

Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów

Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients

Zespół autorski:

Piotr Rutkowski¹, Piotr J. Wysocki^{2, 3}, Katarzyna Kozak¹, Anna Nasierowska-Guttmejer^{4, 5}, Arkadiusz Jeziorski⁶, Wojciech M. Wysocki⁷, Ewa Kalinka⁸, Tomasz Świtaj¹, Grażyna Kamińska-Winciorek⁹, Anna M. Czarnecka¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Bożena Cybulska-Stopa¹⁰, Piotr Wiśniewski¹¹, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{11, 12}, Marcin Zdzienicki¹, Marek Ziobro¹⁰, Jacek Fijuth¹³, Andrzej Kawecki¹⁴, Andrzej Tysarowski¹¹, Bożena Romanowska-Dixon¹⁵, Anna Markiewicz¹⁵, Marek Dedecjus¹⁶, Tomasz Kubiowski¹⁷, Kamil Dolecki¹⁸, Hanna Tchórzewska-Korba¹⁹, Lidia Rudnicka²⁰, Witold Owczarek²¹, Maciej Krzakowski²²

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 MSWiA w Warszawie

⁵Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

⁶Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, II Oddział Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Wielodyscyplinarnego Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja 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

¹⁰Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

¹¹Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹²Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

¹³Zakład Radioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

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

¹⁵Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Wydział Lekarski, Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie

¹⁶Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁷SP ZOZ Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii, Klinika Onkologii i Immunohematologii z Oddziałem Dziennym Terapii Onkologicznej w Olsztynie

¹⁸Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięśniaki i Czerniaki "Sarcoma"

¹⁹Zakład Rehabilitacji, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²⁰Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Dzieciątka Jezus

²¹Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

²²Klinika 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, Kozak K. et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/2021.0042

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

Metodologia	389
Część I. Czerniaki skóry i błon śluzowych	389
Podsumowanie	389
Diagnostyka	389
Ocena stopnia zaawansowania	389
Leczenie stopni I–III (operacyjnych)	390
Leczenie stopnia III nieoperacyjnego i IV	390
Obserwacja po leczeniu	390
Epidemiologia i etiologia	390

Diagnostyka	391
Różnicowanie	392
Dermoskopia (dermatoskopia)	392
Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca pierwotnej zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)	393
Diagnostyka histopatologiczna	393
Diagnostyka molekularna	394
Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze	395
Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego	395
Czynniki rokownicze	398
Pierwotne ognisko czerniaka	398
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)	398
Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)	398
Leczenie	398
Zasady leczenia ogniska pierwotnego i ocena chirurgiczna regionalnych węzłów chłonnych	398
Leczenie chirurgiczne po biopsji wycinającej	398
Biopsja węzła wartowniczych (mikrostopniowanie II)	398
Radioterapia	400
Leczenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	400
Leczenie po dodatnim węzle wartowniczym	400
Leczenie w przypadku obecności przerzutów w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych	401
Ogniska satelitarne, przerzuty <i>in-transit</i> i wznowa miejscowa	401
Czerniaki zlokalizowane w obrębie błon śluzowych	403
Leczenie uzupełniające	404
Immunoterapia	404
Interferon alfa-2b	404
Ipilimumab	405
Niwolumab	405
Pembrolizumab	405
Pozostałe leki immunologiczne	405
Terapia ukierunkowana molekularnie	405
Dabrafenib z trametynibem	405
Radioterapia uzupełniająca	405
Leczenie chorych w stadium uogólnienia	406
Chemioterapia	406
Immunoterapia	406
Przeciwciała anty CTLA-4 (ipilimumab)	406
Przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab)	408
Przeciwciała anty-PD-1 z anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem)	409
Leczenie ukierunkowane molekularnie	409
Inhibitory BRAF/MEK	409
Inhibitory kinazy KIT	410
Sekwencja terapii systemowej	410
Leczenie skojarzone	410
Rehabilitacja	410
Fizjoterapia pacjentów z obrzękami chłonnymi po leczenie nowotworów [103]	412
Obserwacja po leczeniu	412
Podsumowanie	413
Część II. Czerniak oka	414
Czerniak błony naczyniowej oka	414
Epidemiologia i etiologia	414
Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze	414
Objawy	415
Badania diagnostyczne	415
Diagnostyka różnicowa	417
Uwagi	417
Leczenie	417
Zachowawcze	417
Chirurgiczne radykalne	418
Leczenie w stadium uogólnienia	418
Obserwacja i leczenie powikłań miejscowych	418
Czerniak spojówki	418
Konflikt interesów	419
Piśmiennictwo	419

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur.

