

Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku

Cutaneous melanoma – guidelines for diagnostics and therapy in 2016

Piotr Rutkowski¹, Piotr J. Wysocki², Anna Nasierowska-Guttmejer³, Jacek Fijuth⁴, Ewa Kalinka-Warzocha⁵, Tomasz Świtaj¹, Arkadiusz Jeziorski⁴, Milena Szacht¹, Wojciech Zegarski⁶, Wojciech M. Wysocki⁷, Lidia Rudnicka⁸, Witold Owczarek⁹, Maciej Krzakowski¹

¹Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

³Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

⁴Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

⁶Centrum Onkologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁷Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁸Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Przeł Derm 2016, 103, 1–18

DOI: 10.5114/dr.2016.57736

SŁOWA KLUCZOWE:

czerniak skóry, rozpoznawanie, leczenie.

KEY WORDS:

cutaneous melanoma, diagnosis, therapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. med.

Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii – Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie

w Warszawie

Klinika Nowotworów Tkanek

Miękkich, Kości i Czerniaków

ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa

e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

STRESZCZENIE

Podstawą klinicznej diagnostyki różnicowej i kwalifikacji do biopsji wycinającej jest obecnie dermoskopia. Dla ustalenia rozpoznania i określenia najważniejszych czynników rokowniczych podstawowe znaczenie ma biopsja wycinająca zmian barwnikowych skóry nasuwających podejrzenie wczesnego czerniaka (wycięcie całej grubości skóry i powierzchownej warstwy tkanki tłuszczowej). Wczesne rozpoznanie i chirurgiczne usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, lecz także daje szansę wyleczenia około 90% chorych. Kolejne etapy postępowania terapeutycznego obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu (przerzuty w węzłach chłonnych i/lub owrzodzenie pierwotnej zmiany) do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Obecność przerzutów odległych wiąże się ze złym rokowaniem. W sytuacji uogólnienia nowotworu konieczne jest wykonanie badania w kierunku mutacji genu *BRAF*. Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. W systemowym leczeniu – przede wszystkim pierwszej linii – u chorych z obecnością mutacji *BRAF* V600 znajduje zastosowanie inhibitor *BRAF* – wemurafenib lub dabrafenib (preferencyjnie w skojarzeniu z inhibitorem MEK), oraz – niezależnie od statusu mutacji *BRAF* – immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4).

ABSTRACT

Dermoscopy is currently the standard method for clinical differential diagnosis of cutaneous melanoma and for qualifying a lesion for excisional biopsy. Full thickness excisional biopsy of suspicious melanomatous skin

lesions likely to be diagnosed as early melanomas is crucial in establishing the diagnosis and defining prognostic factors. Early diagnosis and surgical removal of cutaneous melanoma not only improves patients' prognosis but is also associated with approximately 90% likelihood of cure. The next steps in the therapeutic management of cutaneous melanoma following excisional biopsy are radical scar excision with adequate margins and sentinel lymph node biopsy. Radical lymph node dissection is recommended in the case of regional lymph node metastases. High-risk patients (lymph node involvement and/or ulcerated primary lesion) should be advised to participate in prospective clinical trials on adjuvant therapy. Melanoma patients with distant metastases are still characterized by poor outcomes. In patients with metastatic disease testing for the presence of *BRAF* gene mutation is mandatory. Patients with metastatic disease should be considered for participation in clinical trials. Long-term survival is confined to a selected group of patients undergoing resection of isolated metastatic lesions. In systemic – mainly first-line – therapy of patients with *BRAF V600* mutation the *BRAF* inhibitor vemurafenib or dabrafenib (preferentially in combination with a MEK inhibitor) may be employed and independently of mutational status immunotherapy with anti-PD-1 antibodies (nivolumab or pembrolizumab) and eventually ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) may be used.

WPROWADZENIE

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 4,9/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 3100 zachorowaniom rocznie (około 1400 u mężczyzn i około 1700 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 2,3/100 000 u mężczyzn i 1,5/100 000 u kobiet, co przekłada się w ostatnich latach, odpowiednio, na około 700 i 630 zgonów z powodu czerniaka [1, 2].

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, ang. *familial atypical mole syndrome* – FAMS).

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 szansę wyleczenia czerniaka skóry.

W chwili rozpoznania u około 90% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 10% i mniej niż 5% chorych. W ostatnich latach nastąpił postęp w leczeniu systemowym chorych na uogólnionego czerniaka skóry, niemniej wskaźniki przeżyć w tej grupie są nadal niezadowolające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60–95%, w stadium regionalnego zaawansowania 20–70%, a w stadium uogólnienia 5–10%.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii tego nowotworu opracowanych na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i wymagają upowszechnienia*. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków [3, 4].

*Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 23 października 2015 roku w Warszawie. Przedstawione zasady reprezentują stanowisko autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, ale powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

OBJAWY I DIAGNOSTYKA

Objawy kliniczne

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego (zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów lub wystąpienie swędzenia i/lub krwawienia). Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. 1). Podstawowy system kliniczny ABCDE używany jest obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż umożliwia identyfikację znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Nie może on jednak służyć jako przesiewowe narzędzie diagnostyczne w praktyce klinicznej. System kliniczny ABCDE nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków, w tym czerniaków wczesnych (poniżej 5 mm), czerniaków guzkowych (które zazwyczaj nie wykazują heterogenności barw i nieregularności brzegu) oraz czerniaków bezbarwnikowych, a także zmian w obrębie skóry owłosionej głowy [1].

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

Diagnostyka

Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry (tzn. informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze lub o wystąpieniu nowych znamion) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (np. oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie czerniaków w rodzinie).

