu zrozumienie biologii nowotworu oraz ułatwienie zaplanowania właściwego leczenia dla danego chorego z uwzględnieniem ryzyka nawrotu choroby i prawdopodobieństwa przeżycia po leczeniu.

Czynniki rokownicze

Pierwotne ognisko czerniaka

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów są grubość (według Breslowa) i obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. Obecnie stwierdzono również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby oraz mikrosatelitozy jako składnika cechy N. Czynniki te znalazły zastosowanie w definiowaniu systemu TNM wersja 8 (tab. 37.11).

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie u chorych na czerniaki skóry. W przypadku obecności przerzutów najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów

chłonnych. Istotnym czynnikiem jest rodzaj przerzutu – lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonny – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż z makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonny). Dodatkowym czynnikiem o istotnym wpływie negatywnym na rokowanie chorych w grupie z przerzutami w węzłach chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego.

Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM pochodzi z rewizji przedstawionej w 2017 r. i został opracowany przez AJCC na podstawie analizy wieloczynnikowej danych ponad 60 tys. chorych (patrz tab. 37.11).

Tabela 37.11. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2017 r.

A. Kategorie systemu TNM

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
pTis (<i>in situ</i>)		
T1 T1a T1b	≤ 1,0 < 0,8 mm < 0,8 mm 0,8–1,0 mm	Bez owrzodzenia Z owrzodzeniem Z owrzodzeniem lub bez
T2 T2a T2b	> 1,0–2,00	Nieznane lub nieokreślone a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T3 T3a T3b	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T4 T4a T4b	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem

Cd. tabeli 37.11

Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu in-transit, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych***
Nx	Nie można ocenić stanu regionalnych węzłów chłonnych	Nie
N0	0	Nie
N1	Jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny lub obecność przerzutów in-transit, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych bez zajęcia węzłów chłonnych	
N1a	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego (mikroprzerzut*)	Nie
N1b	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzonego klinicznie (makroprzerzut**)	Nie
N1c	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2		
N2a	Mikroprzerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych	Nie
N2b	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie	Nie
N2c	Przerzut do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak
N3	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty in-transit/zmiany satelitarne, z jednoczesnymi przerzutami do minimum 2 węzłów chłonnych	
N3a	Mikroprzerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych	Nie
N3b	Przerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie, lub pakiet węzłowy	Nie
N3c	Przerzuty do 2 lub więcej węzłów chłonnych i/lub pakiet węzłowy	Tak
Cecha M	Umieszczenie przerzutów	Aktywność LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	
M1a M1a(0) M1a(1)	Skóra, tkanka podskórna lub pozaregionalne węzły chłonne	Prawidłowa Zwiększona
M1b M1b(0) M1b(1)	Płuca +/- lokalizacje M1a	Prawidłowa Zwiększona
M1c M1c(0) M1c(1)	Inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz +/- lokalizacje M1a lub M1b	Prawidłowa Zwiększona
M1d M1d(0) M1d(1)	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego +/- lokalizacje M1a, M1b lub M1c	Prawidłowa Zwiększona

* Mikroprzerzut w węźle chłonnym – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego;

** makroprzerzut w węźle chłonnym – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii;

*** mikro-/satelitoza — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; in-transit – przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki; LDH — dehydrogenaza mleczanowa.

Cd. tabeli 37.11

B. Kategorie stopni zaawansowania

Stopnie kliniczne*				Stopnie patologiczne**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a T1b	N0 N0	M0 M0
IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0		T2b T3a	N0 N0	M0 M0
IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0		T3b T4a	N0 N0	M0 M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III***	Każdy T	N1 N2 N3	M0				
				IIIA	T1a/b–T2a	N1a N2a	M0 M0
				IIIB	T0 T1a/b–T2a T2b/T3a	N1b/N1c N1b/c lub N2b N1a–N2b	M0 M0 M0
				IIIC	T0 T1a–T3a T3b/T4a T4b	N2b, N2c, N3b lub N3c N2c lub N3a/b/c Każdy N ≥ N1 N1a–N2c	M0 M0 M0 M0
				IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych;

** stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego splotu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego splotu);

*** w stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię w zakresie regionalnego spływu chłonnego. Limfadenektomię należy też rozważyć również po potwierdzeniu przerzutu w węzle wartowniczym. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się w szczególnych sytuacjach, a u chorych z czerniakiem w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

Leczenie chirurgiczne

Ognisko pierwotne

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej.