1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności

II — Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością

III — Prospektywne badania kohortowe

IV — Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

2. Siła zaleceń

1 — Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomysłność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego

2A — Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomysłność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego

2B — Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego

Metodologia

Przegląd wszystkich badań klinicznych II i III fazy dostępnych w PubMed i opublikowanych w latach 1990–2021 i zawierających hasło czerniak (*melanoma*) oraz aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa

Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Surgical Oncology*), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Część I

Czerniaki skóry i błon śluzowych

Podsumowanie

Diagnostyka

- Badanie dermatoskopowe (dermoskopowe) jest zalecane do oceny zmian skórnych, w szczególności przed planowanym ich usunięciem.
- W przypadku zmian skórnych należy wykonać biopsję wycinającą (w większości przypadków w znieczuleniu miejscowym), zachowując minimalny margines chirurgiczny 1–2 mm (III, 2A).
- Raport badania histopatologicznego zmiany pierwotnej powinien obowiązkowo zawierać: grubość nacieku według Breslawa w mm, obecność lub nieobecność owrzodzenia, liczbę figur podziału na 1 mm², stopień zaawansowania pT, fazy wzrostu, obecność lub nieobecność mikroskopowych ognisk satelitarnych, margines obwodowy oraz głęboki (ocena radykalności zabiegu).
- Badanie molekularne w kierunku obecności mutacji genu BRAF jest obowiązkowe u chorych w stopniu III (operacyjnym i nieoperacyjnym) i IV (I, 1) oraz rekomendowane w stopniu IIC.

Ocena stopnia zaawansowania

- Badanie fizykalne z dokładną oceną całej skóry (szczególnie ocena innych podejrzanych zmian barwnikowych, guzków satelitarnych lub *in-transit*, regionalnych węzłów chłonnych oraz ewentualnych przerzutów odległych).
- W wyższych stopniach zaawansowania zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego (USG), tomografii komputerowej (TK) i/lub pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) w celu właściwej oceny stopnia zaawansowania.

Leczenie stopni I–III (operacyjnych)

- U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak grubości > 2 mm — margines 2 cm) (I, 1).
- Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana, jeśli grubość nacieku Breslowa $\geq 0,8$ mm lub z (mikro-) owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (pT1b–T4b) (I, 1).
- Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka.
- Limfadenektomia po dodatkim węźle wartowniczym nie jest rutynowo zalecana (I, 2A).
- Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 2A).
- Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametynibem, jeśli obecna mutacja BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab) (I, 1).
- Radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana (II, 1).

Leczenie stopnia III nieoperacyjnego i IV

- U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych.
- W systemowym leczeniu u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 stosuje się inhibitor BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz, niezależnie od statusu mutacji BRAF, immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub anty-CTLA-4 (ipilimumab) w monoterapii lub w skojarzeniu (niwolumab z ipilimumabem) (I, 1).
- Optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji BRAF) nie została określona.
- Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybkim ustąpieniem objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejszy odsetek odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe i utrzymują się również po zakończeniu terapii.

Obserwacja po leczeniu

- Edukacja chorego w zakresie samobadania skóry oraz węzłów chłonnych.
- Badanie przedmiotowe i podmiotowe, z uwzględnieniem oceny całej skóry, szczególnie okolicy blizny po wycięciu czerniaka oraz regionalnych węzłów chłonnych (badanie co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 3–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat) (II, 2A).
- USG regionalnych węzłów chłonnych co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatkiego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii oraz gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b (co 4 miesiące przez pierwsze 2 lata, potem co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, do 5 lat włącznie).
- Nie jest rekomendowane wykonywanie badań obrazowych u bezobjawowych chorych po 5 latach obserwacji.
- Częstotliwość i rodzaj badań oraz długość okresu obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (II, 2A).

Epidemiologia i etiologia

Czerniaki są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6/100 tys., co odpowiada w ostatnich latach około 3800 zachorowaniom rocznie (około 1800 u mężczyzn i około 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 tys. u mężczyzn i 1,4/100 tys. 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, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne [np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, *familial atypical mole syndrome*)] (III, 2A). Ochrona przed nadmiernym działaniem promieniowania ultrafioletowego stanowi najważniejszy element profilaktyki pierwotnej czerniaka (III, 2A).

