

Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku

Piotr Rutkowski¹, Piotr J. Wysocki², Zbigniew I. Nowecki¹, Lidia Rudnicka³,
 Anna Nasierowska-Guttmejer³, Jacek Fijuth⁴, Ewa Kalinka-Warzocho⁴, Tomasz Świtaj¹,
 Marek Wojtukiewicz⁵, Wojciech Zegarski⁶, Arkadiusz Jeziorski⁴, Krzysztof Krzemieniecki⁷,
 Renata Zaucha⁸, Emilia Filipczyk-Cisarż⁹, Krzysztof Herman¹⁰, Maciej Krzakowski¹

Klasyczna charakterystyka czerniaka skóry obejmuje asymetrię zmiany, nierówny brzeg, heterogenność barw oraz średnicę powyżej 5 mm. Współczesne dane wskazują, że ponad 50% czerniaków skóry nie spełnia tych kryteriów. Dlatego podstawą klinicznej diagnostyki różnicowej i kwalifikacji do biopsji wycinającej jest obecnie dermoskopia. Dla ustalenia rozpoznania i określenia najważniejszych czynników rokowniczych podstawowe znaczenie ma biopsja wycinająca podejrzanych w kierunku wczesnego czerniaka zmian barwnikowych skóry (wycięcie całej grubości skóry i powierzchownej warstwy tkanki tłuszczowej). Wczesne rozpoznanie i chirurgiczne usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale daje szansę wyleczenia u około 90% chorych. Kolejne etapy postępowania terapeutycznego obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu (przerzuty w węzłach chłonnych i/lub owrzodzenie pierwotnej zmiany) do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Obecność przerzutów odległych wiąże się ze złym rokowaniem. W sytuacji wystąpienia uogólnienia nowotworu zaleca się wykonanie badania w kierunku mutacji genu *BRAF*. W stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach klinicznych badań. Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. W systemowym leczeniu — przede wszystkim pierwszej linii — u chorych z obecnością mutacji *BRAFV600* znajduje zastosowanie wemurafenib (inhibitor *BRAF*), a w leczeniu drugiej linii stosowany może być — zgodnie z europejskimi wskazaniami rejestracyjnymi — ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4). Chemioterapia z udziałem dakarbazyny jest postępowaniem mniej efektywnym.

Recommendations for diagnostics and therapy of cutaneous melanoma

The classic criteria for clinical diagnosis of cutaneous melanoma are: asymmetry of the lesion, irregularity of the border, colour heterogeneity and diameter of more than 5 mm. Current data show that over 50% of melanomas do not fulfill these criteria. Thus, dermoscopy is currently the standard method for clinical differential diagnosis of cutaneous melanoma and for qualifying a lesion for excisional biopsy. Full thickness excisional biopsy of suspicious melanomatous skin lesions likely to be diagnosed as early melanomas is crucial in establishing diagnosis and defining prognostic

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

²Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

⁴Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

⁷Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁸Akademia Medyczna w Gdańsku

⁹Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

¹⁰Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

factors. Early diagnosis and surgical removal of cutaneous melanoma not only improves patients' prognosis, but it is also associated with a approximately 90% likelihood of cure. The next steps in the therapeutic management of cutaneous melanoma following excisional biopsy are radical scar excision with adequate margins and sentinel lymph node biopsy. Radical lymph node dissection is recommended in case of regional lymph node metastases. High-risk patients (lymph node involvement and/or ulcerated primary lesion) should be advised to participate in prospective clinical trials on adjuvant therapy. Melanoma patients with distant metastases are still characterised by poor outcomes. In patients with metastatic disease testing for the presence of *BRAF* gene mutation is recommended. Long-term survival is confined to selected group of patients undergoing resection of isolated metastatic lesions. In systemic — mainly first-line — therapy of patients with *BRAF* V600 mutation vemurafenib (*BRAF* inhibitor) may be employed and in second-line treatment — based on indication approved in Europe — ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) may be used. Dacarbazine-based chemotherapy is less effective.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 2: 157–170

Słowa kluczowe: czerniak skóry, rozpoznawanie, leczenie

Key words: cutaneous melanoma, diagnosis, therapy

Wstęp

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (około 1200 u mężczyzn i około 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 3,3/100 000 u mężczyzn i 2,6/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka [1, 2].

