

Czerniaki skóry

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki

Zespół autorski:

**Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Anna Nasierowska-Guttmejer,
Urszula Grzesiakowska, Krzysztof Herman, Zbigniew I. Nowecki,
Wojciech Polkowski, Ewa Kalinka-Warzocha, Tomasz Świtaj,
Renata Zaucha, Lidia Rudnicka, Maciej Krzakowski**

Aktualizacja na dzień 06.10.2014

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	421
Diagnostyka	421
Objawy kliniczne	421
Diagnostyka	422
Różnicowanie	423
Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze	427
Czynniki rokownicze	427
Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego	430
Leczenie	430
Leczenie chirurgiczne	430
Leczenie chorych w stadium uogólnienia	433
Obserwacja po leczeniu	435
Podsumowanie	436

Epidemiologia i etiologia

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (ok. 1200 u mężczyzn i ok. 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 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 3,5/100 000 u mężczyzn i 3/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka.

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 60–90% oraz 20–70% i 5–10% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

Diagnostyka

Objawy kliniczne

Podejrzanie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, 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). Podstawowym jest amerykański system kliniczny ABCD(E), używany obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż pozwala na identyfikację znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Jednak nie może on służyć jako (przesiewowe) narzędzie diagnostyczne w praktyce klinicznej. System kliniczny ABCD(E) nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków (w tym — szczególnie czerniaki wczesne o średnicy < 5 mm, czerniaki guzkowe zazwyczaj bez cechy heterogenności barw i nieregularności brzegu oraz czerniaki bezbarwnikowe i zmiany w obrębie skóry owłosionej głowy).

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

Tabela 1. Obraz kliniczny czerniaków — system ABCD(E)

System ABCD
<p>A (<i>asymmetry</i>) — 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)</p> <p>B (<i>borders</i>) — brzegi nierówne i postrzępione</p> <p>C (<i>color</i>) — kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz, często, z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)</p> <p>D (<i>diameter</i>) — średnica > 5 mm lub (<i>dynamics</i>) dynamika zmian morfologicznych w guzie</p> <p>E (<i>elevation lub evolution</i>) — wypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Cienkie czerniaki (grubość ≤ 1 mm wg Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od wypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy (<i>extension</i> lub <i>evolution</i>).</p>

Diagnostyka

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).

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) 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 dwu z trzech 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%. Inne metody analizy dermoskopowej, w tym metoda dermoskopowa ABCD, analiza wzoru, skala siedmiopunktowa, metoda Menziesa lub algorytm CASH (*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 przypadku zespołu 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. W przypadkach wątpliwych, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (np. przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), zalecanym badaniem jest refleksyjna laserowa skanningowa mikroskopia konfokalna skóry.

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 tylnoprzodniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bez objawów nie ma potrzeby wykonywania innych badań dodatkowych, co dotyczy przede wszystkim komputerowej tomografii (KT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Wykonanie badania KT 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 KT 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 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:

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:

Tabela 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

<p>Wczesny czerniak skóry</p>	<ul style="list-style-type: none"> — Znamię barwnikowe/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>) — Plama soczewicowata (<i>lentigo simplex</i>) — Rogowacenie słoneczne barwnikowe — Powierzchniowy rak podstawnokomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) — Znamię Spitz — Pozasatkowa postać choroby Pageta — Tatuż
<p>Czerniak rozwinęty (zaawansowany miejscowo)</p>	<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>) — Wymarczenie żylnie — Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>granuloma pyogenicum, teleangiectaticum</i>) — Barwnikowy torbielak potowy — Mięsak Kaposiego — Kłębczak — Inne guzy przydatkowe, zwłaszcza barwnikowe — Grzybica paznokci — Krwiniak podpaznokciowy lub podrogowy

- 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 (określanego jako brak obejmujący obszar od błony podstawnej do warstwy rogowej, obecne masy włóknikowo-zapalne oraz cechy regeneracji na obwodzie), a w przypadku obecności — największy wymiar;
- c. Liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. *hot spot*);
- d. Obecność regresji;
- e. Obecność lub brak inwazji naczyń chłonnych i krwionośnych;
- f. Obecność lub brak mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów średnicy > 0,05 mm w odległości > 0,3 mm od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka);
- g. Margines obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi;

Cechy warunkowo określane w raporcie histopatologicznym:

- h. Fazy wzrostu (1. radialna *in situ* i/lub z mikroinwazją, pTis, pojedyncze komórki lub małe ich gniazda o morfologii jak w naskórku, wielkości mniejszej niż gniazda melanocytów w naskórku oraz brak figur podziału, 2. wertykalna, guzek w skórze stanowiący składnik inwazyjny utworzony przez co najmniej 20 komórek tworzących guzek większy

- niż gniazda w naskórku, często o większym polimorfizmie niż w składniku radialnym lub komórki z obecnością figur podziału);
- i. Głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV);
 - j. Podtyp histologiczny [czerniak szerzący się powierzchownie (SSM, *superficial spreading melanoma*), czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona, zwany czerniakiem lentiginalnym (LMM, *lentigo maligna melanoma*), czerniak guzkowy (NM, *nodular melanoma*), czerniak odsiebnych części kończyn — podpaznokciowy (ALM, *acral lentiginous melanoma*), inne typy — np. desmoplastyczny];
 - k. Typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna);
 - l. Obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego (TILs, oceniane tylko w komponencie wertykalnym; nieobecne, średnioobfite — 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 mm niezmienionej chorobowo 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 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.

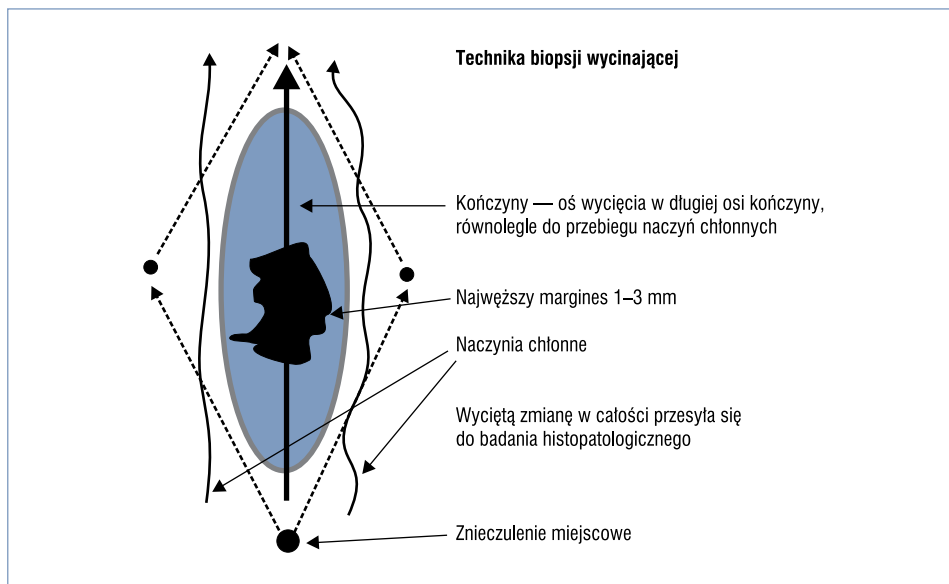
Wyniki aspiracyjnej biopsji cienko- lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (*shave biopsy*) nie dostarczają wiarygodnych informacji o zmianie pierwotnej czerniaka zgodnie z wymogami systemu *American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer* (AJCC/UICC)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

W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą „impruntu” (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 podpaznokciowe lub błon śluzowych). U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym 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 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 Breslowa $\geq 1,0$ mm lub 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 wg klasyfikacji TNM UICC/AJCC 2010);



Rycina 1. (wg 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

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

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Biopsja węzła wartowniczego jest diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” ze względu na niewielką częstość wczesnych i późnych powikłań pooperacyjnych.

Wszystkie znalezione węzły chłonne powinny być poddane badaniu patomorfologicznemu. 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 *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1* (MSLT-1) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki

pozwała 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 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 w węzłach chłonnych odsetek przeżyć 5-letnich był znamienne większy 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% wobec 41%).

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

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.

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 (wg 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).

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 węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Dodatkowym czynnikiem o istotnym wpływie negatywnym na rokowanie chorych w grupie z przerzutami w węzłach chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego.

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku

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> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in-transit</i> / /zmiany satelitarne, z jednocze- snymi 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 spływem	Prawidłowe
M1b	Płuca	Prawidłowe
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne Każde umiejscowienie	Prawidłowe Podwyższone

→

*Mikroprzerzut w węzle chłonny — stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego; **makroprzerzut w węzle chłonny — 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 spływu chłonnki; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku (cd.)**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 N2 N3	M0				
				IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIC	T1-4b	N1b	M0
					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/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 sływu: 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 sływu); ***w stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

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 AJCC na podstawie analizy wieloczynnikowej danych ponad 38 000 chorych (tab. 3).