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie skóry, które powinno być wykonywane 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) lub wideodermoskopia. 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 dwóch z trzech następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-biały welon. Czułość tej metody diagnostycznej sięga 96,3%, a jej swoistość 94,2%. Inne metody analizy dermoskopowej, w tym metodę dermoskopową ABCD, analizę wzoru, skalę 7-punktową, metodę Menziesa lub algorytm CASH (ang. *color, architecture, symmetry, homogeneity*), charakteryzuje porównywalna czułość przy nieco większej swoistości. Należy podkreślić, że te systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, w tym zmian na skórze dłoni i stóp, na skórze owłosionej głowy, skórze twarzy lub błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji. W zespole znamion atypowych dobrą praktyką, dostępną dla wszystkich, jest gromadzenie dokumentacji fotograficznej zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych. Warto także rekomendować pacjentom samodzielny pomiar liniijką obserwowanych zmian w regularnych (np. co 3 miesiące) odstępach czasu – ten sposób pozwala na prostą obiektywizację oceny ewentualnego powiększania się zmiany. W przypadkach wątpliwych, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (np. w razie podejrzenia czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci lub na twarzy), zalecanym badaniem jest refleksyjna laserowa skanningowa mikroskopia konfokalna skóry.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej zmiany barw-

Tabela 1. Obraz kliniczny czerniaków – kliniczne zasady ABCDE

Table 1. ABCDE rules of clinical melanoma presentation

System ABCDE
A (ang. <i>asymmetry</i>) – asymetria (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także ma obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanymi mianem wysp)
B (ang. <i>borders</i>) – brzegi nierówne i postrzępione
C (ang. <i>color</i>) – kolor różnorodny (od jasnobrązowego po czarny, stalowy) z nierównomiernym rozkładem barwnika, często z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)
D (ang. <i>diameter</i>) – średnica większa niż 5 mm lub (ang. <i>dynamics</i>) dynamika zmian morfologicznych w guzie
E (ang. <i>elevation lub evolution</i>) – 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 powiększenie średnicy.

nikowej. 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 pierwotnego czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), zdjęcie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodniej i bocznej) oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U pacjentów bez objawów choroby nie są konieczne inne badania dodatkowe, w tym badania tomografii komputerowej (TK) i pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography-computed tomography* – PET-TK). Badania TK lub PET-TK należy rozważyć u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych. W przypadku klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie TK lub rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) miednicy.

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 elektrokoagulacji).

Różnicowanie

Stany, które należy uwzględniać podczas różnicowania wczesnego i rozwiniętego czerniaka skóry, przedstawiono w tabeli 2.

Rozpoznanie histopatologiczne – biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

Biopsja wycinająca zmiany skóry nasuwającej podejrzenie kliniczne czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż umożliwia potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą planowaniu dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie) [1, 3–5]. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzane.

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

I. Badanie makroskopowe:

- wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą (3 wymiary),
- wielkość zmiany (2 wymiary),
- zabarwienie (jednolite, niejednolite),
- brzeg zmiany (regularny, nieregularny),

Tabela 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Table 2. Clinical differential diagnosis of melanoma

	<ul style="list-style-type: none"> – znamię barwnikowe lub melanocytarne łagodne (<i>naevus pigmentosus</i>), znamię łączące (<i>naevus melanocyticus junctionalis, marginalis</i>), znamię złożone (<i>naevus melanocyticus compositus</i>) – znamiona atypowe – znamię błękitne (<i>naevus coeruleus</i>)
Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> – plama soczewicowata (<i>lentigo simplex</i>) – rogowacenie słoneczne barwnikowe – powierzchniowy rak podstawnokomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) – znamię Spitz – pozasutkowa postać choroby Pageta – tatuaż
Czerniak rozwinięty (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 (<i>glomus tumor</i>) – inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe – grzybica paznokci – krwiatek pod paznokciowy lub podrogowy

- e) guzek (obecny, nieobecny),
f) margines (boczny, w głębi).

II. 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 liczona w polu 1 mm² o największej aktywności mitotycznej,
d) fazy wzrostu [horyzontalna (radialna) – śródna-skórkowa, *in situ* z mikroinwazją oraz strzałkowa (wertykalna), zawsze inwazyjna skórna],
e) marginesy chirurgiczne, najbliższy obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi,
f) stopień zaawansowania Pt.

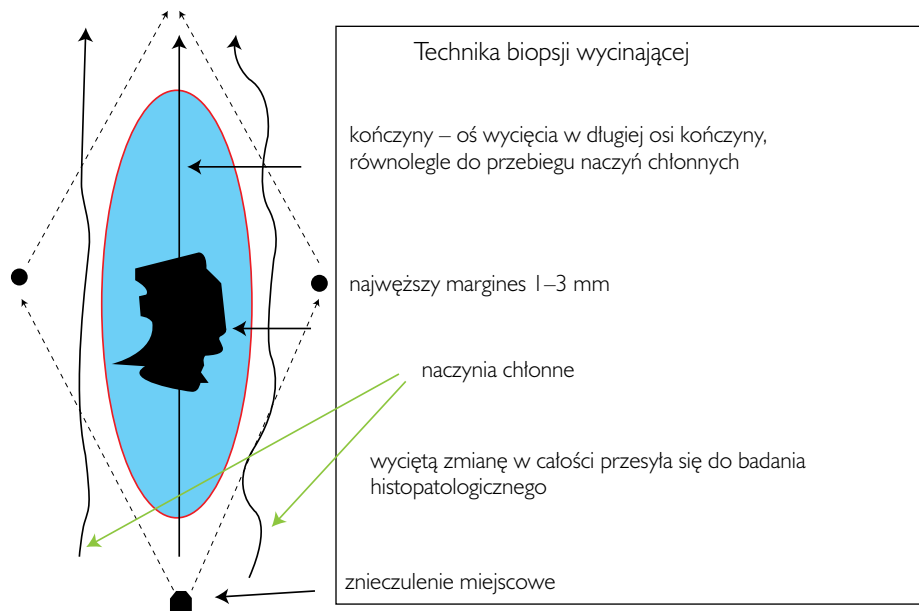
Cechy warunkowo określane w raporcie histopatologicznym:

- g) obecność stopnia regresji,
h) głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV, V),
i) podtyp histopatologiczny [czerniak szerzący się powierzchownie (ang. *superficial spreading melanoma* – SSM), czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona, zwany czerniakiem lentiginalnym (*lentigo maligna melano-*

ma – LMM), czerniak guzkowy (ang. *nodular melanoma* – NM), czerniak odsiebnych części kończyn – podpaznokciowy (ang. *acral lentiginous melanoma* – ALM), inne typy, np. desmoplastyczny],

- j) obecność lub brak naciekania naczyń chłonnych i krwionośnych,
k) 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),
k) typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna),
l) obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego (TILs, oceniane tylko w komponencie wertykalnym; nieobecne, średnio obfite – TILs *non-brisk*, obfite – TILs *brisk*),
m) obecność lub brak naciekania pni nerwowych, ±
n) obecność znamienia.

Biopsja wycinająca jest prostym zabiegiem chirurgicznym i z reguły jest możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzanej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym z marginesem bocznym 1–2-milimetrowym niezmiętej skóry. Preparat operacyjny, oprócz całej grubości skóry, zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (ryc. 1), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cię-



Rycina 1. Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzanej zmiany barwnikowej jest prowadzone równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych (w kierunku najbliższego splywu chłonnego) i w większości przypadków umożliwia pierwotne szycie rany

Figure 1. The correct cutting direction in excisional biopsy. A fusiform excision of the lesion is performed in parallel to nearby lymphatic vessels (in the direction of the nearest lymph flow) and in most cases allows a primary suture of the wound

cie zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie należy wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji końcowej), które w przypadku ponownej operacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

Wyniki aspiracyjnej biopsji cienko- lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (ang. *shave biopsy*) nie dostarczają wiarygodnych informacji o zmianie pierwotnej czerniaka zgodnie z wymogami systemu AJCC/UICC i metody te nie powinny być stosowane.

Gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą odciskową (ang. *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 (jak mutacje *KIT* w czerniakach odsiebnych części kończyn lub pod paznokciowych, lub błon śluzowych). U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem kwalifikujących się do leczenia systemowego obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* na materiale utrwalonym [a także może być uzasadnione w sytuacji bardzo dużego ryzyka nawrotu choroby (stopień IIIC)] 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 analizy mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów [4].

Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy [1, 3, 4]:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku $\geq 1,0$ mm według Breslowa;
- z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka, niezależnie od grubości nacieku, lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$ (czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b-T4b według klasyfikacji TNM UICC/AJCC 2010); według danych amerykańskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (ang. *Society of Surgical Oncology* – SSO), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Surgical Oncology* – ASCO) oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. *European Society of Medical Oncology* – ESMO) można odstąpić

od wykonywania biopsji węzła wartowniczego w czerniakach pT1b o grubości do 0,75 mm (nie mniej należy nadal rozważyć ją przy stwierdzeniu owrzodzenia zmiany pierwotnej);

- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych [6]. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [4, 6–8]. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać limfocyntyografię przedoperacyjną oraz śródoperacyjną limfocyntyografię połączoną z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych powinno się przeprowadzić po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej. 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 diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” ze względu na niewielką częstość występowania powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych.

Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne. Z węzłów zawierających depozyty przerzutowe widoczne makroskopowo wystarczające jest pobranie jednego wycinka, podczas gdy w pozostałych przypadkach, jeśli jest to możliwe, należy wykonać seryjne skrawki węzła co 3–4 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 MSLT-1 (ang. *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1*) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala zidentyfikować 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 [7]. W badaniu MSLT-1 nie stwierdzono poprawy czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby

i czasu przeżycia całkowitego w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych w porównaniu z grupą poddaną obserwacji. Jednak w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych przeżycia 10-letnie były znamienne częstsze 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%; $p = 0,006$) [7].

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych należy wykonać radykalną limfadenektomię, gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze – ang. *non-sentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20–30% chorych [9].

Obecnie trwają badania kliniczne nad możliwością ograniczenia 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 [10].

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA I CZYNNIKI ROKOWNICZE

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

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 mitoz w przypadku „cienkich” czerniaków, o grubości ≤ 1 mm (pT1). Czynniki te znalazły zastosowanie w definiowaniu systemu TNM (tab. 3) [4–6].

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 mikroprze-

rzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonny pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) w porównaniu z makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonny). Dodatkowym istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie chorych w grupie z przerzutami do węzłów chłonnych jest obecność naciekania poza torebkę węzła chłonnego przez komórki czerniaka.

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 2010 roku i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* na podstawie analizy wieloczynnikowej danych ponad 38 000 chorych (tab. 3) [6].

ZASADY LECZENIA

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikową 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 węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie terapia uzupełniająca po leczeniu chirurgicznym jest stosowana w wybranych przypadkach, natomiast u chorych 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.