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

Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I — biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II — biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną 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 odpowiednio u jedynie około 15% i 5% chorych. Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u cho-

rych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60–90% oraz 20–70% i 5–10% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

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

Objawy i diagnostyka

Objawy kliniczne

Podejrzanie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego (zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów lub wystąpienie swędzenia i/lub krwawienia). Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w dwóch systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. I). Jest to amerykański system kliniczny ABCD(E), który został opisany po raz pierwszy ponad 30 lat temu oraz brytyjska siedmiopunktowa skala Glasgow, opisana około 20 lat temu. Skale te używane są obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż pozwalają na identyfikację znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Jednak żadna z tych skal nie może służyć jako (przesiewowe) narzędzie diagnostyczne w praktyce kli-

* Spotkanie ekspertów i współautorów tego doniesienia odbyło się 13 grudnia 2012 roku w Warszawie. Przedstawione zasady reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, ale powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

Tabela I. Obraz kliniczny czerniaków wczesnych — system ABCD(E) i miejscowo zaawansowanych — system Glasgow

System ABCD	System Glasgow
A (<i>asymmetry</i>) — <i>asymetria</i> (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi w odróżnieniu do łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanych mianem wusp)	1 — powiększanie 2 — zmiana kształtu 3 — zmiana koloru
B (<i>borders</i>) — <i>brzeży</i> nierówne i postrzępione	4 — obecność stanu zapalnego
C (<i>color</i>) — <i>kolor</i> różnorodny (od jasnobrązowego po czarny, stalowy) z nierównomiernym rozkładem barwnika, często z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)	5 — obecność sączenia, krwawienia ze zmiany lub widoczny strup
D (<i>diameter</i>) — <i>średnica</i> większa niż 5 mm lub (<i>dynamics</i>) <i>dynamika</i> zmian morfologicznych w guzie	6 — zaburzenie czucia (np. świąd i przeczulica) 7 — średnica > 7 mm

*Niekiedy w ramach systemu ABCD uwzględniany jest dodatkowy objaw: **E** (*elevation*) — uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Należy dodać, że cienkie czerniaki (o grubości ≤ 1 mm wg Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany. Ostatnio sugeruje się, że ważniejsze od uwypuklenia się zmiany pierwotnej jest powiększanie się średnicy zmiany (*extension* lub *evolution*)

nicznej. System kliniczny ABCD(E) nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie ok. 50% czerniaków, w tym w szczególności czerniaków wczesnych (poniżej 5 mm), czerniaków guzkowych (które zazwyczaj nie wykazują heterogenności barw i nieregularności brzegu) oraz czerniaków bezbarwnikowych, a także zmian w obrębie skóry owłosionej głowy. Główną wadą skali Glasgow jest niewystarczające różnicowanie chorób zapalnych skóry od zmian nowotworowych. Ponadto skala ta opiera się na niepewnym założeniu, że pacjent potrafi precyzyjnie podać wywiad dotyczący ewolucji zmiany na skórze. Należy jednak pokreślić pewne zalety tej metody jako narzędzia rozpoznawania miejscowo zaawansowanych czerniaków [1].

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

Diagnostyka

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

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

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce, jest dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermoskopia. Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostsza technika dermoskopowa, tzw. „trzy punktowa skala dermoskopowa”, opiera się na podejrzeniu klinicznym

czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-biały welon. Czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2%. Inne metody analizy dermoskopowej, w tym metoda dermoskopowa ABCD, analiza wzoru, skala siedmiopunktowa, metoda Menziesa lub algorytm CASH (*color, architecture, symmetry, homogeneity*), charakteryzuje porównywalna czułość przy nieco większej swoistości. Należy podkreślić, że te systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, w tym zmian na skórze dłoni i stóp, na skórze owłosionej głowy, skórze twarzy lub błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych, opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji. W przypadku zespołu znamion atypowych dobrą praktyką, dostępną dla wszystkich, jest gromadzenie dokumentacji fotograficznej zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych. W przypadkach wątpliwych, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (na przykład przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci) zalecanym badaniem jest refleksyjna laserowa skanningowa mikroskopia konfokalna skóry.