Leczenie

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 chłonного. 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 chłonного. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się w wybranych przypadkach, zaś 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.

Opierając się na wynikach 6 wielośrodkowych badań z losowym doborem 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). 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, zaś dla blizny 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 brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej 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 limfadenek-

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 1.2013*, *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 (wg Breslowa)	Zalecany margines kliniczny
<i>In situ</i>	0,5 cm
$\leq 2,0$ mm	1 cm
$> 2,0$ mm	2 cm

tomii 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 spływow chłonnych (mikrostopniowane II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach — biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejranych węzłów chłonnych.

Limfadenektomia terapeutyczna

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

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- w spływie 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 spływie 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 oraz węzły chłonne dołu zasłonowego (w przypadku niewielkich — o wielkości do 1 mm — przerzutów w węzłach wartowniczych można ograniczyć limfadenektomię jedynie do węzłów pachwinowych);
- w spływie szyjnym można wykonać operacje zmodyfikowane spełniające postulat maksymalnej doszczędności 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 postaci 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 można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego. Nie

należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych należy 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 (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 wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego — radioterapii (RTH), CTH lub immunoterapii — w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.

Jedynie interferon α -2b (IFN α -2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) — ECOG 1684 — został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III, natomiast wspomniany lek w małych dawkach zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie (dawkowanie niezarejestrowane w USA). 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 (10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatecznie 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 około 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 z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych).

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 RTH — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH 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 RTH 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 RTH mogą być: obecność naciekania pozatorebkowego 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 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 stadium uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające — obecnie mediana przeżycia przekracza 10 miesięcy, ale 5-letnie przeżycia dotyczą około 10% chorych.

Czynnikami o znamionym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności 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-KT (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji).

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych (lepsze rokowanie) należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia, podobnie należy postąpić przy izolowanych przerzutach do narządów mięsnych. 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 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-PD1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego 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). Jedynym zarejestrowanym schematem stosowania dakarbazyny 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 przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi 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.

Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na uogólnione czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w drugiej linii terapii — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica ok. 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia obserwuje się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz bez towarzyszących chorób autoimmunologicznych. W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12-tygodniowym okresie od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia we wczesnym okresie zjawiska paradoksalnej progresji związanej z obecnością naciekania komórkami czynnymi immunologicznie. W celu oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej — odsetek obiektywnych odpowiedzi jest niewielki (ok. 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni znaczącym wydłużeniem przeżyć (najdłuższe obserwacje sięgają 10 lat). Po stosowaniu ipilimumabu występują działania niepożądane związane z autoimmunizacją, które w badaniu rejestracyjnym obserwowano znacznie częściej niż u chorych otrzymujących szczepionkę (działania niepożądane ogółem i w stopniach 3.–4., odpowiednio, 2-krotnie i 5-krotnie częściej). 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 przekazaniem chorego do ośrodka o odpowiednim doświadczeniu w zakresie leczenia powikłań immunoterapii. W przypadku znacznego nasilenia objawów uniemożliwiających transport należy bezzwłocznie zastosować kortykosteroidy i prowadzić dalsze leczenie we współpracy z ośrodkiem referencyjnym. Odpowiednie algorytmy postępowania są dostępne *online* i powinny być rygorystycznie stosowane od pierwszych objawów sugerujących toksyczność immunologiczną.

Leczenie ipilimumabem powinno być prowadzone jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które zapewniają możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nie jest uzasadnione podejmowanie wspomnianego leczenia w ośrodkach, które nie mają pełnych możliwości postępowania.

Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Przyszłość immunoterapii wiąże się najprawdopodobniej z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1 w monoterapii (niwolumab lub pembrolizumab) lub w skojarzeniu na przykład z przeciwciałami anti-CTLA-4. Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki, a także znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%. Pembrolizumab został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia przerzutowych czerniaków po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Z kolei niwolumab poprawił wyniki terapii w badaniu III fazy z losowym doбором chorych w porównaniu z chemioterapią.

