

Czerniak skóry

Cutaneous melanoma

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki

Zespół autorski:

Piotr Rutkowski¹, Piotr J. Wysocki^{2, 3}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{4, 5}, Arkadiusz Jeziorski⁶, Wojciech M. Wysocki⁷, Ewa Kalinka⁸, Tomasz Świtaj¹, Katarzyna Kozak¹, Grażyna Kamińska-Winciorek⁹, Anna M. Czarnecka¹, Hanna Kosęła-Paterczyk¹, Piotr Wiśniewski¹⁰, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{10, 11}, Marcin Zdzenicki¹, Bożena Cybulska-Stopa¹², Marek Ziobro¹², Jacek Fijuth¹³, Andrzej Kawecki¹⁴, Lidia Rudnicka¹⁵, Witold Owczarek¹⁶, Maciej Krzakowski¹⁷

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

⁴Zakład Patomorfologii CSK MSW w Warszawie

⁵Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

⁶Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, II Oddział Chirurgii Onkologicznej

Wielodyscyplinarnego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

⁷Katedra Chirurgii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. A. Frycza-Modrzewskiego w Krakowie

⁸Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁹Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

¹⁰Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹¹Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

¹²Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

¹³Zakład Radioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁴Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁵Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Dzieciątka Jezus

¹⁶Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

¹⁷Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0021.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: czerniak, diagnostyka, terapia, immunoterapia, anti-PD-1, anti-CTLA-4, BRAF, MEK, biopsja węzła wartowniczego

Key words: melanoma, diagnosis, therapy, immunotherapy, anti-PD-1, anti-CTLA-4, BRAF, MEK, sentinel lymph node biopsy

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	226
Diagnostyka	227
Objawy kliniczne	227
Diagnostyka	227
Różnicowanie	228
<i>Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)</i>	228
<i>Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)</i>	230
Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze	231
Czynniki rokownicze	231
<i>Pierwotne ognisko czerniaka</i>	231
<i>Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)</i>	231
<i>Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)</i>	234
Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego	234
Leczenie	234

Leczenie chirurgiczne	234
Ognisko pierwotne.....	234
Regionalne węzły chłonne	234
Limfadenektomia terapeutyczna	234
Wznowa miejscowa i przerzuty in-transit	236
Leczenie uzupełniające	236
Wyłączna radioterapia	237
Leczenie chorych w stadium uogólnienia.....	237
Immunoterapia.....	238
Leczenie ukierunkowane molekularnie.....	239
Obserwacja po leczeniu	242
Podsumowanie.....	243
Piśmiennictwo	243

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem naukowych dowodów o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określane indywidualnie

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 6/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 3800 zachorowaniom rocznie (ok. 1800 u mężczyzn i ok. 2000 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 2,1/100 000 u mężczyzn i 1,4/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 700 i 710 zgonom z powodu czerniaka [1–3].

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne, szczególnie oparzenia słoneczne w dzieciństwie i młodym wieku) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne,

nią zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne [np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, *familial atypical mole syndrome*)] [IIIB]. Ochrona przed nadmiernym działaniem promieniowania ultrafioletowego stanowi najważniejszy element profilaktyki pierwotnej czerniaka [IIIA].

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

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych. Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 70–95% oraz, odpowiednio, 20–70% i 20–30% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia przy zastosowaniu nowoczesnego leczenia systemowego.

Tabela 1. System ABCD(E) pozwalający na wstępną identyfikację części czerniaków na podstawie badania klinicznego bez użycia dodatkowych metod diagnostycznych

System ABCD

A (*asymmetry*) — **asymetria** (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanych mianem wysp)

B (*borders*) — **brzegi** nierówne i postrzępione

C (*color*) — **kolor** różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz, często, z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)

D (*diameter*) — **średnica** > 5 mm lub (*dynamics*) **dynamika** zmian morfologicznych w guzie

E (*elevation* lub *evolution*) — **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 (*extension* lub *evolution*)

Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków — w szczególności dotyczy to chorych na czerniaki w III i IV stopniu zaawansowania [4, 5].

Diagnostyka

Objawy kliniczne

Podjęzienie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. 1). Najbardziej znanym jest amerykański system kliniczny ABCD(E), używany obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż pozwala na identyfikację jedynie części czerniaków, głównie czerniaków szerzących się powierzchownie, i w znaczącej części czerniaków zaawansowanych. 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) [1].

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

Diagnostyka

Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry (tzn. informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze, wystąpieniu nowych ognisk barwnikowych i towarzyszące im objawy, np. świąd) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachowania

na czerniaki skóry (m.in. przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z łóżek samoopalających — solarium, występowanie czerniaków w rodzinie oraz przebyte leczenie immunosupresyjne czy też zakażenie wirusem HIV). Należy podkreślić, że w ponad 60% przypadków czerniaków rozpoznanych w czasie badania lekarskiego pacjent nie podaje w wywiadzie jakichkolwiek danych, które mogą być pomocne w postawieniu rozpoznania.

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest całościowe badanie skóry, które w miarę możliwości 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, okolice akralne — dłonie i stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu oraz błony śluzowe).

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej, szybkiej, nieinwazyjnej diagnostyce, jest dermatoskopia (dermatoskopia) (II, A) [6, 7]. Badanie polega na oglądaniu wszystkich zmian na skórze pacjenta za pomocą dermatoskopu ręcznego ze światłem spolaryzowanym lub niespolaryzowanym z imersją w powiększeniu 10-krotnym [6]. Dzięki dermatoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostsza zasada oceny dermatoskopowej (tzw. trzypunktowa skala dermatoskopowa wg Argenziano) opiera się na podejrzaniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur dermatoskopowych 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 dermatoskopowej, w tym metoda dermatoskopowa ABCD, analiza wzorca, skala siedmiopunktowa, metoda Menziesa lub algorytm CASH (*color, architecture, symmetry, homogeneity*), charakteryzuje porównywalna czułość przy nieco większej swoistości. Należy podkreślić, że te systemy oceny dermatoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, obejmujących skórę twarzy i okolic akralnych — dłonie

i podeszwy oraz w obrębie płytki paznokciowej, na błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych, opracowanych odrębnie w oparciu o charakterystyczne cechy i wzorce dermoskopowe dla powyższych charakterystycznych lokalizacji szczególnych. W przypadku zespołu znamion atypowych przydatną praktyką może być gromadzenie dokumentacji fotograficznej wybranych zmian lub całej powierzchni skóry (*total body photography*) i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych. Istnieją systemy, które porównanie obrazów dermoskopowych w kolejnych sekwencjach czasowych wykonują w sposób zautomatyzowany, jednak nie są one powszechnie stosowane z uwagi na ich ograniczenia technologiczne.

Wstępne rozpoznanie dermoskopowe można zweryfikować za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (w ramach porady specjalistycznej dermatologicznej). W uzasadnionych przypadkach, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (np. przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), możliwe jest wykonanie biopsji do badania histopatologicznego pod kontrolą dermoskopu (*dermoscopy-guided biopsy*).

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania (III, A).