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

Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego czerniaka skóry należy wdrożyć leczenie zgodnie z oceną stopnia zaawansowania (patrz poniżej).

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej — LDH), zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodnej i bocznej) oraz ocenę ultrasonograficzną jamy brzusznej

Tabela II. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	— znamię barwnikowe/melanocytarne łagodne (<i>naevus pigmentosus</i>), znamię łączące (<i>naevus melanocyticus junctionalis, marginalis</i>), znamię złożone (<i>naevus melanocyticus compositus</i>) — znamiona atypowe — znamię błękitne (<i>naevus coeruleus</i>) — plama soczewicowata (<i>lentigo simplex</i>) — rogowacenie słoneczne barwnikowe — powierzchowny rak podstawnkomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) — znamię Spitz — pozasutkowa postać choroby Pageta — tatuaż
Czerniak rozwinięty (zaawansowany miejscowo)	— brodawka łojotokowa (<i>verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica</i>) — włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) — rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) — rak podstawnkomórkowy barwnikowy (<i>carcinoma basocellulare pigmentosum</i>) — naczynek (<i>haemangioma</i>) — wynaczynienie żyłne — ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>granuloma pyogenicum, teleangiectaticum</i>) — barwnikowy torbielak potowy — mięsak Kaposiego — kłębczak — inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe — grzybica paznokci — krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bezobjawowych nie są konieczne inne badania dodatkowe (w tym — badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej). Wykonanie badania komputerowej tomografii lub pozytonowej tomografii emisyjnej obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych. W przypadku klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej miednicy.

U chorych z przerzutami czerniaka do węzłów chłonnych lub do skóry z nieznanego ogniska pierwotnego obowiązuje staranne poszukiwanie ewentualnej zmiany pierwotnej (zwłaszcza na skórze owłosionej głowy i błonach śluzowych) oraz zebranie starannego wywiadu, np. w kierunku zmian poddanych elektrokoagulacji.

Różnicowanie

Stany, które należy uwzględnić podczas różnicowania wczesnego i rozwiniętego czerniaka skóry przedstawia tabela II.

Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

Biopsja wycinająca zmiany skóry podejrzonej klinicznie o czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą planowaniu dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie) [1, 3–5]. Nie ma

wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzane o czerniaka skóry.

Badanie patomorfologiczne materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej składa się z badania makro- i mikroskopowego z określeniem cech obowiązkowo i warunkowo badanych i zawartych w raporcie histopatologicznym:

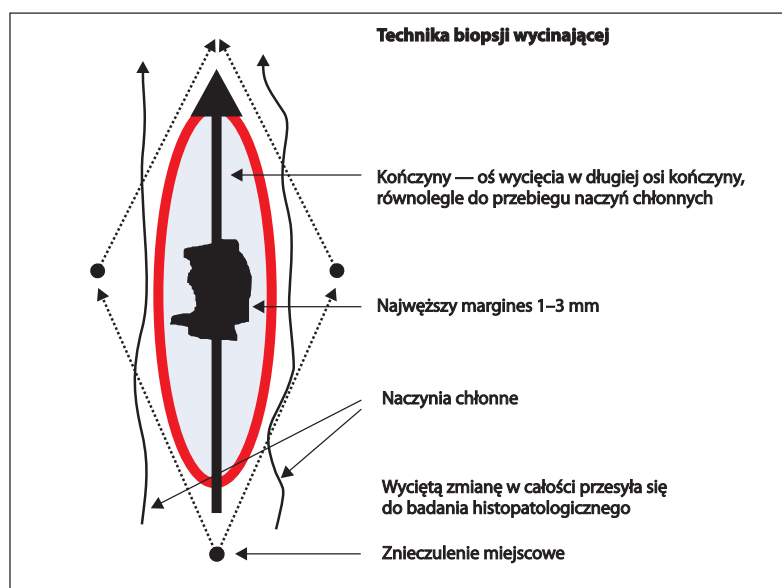
I. Badanie makroskopowe:

- wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą (3 wymiary);
- wielkość zmiany (2 wymiary);
- zabarwienie (jednolite, niejednolite);
- brzeg zmiany (regularny, nieregularny);
- guzek (obecny, nieobecny);
- margines (boczny, w głębi).