W ponad 90% przypadków czerniaki rozwijają się w skórze. Jednak melanocyty występują również poza nią (w nabłonkach śluzówki dróg oddechowych, pokarmowych i moczowo-płciowych, błonie naczyniowej oka, oponach mózgowych), co może prowadzić do powstania zmian pierwotnych również w tych lokalizacjach.

Czerniaki błon śluzowych są bardzo rzadkimi nowotworami i stanowią około 1% wszystkich czerniaków (w Polsce rocznie notuje się kilkadziesiąt przypadków). Wywodzą się one głównie z rejonu głowy i szyi (nosogardło), przewodu pokarmowego (najczęściej okolicy odbytu) oraz narządów moczowo-płciowych (głównie okolice sromu i pochwy) [4]. Czerniaki błon śluzowych dotyczą głównie osób starszych (średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat), chociaż czerniak błony śluzowej jamy ustnej często występuje w młodszym wieku [5, 6]. Czerniak błony śluzowej występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, głównie z powodu rozwoju choroby w okolicy narządów płciowych. Szacuje się, że 20% czerniaków błon śluzowych ma charakter wieloogniskowy [7], w porównaniu z mniej niż 5% czerniaków powstających w skórze [8]. Około 40% czerniaków błon śluzowych jest bezbarwna (amelanocytarne), podczas gdy w skórze występują one w mniej niż 10% przypadków. Czerniaki błon śluzowych cechują się agresywnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem. U większości chorych ostatecznie dochodzi do wystąpienia przerzutów odległych, pomimo wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego. Przeżycie całkowite 5-letnie w przypadku czerniaka błony śluzowej wynosi tylko 25% [9].

W około 3% przypadków [10], po stwierdzeniu komórek czerniaka w węzłach chłonnych lub innych narządach, nie można określić ogniska pierwotnego czerniaka — tak zwane czerniaki z nieznanego ogniska pierwotnego (T0). Czerniaki z nieznanego ogniska pierwotnego powinny być traktowane jak czerniaki 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. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 70–95% oraz, odpowiednio, 30–70% i 20–40% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia, mimo stosowania nowoczesnego leczenia systemowego.

Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym, u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające, dlatego należy dążyć do wykrycia czerniaka na jak najwcześniejszym etapie choroby. 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 możliwość wyleczenia czerniaka skóry.

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 [11, 12].

Diagnostyka

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry, to znaczy informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze, wystąpieniu nowych ognisk barwnikowych i towarzyszące im objawy (np. świąd) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (m.in. przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z łóżek samoopalających — solarium, występowanie czerniaków w rodzinie oraz przebyte leczenie immunosupresyjne czy też zakażenie, ludzkim wirusem niedoboru odporności — HIV, *human immunodeficiency virus*). 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.

Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie (tab. 1). Najbardziej znany jest amerykański system kliniczny ABCDE, 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 ABCDE nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków (w tym — szczególnie czerniaków wczesnych o średnicy < 5 mm, czerniaków guzkowych, zazwyczaj bez cechy heterogenności barw i nieregularności brzegu oraz czerniaków bezbarwnikowych i zmian w obrębie skóry owłosionej głowy) [1].

Najważniejszym jednak elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest całościowe badanie skóry (IV, 2A). Cienkie czerniaki (< 1 mm grubości wg Breslowa) są przeważnie wykrywane w czasie badania lekarskiego, natomiast bardzo rzadko przez chorego lub członków jego rodziny. Badanie skóry powinno być przeprowadzane, w miarę możliwości, 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).

Tabela 1. System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację części czerniaków na podstawie badania klinicznego bez użycia dodatkowych metod diagnostycznych

System ABCDE

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 jasnobrazowego 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 **dynamika** (*dynamics*) zmian morfologicznych w guzie

E (*elevation* lub *evolution*) — **uwypuklenie** 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 uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy (*extension* lub *volution*)

Różnicowanie

Jednostki chorobowe, które należy uwzględnić podczas różnicowania wczesnego i zaawansowanego miejscowo czerniaka skóry, przedstawiono w tabeli 2.