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 tylnoprzodnej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i regionalnych węzłów chłonnych. W pierwszej kolejności należy przeprowadzić dokładne badanie fizykalne obejmujące badanie całej skóry (obecność innych podejrzanych zmian barwnikowych, zmian satelitarnych lub *in transit*), ocenę węzłów chłonnych oraz badanie pod kątem obecności ewentualnych przerzutów odległych. W czerniakach o niskim klinicznym stopniu zaawansowania (pT1a) inne badania nie są rutynowo wymagane. Natomiast w wyższych stopniach (pT1b-pT4b) należy przed usunięciem blizny oraz wykonaniem biopsji węzła wartownika wykonać badanie ultrasonograficzne regionalnych węzłów chłonnych i w razie obecności zmian podejrzanych wykonać biopsję z oceną histologiczną. U chorych bez objawów nie ma potrzeby wykonywania innych badań dodatkowych, co dotyczy przede wszystkim tomografii komputerowej mózgowia, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem (TK) i pozytonowej emisyjnej tomografii (PET-TK) (IV, A). Wykonanie badania TK lub PET-TK

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

U chorych z przerzutami czerniaka w węzłach chłonnych lub skórze z nieznanego ogniska pierwotnego obowiązuje staranne poszukiwanie ewentualnej zmiany pierwotnej (zwłaszcza na skórze owłosionej głowy, błonach śluzowych) oraz zebranie starannego wywiadu (np. w kierunku zmian poddanych w przeszłości ablacyjnym metodom z zakresu medycyny estetycznej lub dermatochirurgii), w takiej sytuacji klinicznej wskazane jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych (TK mózgowia, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub PET-TK) (IV, B).

Różnicowanie

Jednostki chorobowe, które należy uwzględniać podczas różnicowania wczesnego i zaawansowanego miejscowo 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 mikroskopowe potwierdzenie rozpoznania czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą do planowania dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie) (III, A) [1, 5, 8]. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycinania znamion, które nie budzą podejrzenia czerniaka skóry.

Badanie patomorfologiczne materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej składa się z badania makro- i mikroskopowego wraz z określeniem cech obowiązkowo i warunkowo badanych, które powinien zawierać wystandaryzowany raport histopatologiczny (http://www.pol-pat.pl/pliki/files/standardy_pdf/1.2_czerniak.pdf):

1. Badanie makroskopowe:
 - a. Wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą (3 wymiary);
 - b. Wielkość zmiany (2 wymiary);
 - c. Zabarwienie (jednolite, niejednolite);
 - d. Brzeg zmiany (regularny, nieregularny);
 - e. Guzek (obecny, nieobecny);
 - f. Margines (boczny, w głębi).
2. Badanie mikroskopowe.

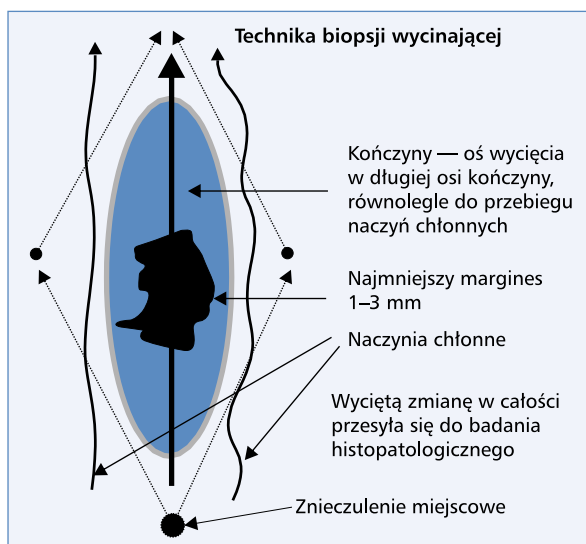
Cechy mikroskopowe oceniane obowiązkowo:

 - a. Grubość nacieku według Breslawa w milimetrach, mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów;

Tabela 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> — Znamię barwnikowe/melanocytarne (<i>melanocytic naevus</i>), w tym znamię łączące (<i>junctional melanocytic naevus</i>), znamię złożone (<i>compound melanocytic naevus</i>) — Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>) — Plama soczewicowata (<i>simple lentigo</i>) — Rogowacenie słoneczne barwnikowe (<i>actinic/solar keratosis</i>) — Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (<i>superficial basal cell carcinoma</i>) — Znamię Spitz (<i>Spitz naevus</i>) — Tatuaż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> — Brodawka łojotokowa (<i>seborrheic keratosis/wart</i>) — Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma/fibrous histiocytoza</i>) — Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) — Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (<i>pigmented basal cell carcinoma</i>) — Naczyniak (<i>haemangioma</i>) — Wynaczynienie żyłne — Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma/lobular capillary haemangioma</i>) — Barwnikowy torbielak potowy — Mięsak Kaposiego (<i>Kaposi sarcoma</i>) — Kłębczak (<i>glomus tumor</i>) — Inne guzy przydatkowe, zwłaszcza barwnikowe — Grzybica paznokci — Krwiatek pod paznokciem lub podrogowy

- b. Stopień zaawansowania pT;
- c. Obecność lub nieobecność owrzodzenia obejmującego całą grubość pokrywającego guza naskórka oraz określenie jego rozległości na podstawie średnicy lub odsetka zajętej powierzchni guza;
- d. Liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, mierzona w polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. *hot spots*);
- e. Fazy wzrostu [horyzontalna (radialna) — śródskórkowa, *in situ* z mikroinwazją oraz strzałkowa (wertykalna), zawsze inwazyjna skórna];
- f. Obecność lub nieobecność 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);
- g. Margines obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi;
- Cechy warunkowo określane w raporcie histopatologicznym:
- h. Obecność stopnia regresji;
- i. Głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV, V);
- j. Podtyp histologiczny [patrz poniżej: klasyfikacja histopatologiczna zmian melanocytarnych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*; WHO)];
- k. Typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna);
- l. Obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego [(*tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs) oceniane tylko w komponencie wertykalnym: nieobecne, średnioobfite — TILs non-brisk, obfite — TILs brisk];
- ł. Obecność lub brak naciekania naczyń chłonnych i krwionośnych
- m. Obecność lub brak naciekania pni nerwowych;
- n. Obecność znamienia.
- Klasyfikacja histopatologiczna zmian melanocytarnych WHO (*WHO classification of Skin Tumours 4th Edition 2018*) wyróżnia następujące typy czerniaka [9]:
- czerniak skóry sporadycznie narażonej na promieniowanie słoneczne (*melanocytic tumours in intermittently sun-exposed skin*);
 - czerniak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading melanoma, low-CSD melanoma*);
 - czerniaki skóry przewlekłe narażonej na promieniowanie słoneczne (*melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin*);
 - czerniak powstający w złośliwej plamie soczewicowatej (*lentigo maligna melanoma*);
 - czerniak desmoplastyczny (*desmoplastic melanoma*);
 - czerniak Spitz (*Spitz melanoma*);
 - czerniak dystalny (*acral melanoma*);
 - czerniak błon śluzowych (*mucosal melanomas: genital, oral, sinonasal*);
 - czerniak lentiginalny błon śluzowych (*mucosal lentiginous melanoma*);



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

- czerniak guzkowy błon śluzowych (*mucosal nodular melanoma*);
- czerniak wywodzący się ze znamienia błękitnego (*melanoma arising in blue naevus*);
- czerniak wywodzący się z olbrzymiego znamienia wrodzonego (*melanoma arising in giant congenital naevus*);
- czerniak narządu wzroku (*ocular melanocytic tumours*);
 - czerniak błony naczyniowej (*uveal melanoma: epithelioid cell melanoma, spindle cell melanoma type A, spindle cell melanoma type B*);
 - czerniak spojówki (*conjunctival melanoma*);
- czerniak guzkowy (*nodular melanoma*);
- czerniak rzekomoznamieniowy (*naevoid melanoma*);
- czerniak przerzutowy (*metastatic melanoma*).