II. Badanie mikroskopowe

Cechy mikroskopowe oceniane obowiązkowo:

- grubość nacieku wg Breslowa w mm mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub od dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów;
- obecność lub brak owrzodzenia (określanego jako brak obejmujący obszar od błony podstawnej do warstwy rogowej, obecne masy włóknikowo-zapalne oraz cechy regeneracji na obwodzie), a w przypadku obecności — największy wymiar;
- liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej tzw. *hot spot*);
- obecność regresji;
- obecność lub brak inwazji naczyń chłonnych i krwionośnych;



Rycina 1 (wg W. Ruki). Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzonej zmiany barwnikowej prowadzone jest równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych (w kierunku najbliższego spływu chłonnego) i w większości przypadków pozwala na pierwotne zszycie rany

- f) obecność lub brak mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów średnicy powyżej 0,05 mm w odległości powyżej 0,3 mm od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka);
- g) margines obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi.

Cechy warunkowo określone w raporcie histopatologicznym:

- h) fazy wzrostu (1. radialna *in situ* i/lub z mikroinwazją, pTis, pojedyncze komórki lub małe ich gniazda o morfologii jak w naskórku, wielkości mniejszej niż gniazda melanocytów w naskórku oraz brak figur podziału, 2. wertykalna, guzek w skórze stanowiący składnik inwazyjny utworzony przez co najmniej 20 komórek tworzących guzek większy niż gniazda w naskórku, często o większym polimorfizmie niż w składniku radialnym lub komórki z obecnością figur podziału);
- i) głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV);
- j) podtyp histologiczny [czerniak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading melanoma* — *SSM*), czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona zwany czerniakiem lentiginalnym (*lentigo maligna melanoma* — *LMM*), czerniak guzkowy (*nodular melanoma* — *NM*), czerniak odsiebnych części kończyn — podpaznokciowy (*acral lentiginous melanoma* — *ALM*), inne typy — np. desmoplastyczny];
- k) typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna);
- l) obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego (TILs, oceniane tylko w komponencie wertykalnym; nieobecne, średnioobfite — TILs *non-brisk*, obfite — TILs *brisk*);

- m) obecność lub brak naciekania pni nerwowych;
- n) obecność znamienia.

Biopsja wycinająca jest stosunkowo prostym zabiegiem chirurgicznym i z reguły jest możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzonej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym z marginesem bocznym 1–2 mm niezmienionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej; nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (ryc. 1), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cięcie zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie powinno się wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji kończynowej), które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

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

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

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków są związane ze specyficznymi mutacjami (jak mutacje *KIT* w czerniakach odsiebnych części kończyn-podpaznokciowych lub błon śluzowych). W sytuacji choroby uogólnionej wskazane jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* na

materiale utrwalonym i opcjonalnie *KIT* oraz *NRAS*. Nie ma konieczności dodatkowego pobierania materiału w celu weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych z ognisk przerzutowych. Badania genetyczne należy wykonywać w ośrodkach poddawanych kontroli jakości. Nie zaleca się wykonywania mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów [4].

Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

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

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$ [czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b-T4b wg klasyfikacji TNM UICC/AJCC 2010];
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędą metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych [6]. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [4, 6–8]. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Biopsja węzła wartowniczego jest diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” z uwagi na niewielką częstość powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych.

Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne. Z węzłów zawierających depozyty przerzutowe widoczne makroskopowo wystarczające jest pobranie jednego wycinka, podczas gdy w pozostałych przypadkach, jeśli jest to możliwe, należy wykonać seryjne skrawki węzła co 3–4 mm. Raport patologiczny opisujący ten materiał powinien zawierać liczbę znalezionych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zawierających przerzuty, wielkość i lokalizację największego ogniska przerzutowego, obecność (lub brak) szerzenia się poza torebkę węzła oraz zajęcie naczyń. Badanie immunohistochemiczne z wykorzystaniem swoistych markerów (np. HMB45,

Melan-A) uwidaczniać może obecność drobnych skupień komórek nowotworu.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania MSLT I (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1*) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów [7]. W badaniu MSLT-1 nie 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 5-letnie były znamienne większe 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 (72,3% wobec 52,4%; $p = 0,04$).

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

Obecnie trwają badania kliniczne nad możliwością ograniczenia wykonywania uzupełniającej limfadenektomii u części chorych (submikroprzerzuty w węzle wartowniczym o średnicy $< 0,1$ mm lub w położeniu podtorebkowym o średnicy do 0,4 mm) bez jednoczesnego negatywnego wpływu na nawroty czerniaka [10].

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

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

Czynniki rokownicze

Pierwotne ognisko czerniaka

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów jest grubość (według Breslowa) i obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. Obecnie stwierdzono również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby mitoz w przypadku

Tabela III. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/UICC z 2010 roku

A. Kategorie systemu TNM

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

Definicje: *Mikroprzerzut w węzle chłonny — stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego; **Makroprzerzut w węzle chłonny — potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii. Satelitoza — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; *In-transit* — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu chłonki; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

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

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie u chorych na czerniaki skóry. W przypadku obecności przerzutów najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonny — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) w porównaniu z makroprzerzutami

(ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonny). Wyniki badań wskazują, że dodatkowym istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie chorych w grupie z przerzutami do węzłów chłonnych jest obecność naciekania poza torebkę węzła chłonnego przez komórki czerniaka.

Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)

Najważniejszymi czynnikiem rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami jest lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według

Tabela III. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/UICC z 2010 roku

B. Kategorie stopni zaawansowania

	Stopnie kliniczne*			Stopnie patologiczne**			
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	
III†	Každy T	N1	M0	III A	T1-4a	N1a	M0
		N2			T1-4a	N2a	M0
III B	Každy T	Každy N	Každy M1	III B	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
III C	Každy T	Každy N	Každy M1	III C	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Každy T	N3	M0
IV	Každy T	Každy N	Každy M1	Každy T	Každy N	Každy M1	

*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Dlatego z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych; **Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu); †W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

TNM pochodzi z rewizji przedstawionej w 2010 roku i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) na podstawie analizy wieloczynnikowej danych ponad 38 000 chorych (tab. III) [6].

Zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejranej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, należy wykonać limfadenektomię spływu chłonnego. W chwili obecnej leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest stosowane w wybranych przypadkach, zaś u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej.

Leczenie chirurgiczne

Ognisko pierwotne

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

W oparciu o wyniki 6 wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek. Zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm — margines 2 cm (tab. 4) [4, 5, 11]. Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≤ 2 mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad

Tabela IV. Podsumowanie zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) v. 1.2013, EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) oraz ESMO (*European Society of Medical Oncology*) odnośnie ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości wg Breslowa

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

tych nie stosujemy w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka palca.

Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie — 13–69%). Prospektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych cech przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych. Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaki skóry wykonuje się tylko w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach nieporażonych klinicznie spływów chłonnych (mikrostopniowane II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach — biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych [1, 3, 7, 11].