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka według TNM AJCC/UICC z 2010 roku**Table 3.** TNM classification of melanoma according to AJCC/UICC 2010**A. Kategorie systemu TNM**

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
pTis (<i>in situ</i>)		
T1	≤ 1,0	a: bez owrzodzenia + indeks mitotyczny < 1/mm ² b: z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥ 1/mm ²
T2	1,01–2,00	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T3	2,01–4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut**
N2	2–3	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut** c: przerzuty <i>in-transit</i> lub satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy, lub przerzuty <i>in-transit</i> , lub zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy
M0	bez przerzutów odległych	
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	prawidłowe
M1b	płuca	prawidłowe
M1c	inne niż ww. narządy trzewne każde umiejscowienie	prawidłowe podwyższone

Definicje: *Mikroprzerzut w węzle chłonnym – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego. **Makroprzerzut w węzle chłonnym – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii. 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.

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	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III [†]	każdy T	N1	M0			
		N2				
		N3				
			IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0

Tabela 3. Cd.

Table 3. Cont.

Stopnie kliniczne*				Stopnie patologiczne**		
				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
			IIIB	T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a	N2c	M0
				T1-4b	N1b	M0
			IIIC	T1-4b	N2b	M0
				T1-4b	N2c	M0
				każdy T	N3	M0
IV	każdy T	każdy N	każdy M1	każdy T	każdy N	każdy M1

*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną lub radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Dlatego 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 spływu: 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 spływu). †W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

Na podstawie wyników 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. 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. 4) [4, 5, 11]. 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 powierzchownej, natomiast 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 podpaźnokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka palca.

Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie

– 13–69%). 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 spływów chłonnych (mikrostopniowane II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego poprzez biopsję cienkoigłową (w szczególnych przypadkach – biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych [1, 3, 7, 11].

Limfadenektomia terapeutyczna

Podczas kwalifikowania chorych do limfadenektomii należy się oprzeć na badaniu klinicznym i wykluczyć przerzuty odległe (wykonać przynajmniej konwencjonalne RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej). W przypadku podejrzenia przerzutów do narządów odległych powinno się kwalifikować chorych do dokładnych badań TK lub PET-TK (zwłaszcza ocena miednicy przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych biodrowych lub zasłonowych) i MRI. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów do mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) v. 3.2015, EORTC (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) oraz ESMO (ang. *European Society of Medical Oncology*) odnośnie do ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości według Breslowa

Table 4. Summary of Recommendations of NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) v. 3.2015, EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) and ESMO (*European Society of Medical Oncology*) for the final margin of radical excision of primary cutaneous melanoma depending on its thickness according to Breslow scale

Grubość czerniaka (Breslow) [mm]	Zalecany margines kliniczny [cm]
<i>in situ</i>	0,5
$\leq 2,0$	1
$> 2,0$	2

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- a) w splotach pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z otaczającymi je powięziami: piętro dolne – węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe – węzły środkowe pachy, piętro górne – węzły żyły pachowej i podobojczykowej);
- b) w splotach pachwinowych trzeba usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych oraz węzły chłonne dołu zasłonowego (w przypadku niewielkich (do 1 mm) przerzutów do węzłów wartowniczych można ograniczyć limfadenektomię jedynie do węzłów pachwinowych);
- c) w splotach szyjnych można wykonać operacje zmodyfikowane spełniające 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 dotyczą różnych obrazów tego samego zjawiska patologicznego. Z reguły stan określany mianem wznowy miejscowej (często nawet po bardzo szerokim wycięciu ogniska pierwotnego) reprezentuje rozprzestrzenienie się czerniaków poprzez otaczające naczynia chłonne (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 wiążą się z podobnym rokowaniem (10-letnie przeżycie – 20–30%). Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne. Leczenie powinno być indywidualizowane w zależności od liczby zmian, wielkości, lokalizacji i przebiegu klinicznego. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Należy rozważyć zasadność wykonania kolejnego wycięcia miejscowego w przypadku pojawienia się następnej kaskady wysiewu *in-transit* po wcześniejszym i niedawnym (tzn. przed miesiącem) wycięciu zmian.

W przypadku pojedynczych zmian nawrotowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego pod warunkiem, że od pierwotnej operacji i biopsji węzła wartowniczego upłynął dostatecznie długi czas (minimum 12 miesięcy, optymalnie > 24 miesięcy). Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. W przypadkach mnogich lub nieresekcyjnych powinno się rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (ablacja laserem, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (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 (ang. *hyperthermic isolated limb perfusion* – HILP), najczęściej z melfalanem, która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu. Niemożność zastosowania HILP jest wskazaniem do leczenia systemowego [1, 4, 5, 11, 12].

Leczenie uzupełniające

Obecnie w praktyce klinicznej, u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia), a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach.

Jedynie interferon (IFN) α -2b w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) – ECOG 1684 – został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III, a interferon α -2b w dużych dawkach został zarejestrowany dla czerniaków w II stopniu w Europie [13, 14]. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (w 10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% ($p < 0,0001$) przy zastosowaniu leczenia adiuwantowego IFN. 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 około 3–5%. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz jego toksyczność zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane.

Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych [15]. W USA lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego u chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, dla którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii.

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. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM), stan po wycięciu wznowy miejscowej. Po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatobkowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm) oraz nawrót po resekcji [16, 17]. Wyniki jedyne zakończonego badania z losowym doбором 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 jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych.

LECZENIE CHORYCH W STOPNIU UOGÓLNIENIA

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są niezadowolające – mediana przeżycia wynosi około 6–12 miesięcy (jest dłuższa przy zastosowaniu nowych terapii), a 5-letnie przeżycia dotyczą około 10% 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 kwalifikowania 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 są do resekcji) [1].