Biopsja wycinająca jest prostym zabiegiem chirurgicznym i często jest możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzanej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym z marginesem bocznym 1–3 mm niezmięnionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcia 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 metody te nie powinny być stosowane.

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

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków wiążą się ze specyficznymi mutacjami (np. w genie *KIT* — czerniaki pod paznokciowe lub błon śluzowych, w genach *GNAQ*, *GNA11* — czerniaki wywodzące się ze znamienia błękitnego oraz narządu wzroku). U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym, zatopionym w bloczku parafinowym [a także w sytuacji dużego ryzyka nawrotu choroby (stopień IIIA > 1 mm, IIIB, IIIC i IIID)] kwalifikowanych do leczenia systemowego i opcjonalnie określenie statusu genów *KIT* oraz *NRAS* (V, A). 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 oceny mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów [5].

Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy (II, A) [1, 5, 10, 11]:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 0,8$ mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku [czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b–T4b wg klasyfikacji TNM AJCC/UICC 2017]; według danych amerykańskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (SSO, *Society of Surgical Oncology*), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Surgical Oncology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) można rozważyć wykonanie biopsji węzła wartowniczego w czerniakach pT1b o grubości 0,8–1,0 mm przy stwierdzeniu dodatkowych niekorzystnych czynników rokowniczych jak na przykład indeks mitotyczny $\geq 1/\text{mm}^2$ (III, A);
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest niezbędną metodą oceny obecności mikrop przerzutów w węzłach chłonnych [12]. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy

wykorzystywać metodę limfoscintygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscintygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dostępne dane nie wskazują na negatywny wpływ na rokowanie wykonywania biopsji węzła wartowniczego po upływie 6 tygodni od wycięcia ogniska pierwotnego (III, B). Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patomorfologa. 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 przerzutów widoczne makroskopowo wystarczające jest pobranie jednego wycinka, podczas gdy w pozostałych przypadkach, jeśli jest to możliwe, należy wykonać seryjne skrawki z całego węzła co 2–4 mm. Raport histopatologiczny opisujący ten materiał powinien zawierać: liczbę znalezionych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zawierających przerzuty, wielkość i lokalizację największego ogniska przerzutowego, obecność (lub nieobecność) szerzenia się przerzutu poza torebkę węzła oraz obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach. Barwienia immunohistochemiczne z wykorzystaniem markerów swoistych dla czerniaka (m.in. S100, SOX-10, HMB-45, Melan-A) może być pomocne w uwidacznianiu drobnych skupisk komórek nowotworowych.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial1* (MSLT-1) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów [10]. 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. Jednakże w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych przeżycia 10-letnie były znacznie lepsze wśród chorych, którzy zostali poddani natychmiastowej limfadenektomii w przypadku stwierdzonego przerzutu do węzła wartowniczego w porównaniu z chorymi poddanymi takiemu leczeniu później, z powodu wykrycia klinicznie jawnych przerzutów (62,1% vs. 41,5%; $p = 0,006$) [10].

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym obecności przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych można rozważyć radykalną limfadenektomię (tzw. CLND, *completion lymph node dissection*), gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewar-

townicze — *nonsentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20–30% chorych [13] (szczególnie przy wielkości mikroprzerzutu > 1 mm), lub pozostawić chorego w ścisłej obserwacji pod warunkiem wykonywania badań ultrasonograficznych splotu chłonnego co 4–6 miesięcy. Wyniki dwóch opublikowanych badań z losowym doбором chorych [14, 15], z których jedno nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej [15], nie wykazały u chorych poddawanych CLND poprawy czasu przeżycia całkowitego zależnego od czerniaka [14] oraz czasu przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych [15], ale czas przeżycia wolnego od choroby osób poddawanych CLND był dłuższy (mniej nawrotów w obszarze węzłowym). Jednocześnie potwierdzono w tych badaniach podstawową rolę prognostyczną biopsji węzła wartowniczego [15]. Obecnie w praktyce klinicznej CLND wykonywane jest jedynie u chorych o bardzo dużym ryzyku przerzutów w węzłach chłonnych pozawartowniczych, jak duży rozmiar przerzutu do węzła wartowniczego, zajęcie przerzutami > 2 węzłów wartowniczych, czy nacieki pozatorebkowy węzła wartowniczego.

Obecnie trwają dalsze badania kliniczne nad ograniczeniem 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 [16].

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. Stwierdzono również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby oraz mikrosatelitozy jako składnika cechy N. Czynniki te znalazły zastosowanie w definiowaniu systemu TNM wersja 8 (tab. 3) [5, 8, 12, 17].

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 najważniejszy czynnik stanowi liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z niejawnymi klinicznie węzłami chłonnymi (ogniska nowotworowe wykryte

w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niejawnym węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż przerzutami w jawnym klinicznie węzłach chłonnych (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym z regio-

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2017 roku

A. Kategorie systemu TNM

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie
pTis (<i>in situ</i>)		
Tx nie można określić grubości nacieku (np. diagnoza przez tyżeczkiwanie)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
T0 brak obecności zmiany pierwotnej (np. zmiana o nieznanym punkcie wyjścia lub całkowita regresja zmiany pierwotnej)		
T1	≤ 1,0	
T1a	< 0,8	Bez owrzodzenia
T1b	< 0,8 0,8–1,0	Z owrzodzeniem Z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2	> 1,0–2,00	Nieznane lub nieokreślone
T2a		a) Bez owrzodzenia
T2b		b) Z owrzodzeniem
T3	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone
T3a		a) Bez owrzodzenia
T3b		b) Z owrzodzeniem
T4	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone
T4a		a) Bez owrzodzenia
T4b		b) Z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych*
Nx	Nie można ocenić stanu regionalnych węzłów chłonnych (np. nie wykonano biopsji WW lub węzły chłonne wcześniej usunięte z innych przyczyn). Wyjątek: ocena patologicznego stopnia N nie jest wymagana dla stopnia T1, należy użyć wówczas określenia cN	Nie
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	Nie
N1	Jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny lub obecność przerzutów <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych bez zajęcia węzłów chłonnych	
N1a	Przerzut do jednego niejawnie klinicznego węzła chłonnego (po biopsji WW)	Nie
N1b	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzonego klinicznie	Nie
N1c	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych lub obecność przerzutów <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych z jednoczesnym przerzutem do jednego węzła chłonnego	
N2a	Przerzuty do 2 lub 3 niejawnych klinicznie węzłów chłonnych (po biopsji WW)	Nie
N2b	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie	Nie
N2c	Przerzut do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak

→

Tabela 3 (cd.). Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2017 roku

N3	Przerzuty do 4 lub więcej węzłów chłonnych lub obecność przerzutów <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych z jednoczesnym przerzutem do 2 lub więcej węzłów chłonnych lub obecność pakietu węzłowego z lub bez obecności przerzutów <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych	
N3a	Przerzuty do 4 lub więcej niejawnych klinicznie węzłów chłonnych (po biopsji WW)	Nie
N3b	Przerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie, lub pakiet węzłowy	Nie
N3c	Przerzuty do 2 lub więcej węzłów chłonnych i/lub pakiet węzłowy	Tak
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Aktywność LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub pozaregionalne węzły chłonne	
M1a(0)		Prawidłowa
M1a(1)		Zwiększona
M1b	Płuca ± lokalizacje M1a	
M1b(0)		Prawidłowa
M1b(1)		Zwiększona
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz ± lokalizacje M1a lub M1b	
M1c(0)		Prawidłowa
M1c(1)		Zwiększona
M1d	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ± lokalizacje M1a, M1b lub M1c	
M1d(0)		Prawidłowa
M1d(1)		Zwiększona

*Mikro-/satelitoza — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; *in-transit* — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu 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
				T1b	N0	M0
IB	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	T1a/b–T2a	N1a	M0
					N2a	M0
			IIIB	T0	N1b/N1c	M0
					N1b/c lub	
				T1a/b–T2a	N2b	M0
				T2b/T3a	N1a–N2b	M0
			IIC	T0	N2b, N2c,	M0
					N3b lub N3c	
					N2c lub	M0
				T1a–T3a	N3a/b/c	M0
				T3b/T4a	Każdy N ≥ N1	
				T4b	N1a–N2c	M0
			IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną/histopatologiczną 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 spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA -pTis/pT1 cN0 cM0, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu); ***w stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

nalnych węzłów chłonnych, które są obecne w badaniu fizykalnym lub widoczne w badaniach obrazowych). Dodatkowym czynnikiem o istotnym wpływie negatywnym na rokowanie chorych w grupie z przerzutami w węzłach chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego.

Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM pochodzi z rewizji przedstawionej w 2017 roku (tab. 3) (II, A) [17].

Leczenie

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki (I, A). Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikową i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym radykalnym wycięciu blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego (ryc. 2). W przypadku stwierdzenia przerzutu w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię w zakresie regionalnego spływu chłonnego, limfadenektomię należy rozważyć również po potwierdzeniu przerzutu w węzle wartowniczym. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest postępowaniem standardowym, 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 wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych, odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) v. 1.2020, *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 wg 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

ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek. Obecnie zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm — margines 2 cm (tab. 4) (II, A).

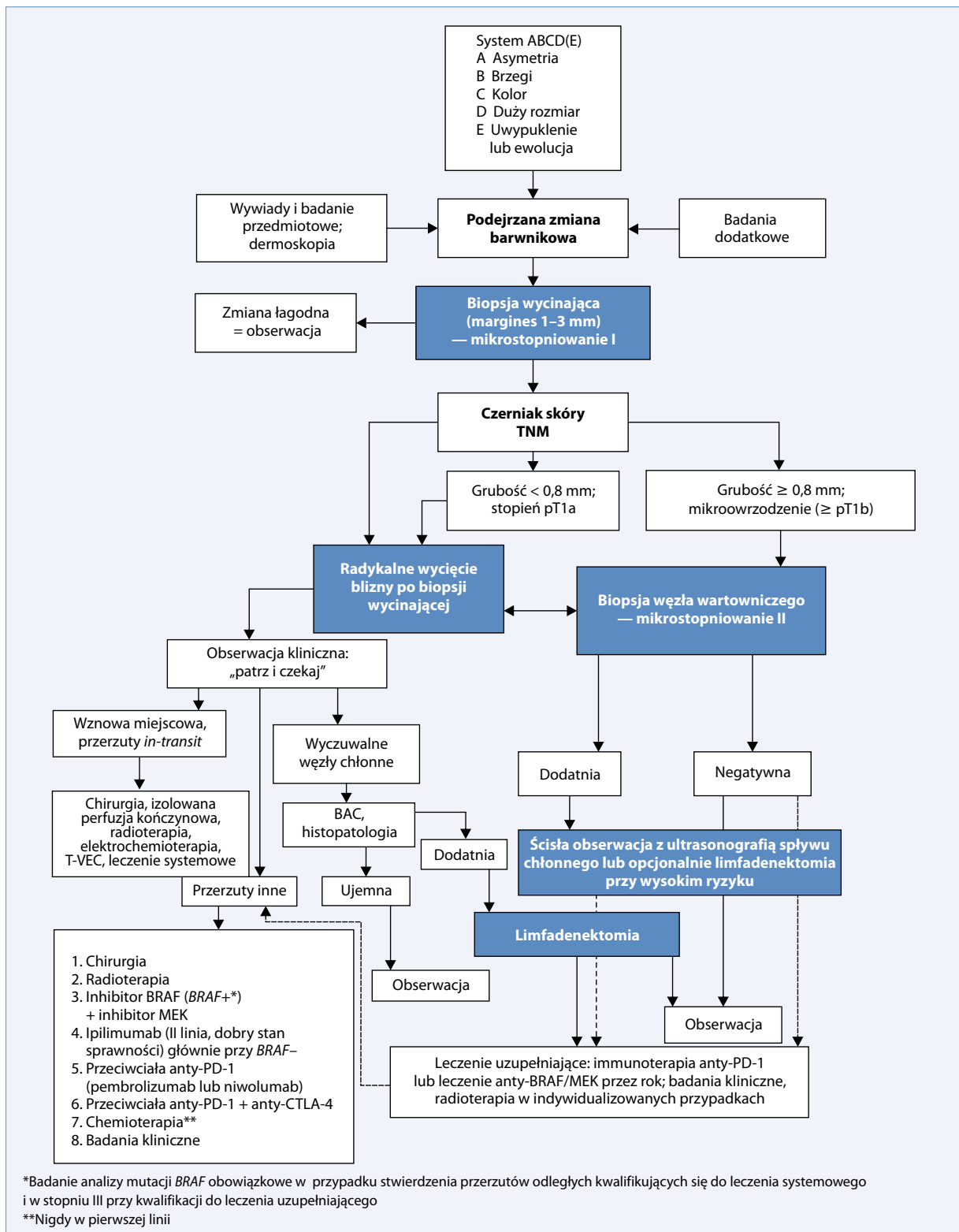
Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≤ 2 mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka.

Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie — 15–70%). Prospektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych cech przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych. Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaki skóry wykonuje się tylko w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach — biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanym węzłom chłonnych lub w niektórych przypadkach po potwierdzeniu obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodejrzanych klinicznie spływów chłonnych (mikrostopniowane II) [1, 10, 18].