Limfadenektomia terapeutyczna

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

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- w spływie pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z powięziami je otaczającymi:

piętro dolne – węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe — węzły środkowe pachy, piętro górne — węzły żyły pachowej i podobojczykowej);

- w spływie pachwinowym należy usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych oraz węzły chłonne dołu zasłonowego;
- w spływie szyjnym 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, czyli mikrosatelity stają się makrosatelitami, a następnie mogą przechodzić w przerzuty *in-transit*. Z tego względu w większości opracowań wymienione formy 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. Radykalne wycięcie oznacza usunięcie guza z marginesem 1–2 cm (na boki) niezmięnionej nowotworowo skóry wraz z powięzią i z ewentualnym pokryciem wolnym przeszczepem skórno-naskórkowym. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Należy rozważyć zasadność wykonania kolejnego wycięcia miejscowego w przypadku pojawienia się następnej kaskady wysiewu *in-transit* po wcześniejszym i niedawnym (tzn. przed miesiącem) wycięciu zmian. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. Do rozważenia pozostaje wówczas zastosowanie lokoregionalnej chemioterapii. Leczenie takie obejmuje procedury chirurgiczne polegające na dostarczeniu leków cytotoksycznych lub biologicznie czynnych w wysokich dawkach do obszaru objętego zmianami patologicznymi (najczęściej przerzuty *in-transit* w obrębie kończyny). Najczęściej stosowaną metodą o udowodnionej skuteczności jest izolowana perfuzja pozaustrojowa kończyny w hipertermii z melfalanem (HILP

— *hyperthermic isolated limb perfusion*), która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu [1, 4, 5, 11].

Leczenie uzupełniające

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.

Jedynie interferon α -2b w wysokich dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) — ECOG 1684 — został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III, a interferon α -2b w niskich dawkach został zarejestrowany dla chorych w II stopniu w Europie (dawkowanie niezarejestrowane w USA) [12, 13]. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (w 10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% ($p < 0,0001$) przy zastosowaniu leczenia adiuwantowego IFN. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o około 3–5%. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu, oraz uwzględniając jego toksyczność, zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych) [14].

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

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neu-

rotropizm czy lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM); stan po wycięciu wznowy miejscowej; zaś po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: nacieki pozatęrebkowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji [15, 16].

Leczenie chorych w stopniu uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są niezadowolające — mediana przeżycia wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych.

Czynnikami o znamionym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-KT (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji) [1].

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich czy węzłach chłonnych (lepsze rokowanie) należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia, podobnie należy postąpić w przypadku izolowanych przerzutów do narządów mięszo-wych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia chirurgicznego lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

Postęp leczenia w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4, hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważanie włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.

Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym skuteczność leku jest ograniczona (obiektywna odpowiedź — 15%

chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące [1, 3]. Jedynym schematem stosowania dakarbazyny, opartym na wskazaniach rejestracyjnych, jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² (możliwość 1-dniowego stosowania leku w wyższej dawce (850–1000 mg/m² co 3 tygodnie nie została formalnie zatwierdzona, aczkolwiek jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce). W badaniu III fazy podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu temozolomidu. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia i lek ten nie jest dotychczas zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatyną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferonem α -2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem α -2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone.

Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu do peptydowej szczepionki gp100 — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica — około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby [17, 18]. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia chorzy odnosią dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz bez współwystępowania 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 związanej z naciekami komórek czynnych immunologicznie. W celu oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej [18, 19]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni znaczącym wydłużeniem przeżyć. Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z autoimmunizacją, które w badaniu rejestracyjnym obserwowano znacznie częściej niż u chorych otrzymujących