Opierając się na wynikach 6 wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych, odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek (tab. 37.12). Obecnie zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* – margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm – margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm – margines 2 cm (tab. 37.13).

Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≤ 2 mm należy usunąć bez powięzi powierzchniowej,

Tabela 37.12. Prospektywne badania kliniczne dotyczące szerokości marginesów chirurgicznych radykalnego wycięcia w pierwotnym ognisku czerniaków skóry

Badanie kliniczne	Liczba chorych	Grubość pierwotnego czerniaka (wg Breslowa) [mm]	Marginesy [cm]	Przeżycia całkowite (lata)	Wyniki (różnice statystyczne dla przeżyć całkowitych)
French Cooperative Group Trial	337	≤ 2	2 cm vs 5 cm	87% vs 86% (10-letnie)	NS
Swedish Melanoma Group Study	989	≤ 2	2 cm vs 5 cm	90% vs 93% (5-letnie)	NS
WHO Melanoma Group Trial No 10	612	≤ 2	1 cm vs 3 cm	87% vs 87% (10-letnie)	NS
Intergroup Melanoma Surgical Trial	486	1–4	2 cm vs 4 cm	80% vs 82% (6-letnie)	NS
UK Melanoma Study Group & BAPS*	900	≥ 2	1 cm vs 3 cm	Nie podano, ale generalnie podobne, gdyż iloraz hazardu dla zgonów był zbliżony w obu grupach (5-letni), raportowano lepsze melanoma-specific survival dla grupy z szerszym marginesem	NS
Swedish Melanoma Trial Group	936	> 2	2 cm vs 4 cm	Nie opublikowano ostatecznych wyników, ale wstępne rezultaty wskazują na brak różnic (5-letnie)	NS

NS — nieistotne statystycznie; *różnice w przeżyciach wolnych od nawrotu choroby.

Tabela 37.13. Podsumowanie zaleceń National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 1.2018, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO) dotyczących ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości według Breslowa

Grubość czerniaka (według Breslowa)	Zalecany margines kliniczny
<i>In situ</i>	0,5 cm
≤ 2,0 mm	1 cm
> 2,0 mm	2 cm

a dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie nie ma powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej należy wykonać amputację dalszego paliczka.

Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie – 15–70%). Prospektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych cech przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych. Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaki skóry wykonuje się tylko w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodjęrzanych klinicznie splotów chłonnych (mikrostopniowanie II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach – biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych.

Limfadenektomia terapeutyczna

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy oprzeć się na badaniu klinicznym, badaniach laboratoryjnych (w tym ocena LDH w surowicy), wykonać przynajmniej konwencjonalny RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. W przypadku podejrzenia przerzutów w narządach odległych należy kwalifikować chorych do dokładnych badań TK lub PET-TK (zwłaszcza miednicy przy podejrzeniu przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych lub zastanowych) i MRI. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów w mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- w splotwie pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z powięziami je otaczającymi: piętro dolne – węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe – węzły środkowe pachy, piętro górne – węzły żyły pachowej i podobojczykowej);
- w splotwie pachwinowym należy usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych (ewentualnie także wewnętrznych i wspólnych) oraz węzły chłonne dołu zastanowego (w przypadku przerzutów zdiagnozowanych w węzłach wartowniczych należy ograniczyć limfadenektomię jedynie do węzłów pachwinowych);
- w splotwie szyjnym można wykonać operację zmodyfikowaną spełniającą postulat maksymalnej doszczętności zabiegu, przy czym z reguły usuwa się struktury szyi zawierające węzły chłonne powierzchowne (przednie i tylne) oraz głębokie w jednym bloku, ograniczonym od tyłu powięzią głęboką szyi, od przodu mięśniem szerokim szyi.

Niekiedy istnieje konieczność wykonania limfadenektomii w obrębie dołu podkolanowego lub łokciowego.

Wznowa miejscowa i przerzuty in-transit

Terminy „satelitoza” (mikro- i makroskopowa), „wznowa miejscowa” oraz „przerzuty in-transit” stanowią pewną ciągłość i przedstawiają różne obrazy tego samego zjawiska patologicznego. Z reguły stan określany mianem wznowy miejscowej (często nawet po bardzo szerokim wycięciu ogniska pierwotnego) reprezentuje rozprzestrzenianie się czerniaków drogą otaczających naczyń chłonnych (mikrosatelity stają się makrosatelitami), a następnie mogą przechodzić w przerzuty in-transit. Z tego względu w większości opracowań wymienione postacie nawrotu czerniaka skóry analizowane są razem i wykazują podobne rokowanie (10-letnie przeżycie – 20–30%). Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów in-transit jest leczenie chirurgiczne. Powinno ono być zindywidualizowane i uwzględniać liczbę zmian, wielkość, lokalizację i przebieg kliniczny. W przypadku przerzutów in-transit postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). W przypadku pojedynczych zmian nawrotowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu in-transit czerniaków skóry. W przypadkach

mnoгих/nieresekcyjnych należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepwek T-VEC, PV-10 lub interleukina 2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (ECT). W przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP – hyperthermic isolated limb perfusion), najczęściej z melfalanem, która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu; brak możliwości zastosowania HILP jest wskazaniem do systemowego leczenia.