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 pierwszej linii u chorych z mutacją *BRAFV600* wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji (różnica ok. 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica ok. 3 miesiące). Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* (oznaczanie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). U większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie (mediana przeżyć wolnych od progresji — 6–7 miesięcy), ale w badaniach II–III fazy wykazano medianę przeżyć całkowitych u chorych na uogólnione czerniaki w zakresie 13–16 miesięcy, co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (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 operacyjnego, 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 ze skutecznością wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych związanym z lepszą tolerancją leczenia). Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca dla dabrafenibu wobec 2,9 miesiąca dla dakarbazyny, zaś raportowana w 2013 roku mediana przeżyć całkowitych przy leczeniu dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca. W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK — trametynibu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS*. W 2014 roku potwierdzono, że skojarzenie inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem MEK (trametynibem) wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby w porównaniu z monoterapią dabrafenibem, jak również, że skojarzenie inhibitora BRAF i MEK wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.

Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co jak dotąd stanowiło miejsce niedostępne terapii systemowej przerzutowych czerniaków.

Inhibitory BRAF u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź oraz kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi — ok. 6–7 miesięcy) i powinny być rozważane w ramach leczenia z wyboru chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji *BRAF* podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab. Inhibitory kinaz tyrozynowych są przedmiotem intensywnych badań w terapii skojarzonej. W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją *KIT* obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT.

Obserwacja po leczeniu

Nie opracowano standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu czerniaka skóry — częstotliwość i rodzaj badań oraz długość obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (w zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby) (tab. 5), przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia.

Rutynowo w ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–4 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 3 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu i dlatego rekomendowane schematy badań kontrolnych zalecają intensyfikację kontroli w tym okresie, głównie w celu wykrycia ewentualnego nawrotu lokoregionalnego, który wiąże się z możliwością wyleczenia metodami chirurgicznymi. Podstawą obserwacji po leczeniu jest ocena blizny po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Szczegółnej staranności wymaga ocena regionalnego spływu chłonnego (ewentualny rozsiew *in-transit*). Do oceny regionalnych węzłów chłonnych — oprócz palpacji — można stosować badanie USG. Badanie kliniczne można uzupełnić wykonaniem konwencjonalnej RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Badania krwi — z wyjątkiem oznaczenia aktywności LDH — nie są zalecane. Badania obrazowe (np. KT lub MR) wykonuje się jedynie w przypadku stwierdzenia podejrzanych objawów, a biorąc pod uwagę coraz skuteczniejsze leczenie choroby przerzutowej, należy rozważać intensywniejsze badania kontrolne u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

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

Podsumowanie

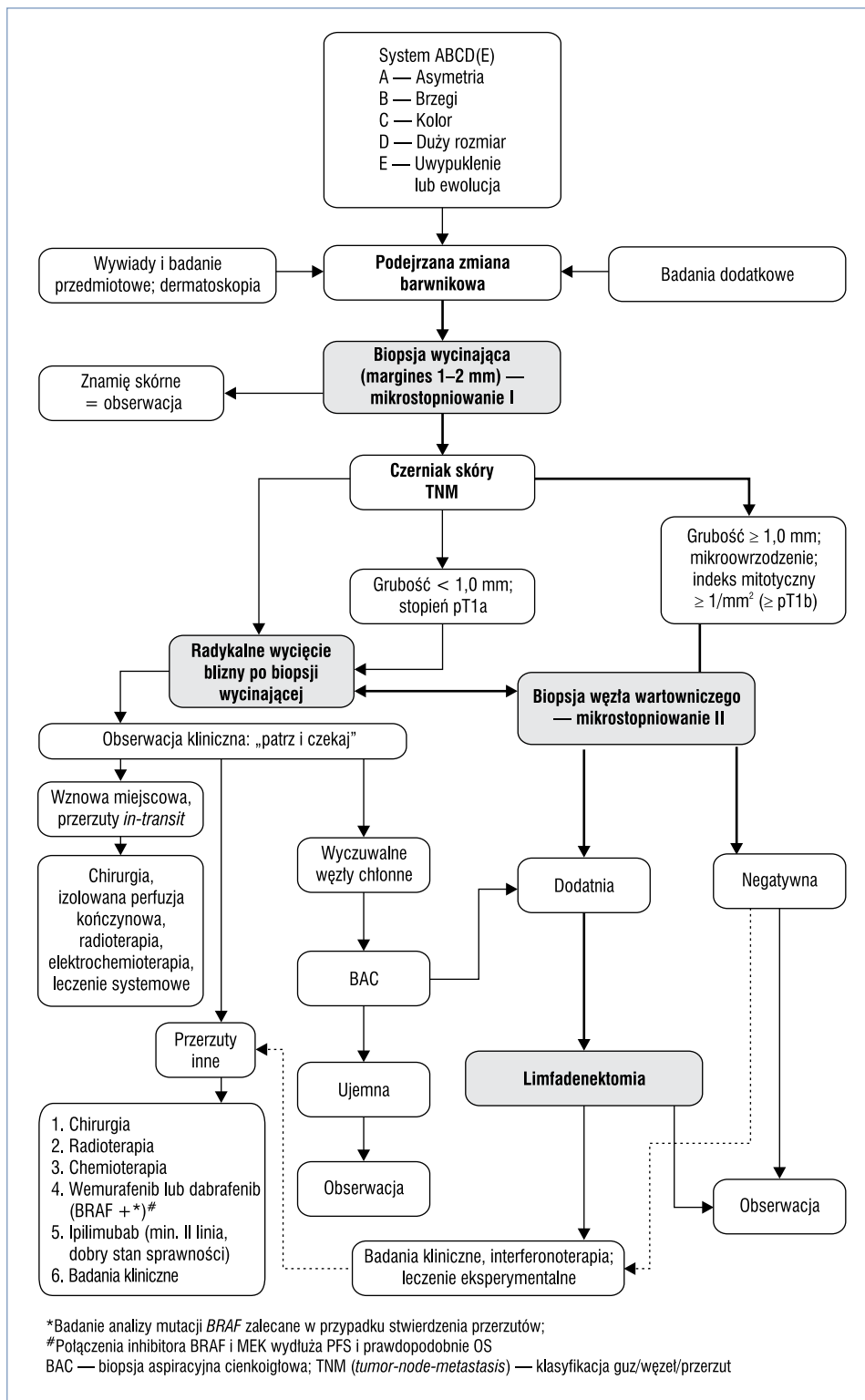
Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla rozpoznania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale 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 w regionalnych węzłach 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 rycinie 2.