Limfadenektomia terapeutyczna

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy oprzeć się na badaniu klinicznym, badaniach laboratoryj-



Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry. BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; TNM (*tumor-node-metastases*) — klasyfikacja stopnia zaawansowania guz/węzły chłonne/przerzuty

nych (w tym ocena stężenia LDH w surowicy) oraz obrazowych. W przypadku podejrzenia przerzutów w narządach odległych należy kwalifikować chorych do dokładnych

bań TK lub PET-TK (zwłaszcza miednicy przy podejrzeniu przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych lub zasłonowych) i MR. Badanie obrazowe w celu wyklu-

czenia przerzutów do mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych lub w stopniu IIIC.

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący (III, C):

- w splotach 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 splotach pachwinowych należy usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych (ewentualnie także wewnętrznych i wspólnych) oraz węzły chłonne dołu zasłonowego (w przypadku przerzutów zdiagnozowanych w węzłach wartowniczych należy ograniczyć limfadenektomię jedynie do węzłów pachwinowych);
- 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 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 (III, B). W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). W przypadku pojedynczych zmian nawrotowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych należy rozważyć zastosowa-

nie metod leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepewek — T-VEC, PV-10 lub interleukina-22 — nieobjęte wykazem świadczeń gwarantowanych) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (III, B) lub leczenie systemowe. 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 (indywidualne decyzje refundacyjne); brak możliwości zastosowania HILP jest wskazaniem do systemowego leczenia [1, 5, 8, 18–20].

Leczenie uzupełniające

Obecnie zarejestrowano do systemowego (rocznego) leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnym wycięciu przerzutów do węzłów chłonnych dabrafenib z trametynibem (tylko chorzy z obecną mutacją w genie *BRAF*), pembrolizumab oraz niwolumab (ten ostatni również po metastazektomii w stopniu IV), a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w indywidualizowanych przypadkach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami *BRAF* i *MEK* (tylko u chorych z obecną mutacją w genie *BRAF*) (I, B).

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 do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III, natomiast w małych dawkach wspomniany lek zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie [21, 22]. 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 ostatnie metaanalizy wykazują znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% po zastosowaniu leczenia adiuwantowego z udziałem IFN α -2b. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o 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 indywi-

dualizowane (II, B). 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) (I, B) [23, 24]. Interferon nie jest objęty refundacją w leczeniu uzupełniającym w Polsce i wykazuje mniejszą skuteczność niż inne leki stosowane obecnie w leczeniu uzupełniającym.

W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych [25] istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii (II, B) [26]. Ipilimumab nie jest zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Polsce.

Niwolumab w badaniu z losowym doбором u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał po okresie roku 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności (I, A) i jest to obecnie wskazanie zarejestrowane [25]. Zaktualizowane dane przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w leczeniu uzupełniającym przez rok niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji *BRAF* w odniesieniu do RFS (HR 0,66) i DMFS (HR 0,76) [27], odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 58% i był ponad 10% lepszy niż dla ipilimumabu. Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu > 1 mm, IIIB/C) wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo (I, A) [28, 29]. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem (RFS: 54%; HR: 0,49; DFS: 67%; HR: 0,53) [29]. Ponadto przedstawiono również model oceniający odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (*cure rate*), który wynosi w tym przypadku aż 17%. Wyniki badania Keynote-054/EORTC 1325 na 1019 chorych wskazują również na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (HR dla RFS 0,57) oraz DMFS przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem przez rok w porównaniu z placebo w grupie chorych na resekcyjny stopień III o większym ryzyku (IIIA o wielkości mikroprzerzutu > 1 mm, IIIB i IIIC) (I, B) [30]. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV. Leczenie uzupełniające systemowe może być stosowane po dodatniej biopsji węzła wartowniczego bez konieczności uzupełniającej limfadenektomii. Leki te dostępne są w Polsce wyłącz-

nie w chwili obecnej w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej (RDTL) i uzyskały pozytywne opinie AOTMiT w tym wskazaniu.

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 (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. 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 [31, 32]. Wyniki jedyne zakończonego badania z losowym doбором chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej RTH (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 i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej RTH powinno być ograniczone (II, C) [33]. Nie należy stosować uzupełniającej RTH po CLND.

Wyłączna radioterapia

Wyłączna RTH o założeniu niepaliatywnym może być zastosowana jedynie w przypadku rozległej zmiany typu LMM.

Paliatywna radioterapia może być zastosowana ze wskazań indywidualnych w przypadku niepoddających się leczeniu systemowemu, nieoperacyjnych, bolesnych lub krwawiących zmian pierwotnych lub przerzutowych.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające — obecnie mediana całkowitego przeżycia przekracza 12 miesięcy (jest istotnie większa przy zastosowaniu nowych terapii), ale 5-letnie przeżycia dotyczą około 20–30% chorych.

Czynniki o zmiennym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności u (wg skali ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*

performance status), poziomu aktywności LDH oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-TK (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji) [1].

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważyć możliwość chirurgicznego usunięcia zmian, podobnie należy postąpić przy izolowanych (choć niekoniernie pojedynczych) 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 neurochirurgicznego i/lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej stereotaktycznego lub radiochirurgii [34]) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. Napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może również stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (pferowane) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko BRAF (II, B). Nie ma wskazań do napromieniania całego mózgowia (WBRT) w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu miejscowym przerzutów czerniaka do OUN, gdyż nie poprawia to wyników leczenia. Opublikowano szczegółowe zalecenia postępowania przy przerzutach czerniaka do mózgowia [35]. W postępowaniu paliatywnym RTH znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

Postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, wiąże się z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 (ipilimumab) lub anty-PD1 (niwolumab, pembrolizumab) hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (dabrafenib z trametynibem, wemurafenib z kobimetynibem lub enkorafenib z binimetynibem, przy czym ta ostatnia kombinacja lekowa poza systemem refundacyjnym) (I, A). Leczenie systemowe powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających pełny zakres możliwości terapeutycznych [36]. Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.

Dakarbazyna to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące) [1]. 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 użytecznym w praktyce. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatyną 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 cisplatyną, 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 działania niepożądane związane z leczeniem są bardzo nasilone. Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii (I, A).

Immunoterapia

Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w drugiej linii — znamienne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (różnica ok. 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby [37, 38]. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne 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 (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 biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji (tzw. pseudoprogresji) związanej z naciekaniem guzów przez komórki czynne immunologicznie. W celu obiektywnej obrazowej oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej [37–39]. Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Zalecany schemat dawkowania to 3 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki (I, A).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (ok. 10%), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak cha-

rakteryzują 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 ok. 20–25% chorych). Do najczęstszych immunologicznych działań niepożądanych należą zmiany skórne, zapalenie jelita grubego (objawiające się najczęściej biegunką), 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 (prednizon w dawce 1–2 mg/kg mc./d. lub ekwiwalent) i prowadzić dalsze leczenie we współpracy z ośrodkiem referencyjnym. Odpowiednie algorytmy postępowania są dostępne [38] 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 zapewniają możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nie jest uzasadnione podejmowanie wspomnianego leczenia w ośrodkach, które nie posiadają pełnych możliwości postępowania.