Leczenie uzupełniające

Obecnie nie ma jeszcze zaleceń dla rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno dzięki zastosowaniu w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorem BRAF i MEK.

Interferon α 2b (IFN- α 2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z 3 badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – ECOG 1684 – został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej dla chorych z czerniakami w stopniu zaawansowania IIB–III, a w małych dawkach w Europie dla chorych z czerniakami w II stopniu. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% po zastosowaniu leczenia adiuwantowego z udziałem IFN α 2b. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o 3–5%. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFN α 2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego IFN α 2b odnieść mogą chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym, ale nie

Tabela 37.14. Podsumowanie najnowszych badań klinicznych z leczeniem uzupełniającym po resekcji czerniaka o dużym ryzyku nawrotu choroby

	EORTC 18071 Ipilimumab vs placebo	BRIM-8 Wemurafenib vs placebo	COMBI-AD Dabrafenib + trametynib vs placebo	Checkmate 238 IPI vs NIVO	EORTC 1325/Key- note 054 Pembrolizumab vs placebo
	Eggermont 2015 Eggermont 2016	Lewis 2017	Long 2017	Weber 2017	Eggermont 2018
Populacja	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC	IIC, IIIA, IIIB, IIIC	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC	IIIB, IIIC, IV	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC
BRAFm	?	100%	100%	41%/43%	
RFS	41% vs 30% (5I)	82% vs 63% (12 m); 62% vs 53% (24 m) 79% vs 58% (12 m) 46% vs 47% (24 m) IIIC 84% vs 66% (12 m) 72% vs 56% (24 m) IIC–IIIB	67% vs 44% (2I) HR = 0,47 58% vs 39% (3I)	66% vs 53% (18 m); 62,6% vs 50,2% (24 m) HR 0,66 HR 0,65	HR 0,57; różnica po 18 miesiącach 18,2%: 71,4% vs 53,2%
OS	65% vs 54% (5I) HR = 0,72	BD	91% vs 83% (2I) 86% vs 77% (3I) HR = 0,57	BD	

z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych). W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, dla którego wykazano w badaniu z losowym doborem chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii. Dla niwolumabu w badaniu z losowym doborem u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazano po roku 10% poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu, przy mniejszej toksyczności. Podobnie korzystne wyniki uzyskano u chorych po limfadenektomii leczonych uzupełniająco przez rok pembrolizumabem. Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w stopniu III o wysokim ryzyku wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w stosunku do *placebo*. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV. Podsumowanie najnowszych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu przedstawiono w tabeli 37.14. Obecnie zarówno niwolumab, jak i dabrafenib z trametynibem są zarejestrowane do leczenia uzupełniającego przez rok po wycięciu przerzutów czerniaka.

Inne metody immunoterapii (np. interleukina 2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii – schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować: rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami, obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizację w regionie głowy i szyi (wyłączna radioterapia może być zastosowana przy rozległej zmianie typu LMM). W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: obecność naciekania pozatorkowego węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji. Wyniki jedynego zakończonych badania z losowym

doborem chorych, które oceniało wartość uzupełniającej radioterapii (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania, bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednocześnie zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej radioterapii powinno być ograniczone. Nie należy stosować uzupełniającej radioterapii po CLND.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające – obecnie mediana przeżycia przekracza 12 miesięcy (jest istotnie większa przy zastosowaniu nowych terapii), ale 5-letnie przeżycia dotyczą około 20% chorych.

Czynnikami o znamionym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności, poziom aktywności LDH oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-TK (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji).

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia, podobnie należy postąpić przy izolowanych (choć niekoniernie pojedynczych) przerzutach do narządów mięszkowych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia neurochirurgicznego i/lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej stereotaktycznego lub radiochirurgii) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych; napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może również stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (preferowane) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko *BRAF*. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

Postęp w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD1 hamujących