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych (lepsze rokowanie) należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia. Podobnie trzeba postąpić w przypadku izolowanych przerzutów do narządów miękkich. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie wymaga w pierwszej kolejności rozważenia (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) leczenia chirurgicznego lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. 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-PD-1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Nadal należy rozważać włączenie chorego na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.

Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące) [1, 3]. Jedynym schematem stosowania dakarbazyny opartym na wskazaniach rejestracyjnych jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m². Możliwość 1-dniowego stosowania leku w większej dawce (850–1000 mg/m² co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie pozwala na długotrwałą kontrolę choroby w ramach drugiej linii leczenia. Badania z losowym doбором chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka

(np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną 2 i IFN- α -2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina 2 w monoterapii lub stosowana łącznie z IFN- α -2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone. Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii.

Immunoterapia

Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki i wykazał – w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w II linii – znamienne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby [18, 19]. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii – korzyść z leczenia jest obserwowana dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, w dobrym stanie sprawności i o powolnym przebiegu choroby oraz (z uwagi na profil bezpieczeństwa) bez towarzyszących chorób autoimmunologicznych. W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza ze względu na możliwość wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji związanej z naciekaniem guzów przez komórki czynne immunologicznie. W celu obiektywnej obrazowej oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej [18–20]. Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Zalecany schemat dawkowania ipilimumabu to 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni wieloletnimi przeżyciami (najdłuższe obserwacje sięgają 10 lat). Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z reakcjami autoimmunologicznymi (działania niepożądane w stopniach 3–4 występują u około 20–25% chorych). Do najczęstszych immunologicznych działań niepożądanych należą: zmiany skórne, biegunki, hepatotoksyczność i endokrynopatie (w tym niedoczynność przysadki

i tarczycy). Wystąpienie powyższych objawów u chorego leczonego ipilimumabem powinno skutkować jak najszybszym przesłaniem chorego do ośrodka o odpowiednim doświadczeniu w zakresie leczenia powikłań immunoterapii. W przypadku znacznego nasilenia objawów uniemożliwiających transport należy bezzwłocznie zastosować glikokortykosteroidy [deksametazon (lub równoważnik) 1–2 mg/kg m.c. na dobę] i prowadzić dalsze leczenie we współpracy z ośrodkiem referencyjnym. Odpowiednie algorytmy postępowania są dostępne [19] i powinny być rygorystycznie stosowane od momentu wystąpienia pierwszych objawów sugerujących toksyczność immunologiczną.

Leczenie ipilimumabem powinno być prowadzone jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które umożliwiają kompleksowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Nie jest uzasadnione podejmowanie wspomnianego leczenia w ośrodkach, które nie mają pełnych możliwości postępowania.

Obecnie immunoterapia w czerniakach skóry jest związana z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1 w monoterapii (niwolumab 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie lub pembrolizumab w dawce 2 mg/kg m.c. co 3 tygodnie) [21–23] lub w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (kombinacja niezarejestrowana w Unii Europejskiej) [24]. Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%. Stosowanie pembrolizumabu wiąże się z odsetkiem przeżyć 2-letnich około 50–60% przy akceptowalnej toksyczności (< 15% w stopniach 3–4, czyli istotnie mniej niż dla ipilimumabu), choć najcięższe objawy również dotyczą immunologicznych działań niepożądanych. W badaniach potwierdzono jego większą skuteczność w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* – OS) i przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival* – PFS) w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii terapii oraz w porównaniu z chemioterapią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia [23]. Podobne wyniki uzyskuje się dla terapii niwolumabem [21, 22]. W ostatnio opublikowanym badaniu klinicznym, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków, niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio 6,9 vs 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza okazała się kombinacja leków. Mediana PFS to 11,5 miesiąca. Kombinacja leków była najlepszą opcją w przypadku obecności ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej poniżej 5%. W przypadku ekspresji PD-L1 powyżej

5% wyniki leczenia niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem były porównywalne, jednak nie przedstawiono dotąd wyników dotyczących czasu OS [24]. Pod względem toksyczności istotne klinicznie działania niepożądane najczęściej występowały w grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu (stopień 3–4), dotyczyły 55% chorych, w grupie przyjmującej niwolumab – 16%, a w grupie przyjmującej ipilimumab w monoterapii – 27%.

W świetle wyników tych badań ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1), natomiast leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab) w monoterapii, problem terapii skojarzonej z anty-CTLA-4 wymaga dalszych badań.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) stwierdza się w około 75% przypadków czerniaka skóry. Dominującym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MAPK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF, przy czym mutacje somatyczne w genie *BRAF* obserwuje się w 50–70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem w I linii u chorych z mutacją *BRAF* V600 wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF w porównaniu z 5% otrzymującymi dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę PFS (różnica – około 5 miesięcy) i OS (różnica – około 3 miesiące) [25]. Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* (oznaczenie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). Pomimo że u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie (mediana PFS wynosi 6–7 miesięcy), wyniki badania II–III fazy wykazały medianę OS u chorych na przerzutowe czerniaki na poziomie 13–16 miesięcy, co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórną (nadwrażliwość na promieniowanie UV), hepatotoksycznością typową dla inhibitorów kinaz, prowadzi również do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rogowiak kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Wtórne nowotwory skóry mogą się rozwinąć już w kilka tygodni po rozpoczęciu terapii wemurafenibem. Ich rozpoznanie jest wskazaniem do leczenia miejscowego, ale nie wymaga odstawienia leku. Działania niepożądane powodują dość często konieczność zmniejszenia dawki wemurafenibu.