Obecnie immunoterapia w czerniakach skóry jest przede wszystkim związana z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1 w monoterapii (niwolumab w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie lub pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni) (I, A) [40–42] lub w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (I, B) [43]. 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 niwolumabu lub pembrolizumabu wiąże się z odsetkiem przeżyć 2-letnich rzędu 50–60% (mediana przeżyć przekracza 2 lata, odsetek przeżyć 3-letnich wynosi ok. 45%), przy akceptowalnej toksyczności (ok. 15% w stopniu 3./4., czyli istotnie mniej niż w przypadku ipilimumabu), choć najcięższe objawy również dotyczą immunologicznych działań niepożądanych. W badaniach potwierdzono większą skuteczność pembrolizumabu w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii terapii oraz w porównaniu z chemioterapią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii [40–42]. W ostatnio opublikowanych wynikach badania klinicznego, 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 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza (przy porównaniu do ipilimumabu) okazała się kombinacja tych leków (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 11,5 miesiąca) [43]. Wyniki leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem były lepsze przy obecności mutacji *BRAF* [44], a po 5 latach przeżycia całkowite w ramieniu skojarzonym wyniosły 52% (czyli mediana przekroczyła 60 miesięcy) w porównaniu z 44% dla monoterapii niwolumabem [45]. Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.–4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) obserwowane były istotnie częściej w ramieniu otrzymującym leczenie skojarzone (56,5%), podczas gdy w ramieniu z niwolumabem było to 19%, a w ramieniu z ipilimumabem — 27%. Skojarzona immunoterapia, a nie monoterapia anty-PD1 może być preferowaną opcją u chorych będących w bardzo dobrym stanie sprawności z gorszymi czynnikami rokowniczymi (w tym z mutacją *BRAF*, dużą aktywnością LDH i bezobjawowymi przerzutami do mózgu) (II, B) [46, 47]. Niwolumab z ipilimumabem w chwili obecnej nie jest objęty refundacją w Polsce.

W badaniu klinicznym leczenie przeciwciałem anty-PD-1 — pembrolizumabem — stosowano maksymalnie do 2 lat. W grupie 104 chorych, którzy ukończyli 2-letni okres leczenia tym lekiem, 102 chorych (98%) nadal żyje, zaś 9-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 91% (czyli u większości kontrola choroby utrzymuje się po przerwaniu aktywnego leczenia). W oparciu o dostępne dane literaturowe można w obecnej chwili rozważyć przerwanie immunoterapii przeciwciałami anty-PD1 u chorych, u których po maksymalnie 2 latach leczenia utrzymuje się obiektywna odpowiedź (CR, PR)/korzyść kliniczna (II, B) [48].

W świetle wyników wyżej wymienionych badań ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii (I, A). Stosowanie terapii skojarzonej z anty-CTLA4 ma szczególnie uzasadnienie u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN (II, B).

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Obecność mutacji 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 ro-

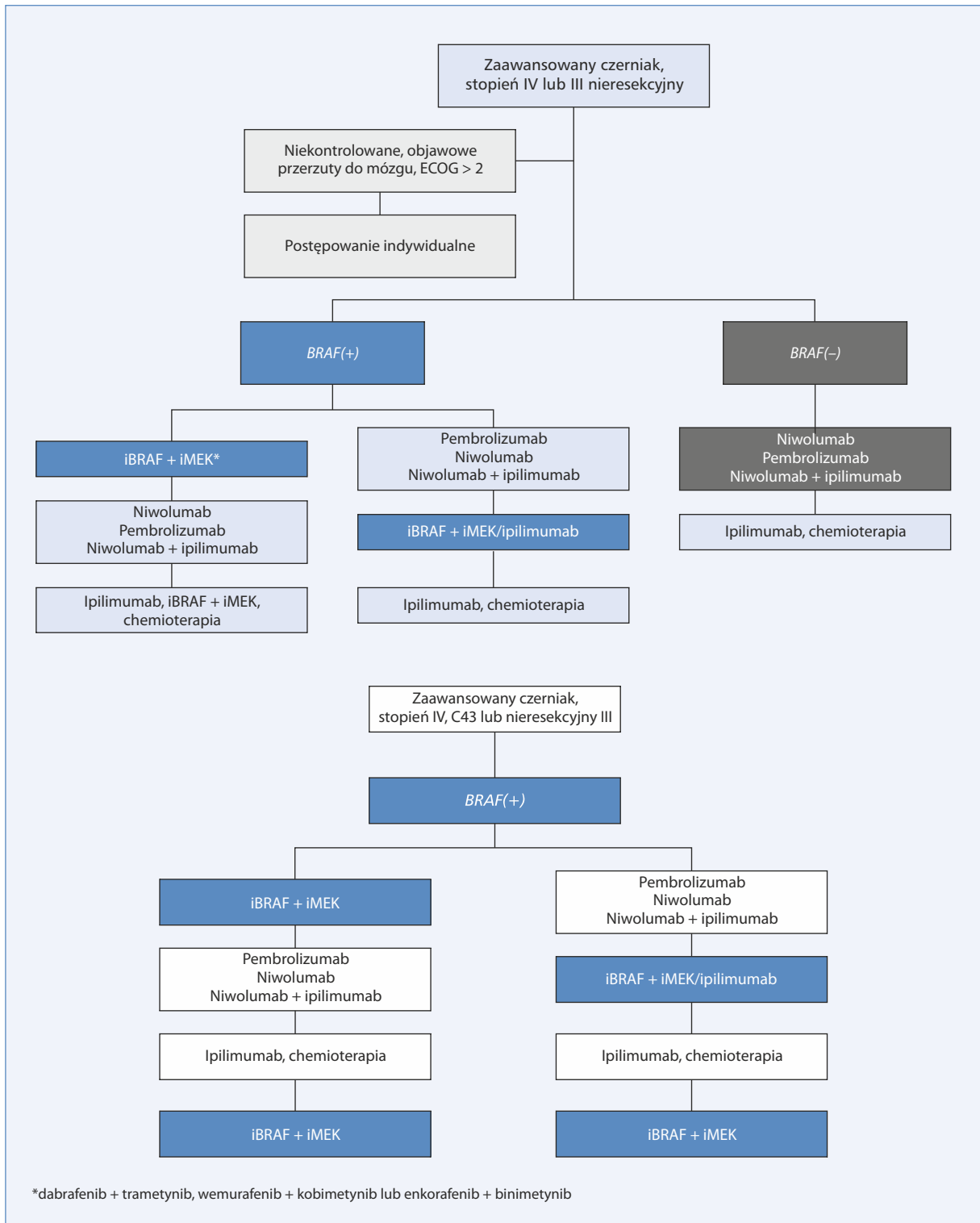
ku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z zastosowaniem wemurafenibu w pierwszej linii u chorych z mutacją *BRAF V600* wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF (iBRAF) wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji (różnica ok. 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica ok. 3 miesiące) [49]. Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* (oznaczenie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu) (I, A). Mimo że u większości chorych dochodzi do rozwoju oporności na leczenie (mediana przeżyć wolnych od progresji wynosi 6–7 miesięcy), wyniki badania II–III fazy wykazały medianę przeżyć całkowitych u chorych na przerzutowe czerniaki rzędu 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, jak również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rógowak 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 redukcji dawki wemurafenibu. W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. mniejszą toksycznością skórą). Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca dla dabrafenibu vs. 2,9 miesiąca dla dakarbazyny, zaś raportowana w 2013 roku mediana przeżyć całkowitych przy leczeniu dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca (I, A) [50]. W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK (iMEK) — trametynibu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* (I, B) [51]. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS* [52]. Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM i COLUMBUS) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności (I, A) [53–59]. Mediana przeżyć przy stosowaniu tych leków wydłużyła się do około 23–33 miesięcy, przy medianie czasu wolnego od progresji choroby wynoszącej około 12–14 miesięcy. Najlepsze przeżycia całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz prawidłowym stężeniem

LDH i mniej niż 3 narządami zajętej przez przerzuty. Dwie pierwsze kombinacje lekowe są dostępne obecnie w Polsce w ramach programu lekowego w pierwszej lub drugiej linii terapii chorych na zaawansowane czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacji *BRAF V600*.