Obecność przerzutów odległych nadal wiąże się ze złym rokowaniem. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. W tej grupie chorych zaleca się wykonanie badania stanu genu *BRAF*. Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. W leczeniu systemowym znajdują zastosowanie inhibitory *BRAF* (przy potwierdzonej mutacji *BRAF* V600), ipilimumab (zarejestrowany po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) oraz chemioterapia oparta na dakarbazynie.

Tabela 5. Rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry

Stadium czerniaka	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IB)	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. USG), KT) w przypadku stwierdzanych 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
Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA–IIC)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie Inne badania (np. USG, TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania KT co 6–12 miesięcy i raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	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/ogniska satelitarnego/ <i>in-transit</i> (stopnie IIIA–IIIC)	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 Badania KT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6–12 miesięcy i raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 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)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych Stężenie dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

USG — ultrasonografia; RTG — rentgenografia; KT — tomografia komputerowa; MR — magnetyczny rezonans



Zalecane piśmiennictwo

- van Akkooi A.C.J., Nowecki Z.I., Voit C. i wsp. 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.
- Ascierto P.A., Berking C., Agarwala S.S. i wsp. 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 (supl.); Abstr 8511.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. i wsp. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6199–6206.
- Ballo M.T., Ang K.K. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology* 2004; 18: 99–107.
- Burmeister B.H., Henderson M.A., Ainslie J. i wsp. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 589–597. Epub 2012 May 9.
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp.; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516. Epub 2011 Jun 5.
- Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Keilholz U., Pentheroudakis G., and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii86–vii91.
- Eggermont A.M., Suciú S., Testori A. i wsp. 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. Epub 2011 Nov 5.
- Eggermont A.M.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem. Oncol.* 2007; 34: 509–515.
- Flaherty K.T., Robert C., Hersey P. i wsp.; for the METRIC Study Group. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 107–114. Epub 2012 Jun 4.
- Guo J., Si L., Kong Y. i wsp. 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.
- Hauschild A., Grob J.-J., Demidov L.V. i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–565. Epub 2012 Jun 25.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *NEJM* 2010; 19; 363: 711–723.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. i wsp. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *NEJM* 2014; 370: 599–609.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. i wsp. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *NEJM* 2006; 355: 1307–1317.
- NCCN Guidelines. Melanoma version 1.2014.
- 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.
- Ruka W., Krzakowski M., Placek W. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 20–32.
- Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2011.
- Sondak V.K., Gonzalez R.J., Kudchadkar R. Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20: 105–114.
- Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7: 231–245.
- Testori A., Rutkowski P., Marsden J. i wsp. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 6): vi22–vi29.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2013.
- Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S.J. i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 7412–7420.
- Wong S.L., Balch C.M., Hurler P. i wsp.; 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.