W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF – dabrafenibu – charakteryzującego się skutecznością porównywalną z wemurafenibem, ale innym profilem toksyczności, m.in. mniejszą toksycznością skórną. Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca dla dabrafenibu *vs* 2,9 miesiąca dla dakarbazyny, natomiast przedstawiona w 2013 roku mediana OS przy leczeniu dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca [26]. Oba leki są obecnie dostępne w Polsce w ramach programu lekowego w pierwszej linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną obecnością mutacji *BRAF*. W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK – trametynibu – w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* [27]. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS* [28]. Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia bez zwiększenia toksyczności [29–31]. Mediana przeżyć przy tych lekach wydłużyła się do około 20–25 miesięcy, przy medianie PFS około 12 miesięcy.

Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi i/lub bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co dotąd stanowiło miejsce niedostępne terapii systemowej przerzutowych czerniaków. Chorzy na czerniaka z mutacją *BRAF*, u których stwierdzono bezobjawowe przerzuty do mózgu, mogą być w pierwszej kolejności poddani leczeniu inhibitorem BRAF.

Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu w większości przypadków przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Szczególną korzyść z leczenia I linii odnoszą chorzy z wysoką aktywnością LDH. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami. W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją *KIT* obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT [32].

OBSERWACJA PO LECZENIU

Częstość i rodzaj badań oraz długość obserwacji zależą od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby

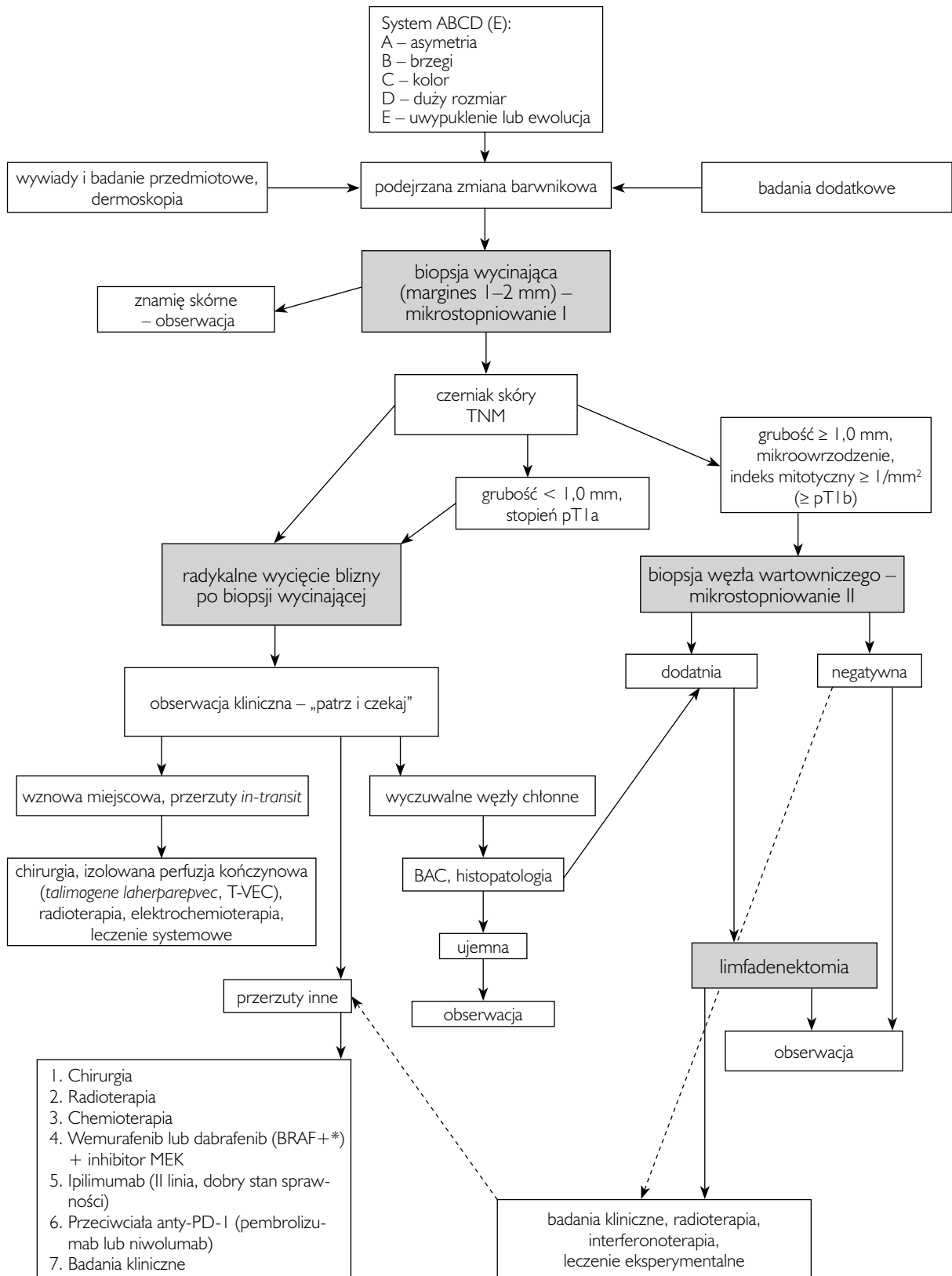
(które zależy od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby), przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia [33, 34] (tab. 5). Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu i dlatego rekomendowane schematy badań kontrolnych zalecają intensyfikację obserwacji w tym okresie, głównie w celu wykrycia ewentualnego nawrotu lokoregionalnego, w przypadku którego istnieje możliwość wyleczenia metodami chirurgicznymi. Podstawą obserwacji po leczeniu jest ocena blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Szczegółnej staranności wymaga ocena regionalnego splotu chłonnego (ewentualny rozsiew *in-transit*). Do oceny regionalnych węzłów chłonnych – oprócz palpacji – można stosować badanie USG. Ponieważ dużą część nawrotów lokoregionalnych może wykryć sam chory (nawet powyżej 60%), należy uczulić pacjenta na przeprowadzanie samokontroli

okolicy po wyciętym pierwotnym czerniaku oraz regionalnego splotu chłonnego. Istnieją przesłanki, że u chorych na czerniaki o mniejszym stopniu zaawansowania mniej intensywne schematy kontroli nie mają negatywnego wpływu na przeżycie.