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

Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. W badaniu II fazy wykazano, że u 8 z 25 chorych (32%) uzyskano przy ponownym wdrożeniu leczenia dabrafenibem i trametynibem częściową remisję choroby, a stabilizację u kolejnych 40%, przy czym mediana czasu wolnego od progresji choroby na tzw. *rechallenge* wyniosła 4,9 miesiąca [60]. W 2017 roku podczas kongresu ASCO analizie poddano 116 chorych na zaawansowanego czerniaka, którzy otrzymywali leczenie z inhibitorem BRAF i po przerwie w terapii (związanej z leczeniem kolejnej linii po progresji podczas wcześniejszej terapii) ponownie otrzymali leczenie inhibitorem BRAF ± MEK. Mediana czasu trwania tej terapii za pierwszym razem wyniosła 9,4 miesiąca oraz 7,7 miesiąca przy powrocie do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Po powrocie do leczenia inhibitorami BRAF ± MEK odsetek odpowiedzi wyniósł 43%: całkowite odpowiedzi — 3%, częściowe odpowiedzi — 39%, stabilizacja choroby — 24% i progresja choroby — 30%, brak danych — 4%. Mediana czasu przeżycia całkowitego od rozpoczęcia ponownego leczenia wyniosła 9,8 miesiąca (II, B) [61, 62].

Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, 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. Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej 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 BRAF (ryc. 3) [63]. W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją *KIT* obserwowano aktywność inhibitorów kinazy *KIT*, które nie są objęte refundacją w tym wskazaniu (II, B) [64].



Rycina 3. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III oraz schemat szczegółowy leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III z obecnością mutacji *BRAF*, pokazujący możliwość ponownej terapii inhibitorami BRAF+MEK (*rechallenge*). iBRAF — inhibitor BRAF; iMEK — inhibitor MEK

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 wycięciu czerniaku Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — 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 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–IIC)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wycięciu czerniaku Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej Inne badania (np. 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 TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 2–3 lata) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli. W stopniu IIC można stosować intensywniejsze badania kontrolne jak dla stopnia 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/ogniska satelitarnego/ <i>in-transit</i> (stopnie IIIA–IIID) lub obserwacja po stwierdzeniu przerzutu do węzła chłonnego wartowniczego bez uzupełniającej limfadenektomii	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wycięciu czerniaku RTG klatki piersiowej Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie Badanie ultrasonograficzne splotu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatniego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii USG jamy brzusznej i ewentualnie okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych Badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6–12 miesięcy i opcjonalnie w stopniu IIIC/IIID raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3–4 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 Aktywność LDH w surowicy	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

USG — ultrasonografia; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; MR — magnetyczny rezonans; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

Obserwacja po leczeniu

Częstotliwość i rodzaj badań oraz długość okresu obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (co jest zależne od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby), przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia [65, 66] (tab. 5). Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu, 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 blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Szczególnej 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 > 60%), należy uczyć 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 przeżycia.

Wykonywanie badań obrazowych nie jest uzasadnione w obserwacji bezobjawowych chorych w stopniach zaawansowania IA–IIA; można je rozważyć przez pierwsze 2–3 lata (np. badanie TK) u bezobjawowych chorych w wyższych stopniach zaawansowania IIB–IIIC (biorąc pod uwagę pojawienie się w ostatnim czasie nowych skutecznych leków w terapii rozsiaanych czerniaków (IV, B), gdyż wcześniejsze dane wykazywały minimalny zysk w postaci maksymalnie 2 miesięcy w odniesieniu do spodziewanego wydłużenia przeżyć z zastosowania intensywnych badań obrazowych). Z kolei u chorych z klinicznymi objawami sugerującymi obecność przerzutów odległych (zaburzenia enzymów wątrobowych, bóle kości, objawy neurologiczne, kaszel i osłabienie) należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę obrazową, w tym TK, MR, PET-TK, scyntyografię kości.

Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry chorego, a nie tylko okolicy, w której rozwinął się uprzednio ten nowotwór, w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry.

Dodatkowe informacje dla pacjentów zawarte są na stronach na przykład towarzystw naukowych (np. www.akademiaczerniaka.pl). Schemat badań kontrolnych powinien być przekazany pacjentowi w formie pisemnej.

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 0,5–2 cm w zależności od grubości wg Breslowa) oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego (stopień \geq pT1b). W przypadku klinicznych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się kwalifikowanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do systemowego leczenia uzupełniającego (niwolumab, pembrolizumab, dabrafenib z trametynibem).

Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na rycinie 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 (III) zaleca się wykonanie badania stanu genu *BRAF*. Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych w IV stopniu zaawansowania poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. W systemowym leczeniu — przede wszystkim pierwszej linii — u chorych z obecnością mutacji *BRAF V600* znajduje zastosowanie inhibitor BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*, immunoterapia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-PD-1). Optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji *BRAF*) nie jest obecnie określona. Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (ok. 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe. Uzupełniająca radioterapia może być rozważona w przypadkach wysokiego ryzyka nawrotu po miejscowym leczeniu chirurgicznym, zwłaszcza w przypadku ograniczonych wskazań do leczenia systemowego.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Cancer in Poland in 2017. Warszawa 2019.
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 05/04/2020.
4. Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ESMO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 122: 164–178, doi: [10.1016/j.critrevonc.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.020), indexed in Pubmed: [29458785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29458785/).
5. Michielin O, Akkooi AV, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019; 30(12): 1884–1901, doi: [10.1093/annonc/mdz411](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411).
6. Gajda M, Kaminska-Winciorek G. Do not let to be late: overview of reasons for melanoma delayed diagnosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(9): 3873–3877, doi: [10.7314/apjcp.2014.15.9.3873](https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.9.3873), indexed in Pubmed: [24935566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935566/).
7. Kamińska-Winciorek G, Placek W. The most common mistakes on dermatoscopy of melanocytic lesions. Postepy Dermatol Alergol. 2015; 32(1): 33–39, doi: [10.5114/pdia.2014.44029](https://doi.org/10.5114/pdia.2014.44029), indexed in Pubmed: [25821425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821425/).
8. NCCN Guidelines. Cutaneous melanoma version 1.2020.
9. Elder E, Massi D, Scolyer RA, et al. Classification of Skin Tumours 4th Edition. International Agency for Research on Cancer 2018.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2014; 370(7): 599–609, doi: [10.1056/NEJMoa1310460](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460), indexed in Pubmed: [24521106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521106/).
11. Wong SL, Balch CM, Hurlley P, et al. 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(23): 2912–2918, doi: [10.1200/JCO.2011.40.3519](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3519), indexed in Pubmed: [22778321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22778321/).
12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6199–6206, doi: [10.1200/JCO.2009.23.4799](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799), indexed in Pubmed: [19917835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917835/).
 13. Nowecki ZI, 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 (pT3). *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(8): 2223–2234, doi: [10.1245/s10434-008-9965-3](https://doi.org/10.1245/s10434-008-9965-3), indexed in Pubmed: [18506535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506535/).
 14. Faries M, Thompson J, Cochran A, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376(23): 2211–2222, doi: [10.1056/nejmoa1613210](https://doi.org/10.1056/nejmoa1613210).
 15. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 757–767, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8), indexed in Pubmed: [27161539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161539/).
 16. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, et al. 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(6): 949–955, doi: [10.1097/SLA.0b013e31818fefe0](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818fefe0), indexed in Pubmed: [19092339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092339/).
 17. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR. *Melanoma of the skin.* AJCC Cancer Staging Manual. Eight Edition. Springer 2017.
 18. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 6: vi22–vi29, doi: [10.1093/annonc/mdp257](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp257), indexed in Pubmed: [19617294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19617294/).
 19. Mali B, Jarm T, Snoj M, et al. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(1): 4–16, doi: [10.1016/j.ejso.2012.08.016](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.08.016), indexed in Pubmed: [22980492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980492/).
 20. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(25): 2780–2788, doi: [10.1200/JCO.2014.58.3377](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377), indexed in Pubmed: [26014293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26014293/).
 21. Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol.* 2007; 34(6): 509–515, doi: [10.1053/j.seminoncol.2007.09.003](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2007.09.003), indexed in Pubmed: [18083374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083374/).
 22. Sondak VK, Gonzalez RJ, Kudchadkar R. Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011; 20(1): 105–114, doi: [10.1016/j.soc.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.soc.2010.09.001), indexed in Pubmed: [21111961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111961/).
 23. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1845–1855, doi: [10.1056/NEJMoa1611299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299), indexed in Pubmed: [27717298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717298/).
 24. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A, et al. 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(2): 218–225, doi: [10.1016/j.ejca.2011.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.09.028), indexed in Pubmed: [22056637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056637/).
 25. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824–1835, doi: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030), indexed in Pubmed: [28891423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891423/).
 26. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 522–530, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1), indexed in Pubmed: [25840693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840693/).
 27. Weber J, Mandalà M, Vecchio MD, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(15_suppl): 9502–9502, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9502](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9502).
 28. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1813–1823, doi: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539), indexed in Pubmed: [28891408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891408/).
 29. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(35): 3441–3449, doi: [10.1200/JCO.18.01219](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219), indexed in Pubmed: [30343620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343620/).
 30. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789–1801, doi: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357), indexed in Pubmed: [29658430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658430/).
 31. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. 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(6): 589–597, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70138-9), indexed in Pubmed: [22575589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575589/).
 32. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park).* 2004; 18(1): 99–107; discussion 107, indexed in Pubmed: [14768409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14768409/).
 33. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1049–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4), indexed in Pubmed: [26206146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26206146/).
 34. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol Clin Pract.* 2018; 14: 148–155, doi: [10.5603/ocp.2018.0031](https://doi.org/10.5603/ocp.2018.0031).
 35. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2019; 69(3-4): 86–96, doi: [10.5603/njo.2019.0018](https://doi.org/10.5603/njo.2019.0018).
 36. Fogarty G, Dolven-Jacobsen K, Morton R, et al. Phase 3 international trial of adjuvant whole brain radiotherapy (WBRT) or observation (Obs) following local treatment of 1-3 melanoma brain metastases (MBMs). *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(15_suppl): 9500–9500, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9500](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9500).
 37. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–723, doi: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466), indexed in Pubmed: [20525992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/).
 38. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M, et al. Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Klin.* 2011; 7: 231–245.
 39. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(23): 7412–7420, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624), indexed in Pubmed: [19934295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934295/).
 40. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
 41. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. 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(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8), indexed in Pubmed: [25795410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795410/).
 42. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators, KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).
 43. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23–34.
 44. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377(14): 1345–1356, doi: [10.1056/nejmoa1709684](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684).
 45. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535–1546, doi: [10.1056/NEJMoa1910836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836), indexed in Pubmed: [31562797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562797/).
 46. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2018; 19(5): 672–681, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30139-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30139-6).
 47. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 722–730, doi: [10.1056/NEJMoa1805453](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805453), indexed in Pubmed: [30134131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134131/).
 48. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1668–1674, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6270](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6270), indexed in Pubmed: [29283791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283791/).
 49. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E

- mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2507–2516, doi: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782), indexed in Pubmed: [21639808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/).
50. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9839): 358–365, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X), indexed in Pubmed: [22735384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735384/).
51. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 367(2): 107–114, doi: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421), indexed in Pubmed: [22663011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22663011/).
52. Ascierto P, Berking C, Agarwala S, et al. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30(15_suppl): 8511–8511, doi: [10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8511](https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8511).
53. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39, doi: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: [25399551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/).
54. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9992): 444–451, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
55. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X), indexed in Pubmed: [27480103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480103/).
56. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology.* 2016; 27: vi575, doi: [10.1093/annonc/mdw435.37](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.37).
57. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 603–615, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6), indexed in Pubmed: [29573941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573941/).
58. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(10): 1315–1327, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2), indexed in Pubmed: [30219628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219628/).
59. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(7): 626–636, doi: [10.1056/NEJMoa1904059](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059), indexed in Pubmed: [31166680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166680/).
60. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(4): 464–472, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7), indexed in Pubmed: [28268064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268064/).
61. Valpione S, Carlino M, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(15_suppl): 9512–9512, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9512](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9512).
62. Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka A, et al. BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Research.* 2020; 1, doi: [10.1097/cmr.0000000000000662](https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000662).
63. Czarnecka AM, Teterycz P, Mariuk-Jarema A, et al. Treatment Sequencing and Clinical Outcomes in BRAF-Positive and BRAF-Negative Unresectable and Metastatic Melanoma Patients Treated with New Systemic Therapies in Routine Practice. *Target Oncol.* 2019; 14(6): 729–742, doi: [10.1007/s11523-019-00688-8](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00688-8), indexed in Pubmed: [31754963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754963/).
64. Guo J, Si Lu, Kong Y, et al. 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(21): 2904–2909, doi: [10.1200/JCO.2010.33.9275](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9275), indexed in Pubmed: [21690468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690468/).
65. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, et al. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. Nowotwory. *Journal of Oncology.* 2014; 64(5): 415–435, doi: [10.5603/njo.2014.0070](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0070).
66. Rutkowski P, Lugońska I. Follow-up in melanoma patients. *Memo.* 2014; 7(2): 83–86, doi: [10.1007/s12254-014-0151-y](https://doi.org/10.1007/s12254-014-0151-y), indexed in Pubmed: [25089158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089158/).