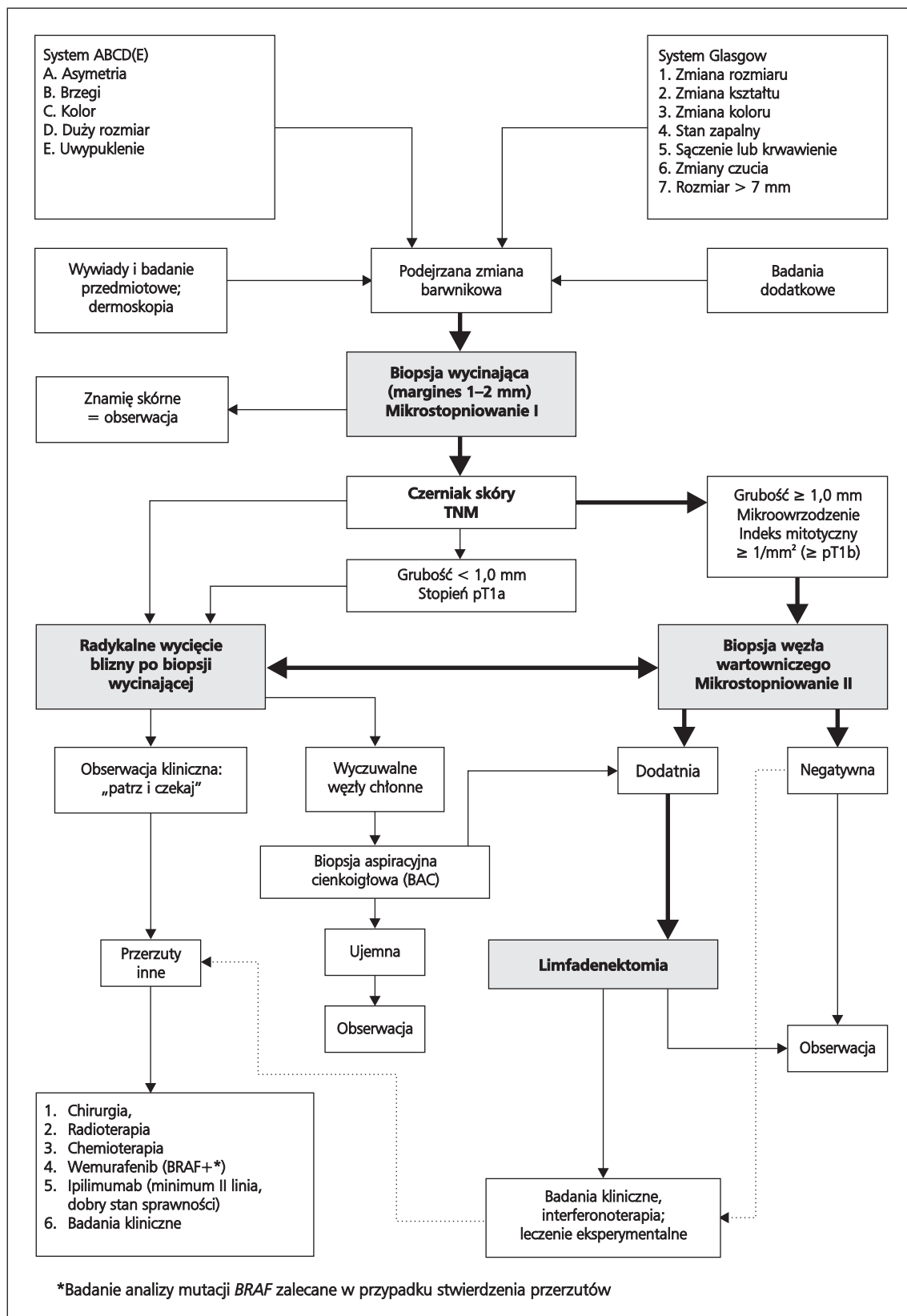
szczepionkę (działania niepożądane ogółem i w stopniach 3–4 — odpowiednio — 2-krotnie i 5-krotnie częściej). Obecnie nie znamy czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem.

Mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) stwierdzane są w około 75% przypadków czerniaka skóry. Dominującym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MEK/ERK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF, przy czym mutacje somatyczne w genie *BRAF* obserwuje się w 50–70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem w I linii u chorych z mutacją *BRAF*V600 wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji (różnica — około 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica — około 3 miesiące) [20]. Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* (oznaczanie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). Pomimo, że u większości chorych dochodzi do pojawiania się 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 na poziomie 13–16 miesięcy, co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (nadwrażliwość na promieniowanie UV), jak również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rogowiek kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Niepożądane działania powodują dość często konieczność obniżenia dawki wemurafenibu.

W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych) [21]. W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK — trametynibu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* [22]. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS* [23].