Badania obrazowe nie są uzasadnione w obserwacji chorych w stopniach zaawansowania IA–IIA. Można je rozważać przez pierwsze 2–3 lata (np. badanie TK) u chorych bez objawów choroby w wyższych stopniach zaawansowania IIB–IIIC (ze względu na pojawienie się w ostatnim czasie nowych skutecznych leków w terapii rozsianych czerniaków, gdyż wcześniejsze dane wykazywały minimalny zysk ≤ 2 miesięcy w odniesieniu do spodziewanego wydłużenia przeżyć z zastosowaniem intensywnych badań obrazowych). U chorych z klinicznymi objawami sugerującymi obecność przerzutów odległych, takimi jak: zaburzenia enzymów wątrobowych, bóle kości, objawy neurologiczne, kaszel i osłabienie, na-

Tabela 5. Rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry
Table 5. Recommended follow-up in patients with melanoma

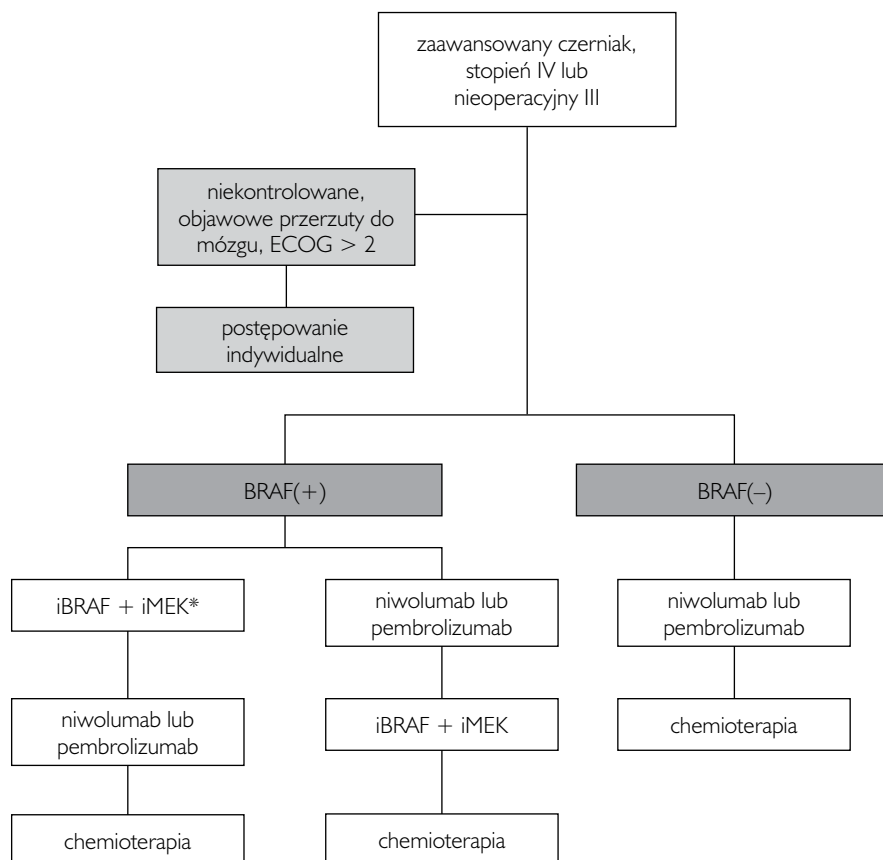
	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IB)	<ul style="list-style-type: none"> – badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku – zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej – opcjonalnie – inne badania, np. ultrasonografia (USG), TK, w przypadku stwierdzonych podejrzanych objawów – USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b – nie ma wskazań do wykonywania żadnych badań dodatkowych, oprócz badania przedmiotowego u chorych po wycięciu czerniaka pT1a – potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli 	co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku (kontrola może być prowadzona poza ośrodkiem specjalistycznym)
Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA–IIIC)	<ul style="list-style-type: none"> – badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku – RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej – badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) – opcjonalnie – inne badania, np. TK, w przypadku stwierdzonych podejrzanych objawów – USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b – w grupie chorych IIB–IIIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MRI mózgu (przez pierwsze 2–3 lata) – potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli – w stopniu IIIC można stosować intensywniejsze badania kontrolne, jak w stopniu III 	co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat
Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej, lub ogniska satelitarnego, lub <i>in-transit</i> (stopnie IIIA–IIIC)	<ul style="list-style-type: none"> – badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku – RTG klatki piersiowej – badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) – USG jamy brzusznej i ewentualnie okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych – ze względu na duże ryzyko nawrotu należy zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie w stopniu IIIC raz w roku badanie MRI mózgu (przez pierwsze 2–3 lata) – potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli 	co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	<ul style="list-style-type: none"> – ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych – stężenie dehydrogenazy mleczanowej w surowicy 	program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego



*Badanie analizy mutacji *BRAF* obowiązkowe w przypadku stwierdzenia przerzutów kwalifikujących się do leczenia systemowego i uzasadnione w stopniu IIIC.

Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry

Figure 2. A diagnostic-therapeutic algorithm in patients with melanoma



*Dabrafenib + trametynib lub wemurafenib + kobimetynib; iBRAF – inhibitor BRAF, iMEK – inhibitor MEK.

Rycina 3. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III

Figure 3. A proposed systemic therapy algorithm in patients with stage IV and non-operative stage III melanoma

leży przeprowadzić bardziej specjalistyczne badania obrazowe, takie jak TK, MRI, scyntygrafia.

Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry chorego w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry.

PODSUMOWANIE

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla postawienia diagnozy i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Istnieje powszechne przekonanie, że wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, lecz także daje szansę wyleczenia u blisko 90% chorych. Zwykle zmiany barwnikowe o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi mogą być usunięte ambulatoryjnie w ramach wycięcia mieszczącego się w definicji biopsji wycinającej. Kolejne etapy postępowania obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi

marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na rycinach 2 i 3.

Obecność przerzutów odległych nadal wiąże się ze złym rokowaniem. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. U chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby (IIIC) zaleca się wykonanie badania stanu genu *BRAF*. Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. W systemowym leczeniu – przede wszystkim pierwszej linii – u chorych z obecnością mutacji *BRAF* V600 znajduje zastosowanie inhibitor BRAF (preferencyjnie w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz niezależnie od statusu mutacji *BRAF* immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (ni-

wolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA4). Sekwencja leczenia (zwłaszcza w razie obecności mutacji *BRAF*) nie jest obecnie określona, zastosowanie leczenia skojarzonego inhibitorami *BRAF* i *MEK* wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P. (red.): Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk, 2014.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa, 2014.
- Rutkowski P., Wysocki P., Nowecki Z., Rudnicka A., Nasierowska-Guttmejer A., Fijuth J. i inni: Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Onkol Prakt Klin* 2012, 8, 219-233.
- Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015, 26 (suppl. 5), v126-v132.
- NCCN Guidelines. Melanoma version 3.2015.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. i inni: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009, 27, 6199-6206.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Nieweg O.E., Roses D.F. i inni: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014, 70, 599-609.
- Wong S.L., Balch C.M., Hurley P., Agarwala S.S., Akhurst T.J., Cochran A. i inni: American Society of Clinical Oncology; Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012, 30, 2912-2918.
- Nowecki Z.I., Rutkowski P., Michej W.: The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol* 2008, 15, 2223-2234.
- van Akkooi A.C., Nowecki Z.I., Voit C., Schäfer-Hesterberg G., Michej W., de Wilt J.H. i inni: Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008, 248, 949-955.
- Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A. i inni: Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009, 20, 22-29.
- Mali B., Jarm T., Snoj M., Sersa G., Miklavcic D.: Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013, 39, 4-16.
- Eggermont A.M.M., Gore M.: Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem Oncol* 2007, 34, 509-515.
- Sondak V.K., Gonzalez R.J., Kudchadkar R.: Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2011, 20, 105-114.
- Eggermont A.M., Suci S., Testori A., Kruit W.H., Marsden J., Punt C.J. i inni: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012, 48, 218-225.
- Burmeister B.H., Henderson M.A., Ainslie J., Fisher R., Di Iulio J. i inni: Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2012, 13, 589-597.
- Ballo M.T., Ang K.K.: Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology* 2004, 18, 99-107.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B. i inni: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363, 711-723.
- Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M., Potemski P., Rudnicka L., Bartnik W. i inni: Ipilimumab – postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Klin* 2011, 7, 231-245.
- Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S., Weber J.S., Hamid O., Lebbé C. i inni: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009, 15, 7412-7420.
- Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L. i inni: Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med* 2015, 372, 320-330.
- Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B. i inni: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015, 16, 375-384.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. i inni: KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015, 372, 2521-2532.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. i inni: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015, 373, 23-34.
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J. i inni: Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF* V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364, 2507-2516.
- Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., Jouary T., Gutzmer R., Millward M. i inni: Dabrafenib in *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012, 380, 358-365.
- Flaherty K.T., Robert C., Hersey P., Nathan P., Garbe C., Milhem M. i inni: Improved survival with *MEK* inhibition in *BRAF*-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012, 367, 107-114.
- Ascierto P.A., Berking C., Agarwala S.S.: Efficacy and safety of oral *MEK162* in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring *BRAFV600* or *NRAS* mutations. *J Clin Oncol* 2012, 30 (Suppl.), 8511.
- Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D. i inni: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015, 372, 30-39.
- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J. i inni: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for *Val600 BRAF*-mutant me-

- lanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015, 386, 444-451.
31. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Liszkay G., Maio M. i inni: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014, 371, 1867-1876.
32. Guo J., Si L., Kong Y., Flaherty K.T., Xu X., Zhu Y. i inni: Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011, 29, 2904-2909.
33. Jassem J., Duchnowska R., Kawecki A., Krajewski R., Krzakowski M., Mądry R. i inni: Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory J Oncol* 2014, 64, 415-435.
34. Rutkowski P., Ługowska I.: Follow-up in melanoma patients. *Memo* 2014, 7, 83-86.

Otrzymano: 25 X 2015 r.

Zaakceptowano: 18 I 2016 r.

Artykuł w języku angielskim pt. „Cutaneous melanoma – diagnostic and therapeutic guidelines in 2016” ukazał się w czasopiśmie „*Oncology in Clinical Practice*” 2015; 11, 4: 216-231.