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

Ponieważ inhibitory BRAF 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 (mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 6–7 miesięcy), leki te powinno się rozważać



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

jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji leczenia ipilimumabem i wemurafenibem u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów *BRAF* jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji *BRAF* podstawową opcją w drugiej linii terapii jest ipilimumab. Inhibitory kinazy tyrozynowej są przedmiotem intensywnych badań w terapii skojarzonej (z ipilimumabem, inhibitorami MEK, angiogenezy lub szlaku mTOR). Aktualnie toczą się również badania nad innymi lekami o nieswoistym działaniu immunostymulującym (np. przeciwciała anty-PD1, anty-PDL1). W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją *KIT* obserwowano aktywność inhibitorów kinazy *KIT* [24].

Obserwacja po leczeniu

Nie ma opracowanych standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu czerniaka skóry — częstotliwość i rodzaj badań oraz długość 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.

Rutynowo w ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3-4 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 3 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu i dlatego rekomendowane schematy badań kontrolnych zalecają w tym okresie intensyfikację kontroli, 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 wpływu chłonnego (ewentualny rozsiew *in-transit*). Do oceny regionalnych węzłów chłonnych — oprócz palpacji — można stosować badanie ultrasonograficzne. Badanie kliniczne można uzupełnić wykonaniem konwencjonalnej rentgenografii klatki piersiowej i ultrasonografii jamy brzusznej. Badania krwi — z wyjątkiem oznaczenia aktywności LDH — nie są zalecane. Badania obrazowe (np. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) wykonuje się jedynie w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów. Biorąc pod uwagę coraz skuteczniejsze leczenie choroby przerzutowej, należy rozważyć intensywniejsze badania kontrolne u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

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

Podsumowanie

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla postawienia rozpoznania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Istnieje powszechne przekonanie, że wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale daje szansę wyleczenia u blisko 90% chorych. Zwykle zmiany barwnikowe o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi mogą być usunięte ambulatoryjnie w ramach wycięcia mieszczącego się w definicji biopsji wycinającej. Kolejne etapy postępowania obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na rycinie 2.

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

Dr hab. med. Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Przyjęto do druku: 14 grudnia 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Gdańsk: Via Medica, 2011.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2011.
3. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5: 20–32.
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M i wsp. and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl 7): vii86-vii91.
5. NCCN Guidelines. Melanoma version 1.2013.

6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i wsp. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–206.
7. Morton DL, Thompson JF, Ochran AJ i wsp. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *NEJM* 2006; 355: 1307–1317.
8. Wong SL, Balch CM, Hurlley P i wsp; American Society of Clinical Oncology; Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012 Aug 10; 30 (23): 2912–8. Epub 2012 Jul 9. Review.
9. 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 (pT2–pT3). *Ann Surg Oncol* 2008; 15(8): 2223–2234.
10. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C i wsp. Sentinel node tumor burden according to the rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008; 248: 949–955.
11. Testori A, Rutkowski P, Marsden J i wsp. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009 Aug; 20 Suppl 6: vi22–9.
12. Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem Oncol* 2007; 34: 509–515.
13. Sondak VK, Gonzalez RJ, Kudchadkar R. Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 105–114.
14. Eggermont AM, Suci S, Testori A i wsp. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012 Jan; 48 (2): 218–25. Epub 2011 Nov 5.
15. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J i wsp. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 Jun; 13 (6): 589–597. Epub 2012 May 9.
16. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and Indications. *Oncology* 2004; 18: 99–107.
17. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *NEJM* 2010; 19; 363 (8): 711–723.
18. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M i wsp. Ipilimumab — postę w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Klin* 2011; 7: 231–245.
19. Wolchok JD, Hoos A, O'Day SJ i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412–7420.
20. Chapman PB, Hauschild A, Robert i wsp; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 30; 364 (26): 2507–2516. Epub 2011 Jun 5.
21. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 Jul 28; 380 (9839): 358–365. Epub 2012 Jun 25.
22. Flaherty KT, Robert C, Hersey P i wsp. for the METRIC Study Group. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012 Jul 12; 367 (2): 107–14. Epub 2012 Jun 4.
23. Ascierto PA, Berking C, Agarwala SS i wsp. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl); Abstr 8511.
24. Guo J, Si L, Kong Y i wsp. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2904–2909.