Dermoskopia (dermatoskopia)

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej, szybkiej i nieinwazyjnej diagnostyce jest dermoskopia (dermatoskopia) (II, A) [13, 14]. Badanie polega na oglądaniu wszystkich zmian na skórze pacjenta za pomocą dermoskopu ręcznego ze światłem spolaryzowanym lub niespolaryzowanym z imersją w powiększeniu 10-krotnym [13, 14]. Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostsza zasada oceny dermoskopowej (tzw. trzypunktowa skala dermoskopowa wg Argenziano) opiera się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur dermoskopowych 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 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 dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, obejmujących

Tabela 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry

- Znamię barwnikowe/melanocytarne (*melanocytic naevus*), w tym znamię łączące (*junctional melanocytic naevus*), znamię złożone (*compound melanocytic naevus*)
- Znamię błękitne (*blue naevus*)
- Plama soczewicowata (*simple lentigo*)
- Rogowacenie słoneczne barwnikowe (*actinic/solar keratosis*)
- Powierzchniowy rak podstawnokomórkowy skóry (*superficial basal cell carcinoma*)
- Znamię Spitz (*Spitz naevus*)
- Tatuaż

Czerniak zaawansowany miejscowo

- Brodawka łojotokowa (*seborrhoeic keratosis/wart*)
- Włókniak twardy skóry (*dermatofibroma/fibrous histiocytoma*)
- Rogowiak kolczystokomórkowy (*keratoacanthoma*)
- Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (*pigmented basal cell carcinoma*)
- Naczyniak (*haemangioma*)
- Wynaczynienie żyłne
- Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (*pyogenic granuloma/lobular capillary haemangioma*)
- Barwnikowy torbielak potowy
- Mięsak Kaposiego (*Kaposi sarcoma*)
- Kłębczak (*glomus tumor*)
- Inne guzy przydatkowe, zwłaszcza barwnikowe
- Grzybica paznokci
- Krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

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 na podstawie charakterystycznych cech i wzorców dermoskopowych dla powyższych 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 biopsji wycinają-

cej nie można przeprowadzić (np. przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), możliwe jest wykonanie biopsji do badania histopatologicznego pod kontrolą dermatoskopu (*dermoscopy-guided biopsy*).

Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca pierwotnej zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

Biopsja wycinająca pierwotnej 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, 2A) [1, 12, 15]. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycinania znamion, które nie budzą podejrzenia czerniaka skóry.

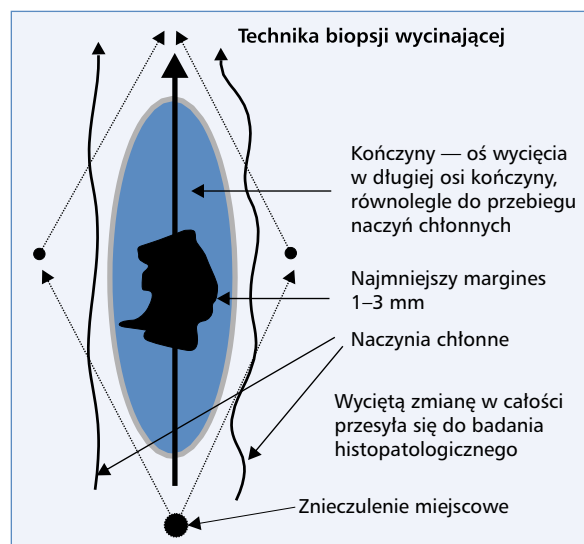
Biopsja wycinająca jest prostym zabiegiem chirurgicznym i często jest możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzanej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiętkowym z marginesem bocznym 1–3 mm niezmięnionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (ryc. 1), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cięcie zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie należy 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), wykonać biopsję cienko- lub gruboigłową lub biopsję nacinającą (pobrać wycinek ze zmiany).

Diagnostyka histopatologiczna

Badanie patomorfologiczne materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej zmiany pierwotnej składa się z badania makro- i mikroskopowego wraz z określeniem cech obowiązkowo i warunkowo badanych,



Rycina 1. Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzanej 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 (wg W. Ruki)

które powinien zawierać wystandaryzowany raport histopatologiczny.

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 skóry ze zmianą

Cechy mikroskopowe oceniane obowiązkowo:

 - a. Rozpoznanie histopatologiczne zgodne z klasyfikacją histopatologiczną zmian melanocytarnych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 2018 oraz kodem ICD-O.
 - b. Grubość nacieku według Breslawa w milimetrach, mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów.
 - c. Stopień zaawansowania pT według klasyfikacji pTNM AJCC/UICC 8. wydania 2017 [16].
 - d. Obecność lub nieobecność owrzodzenia obejmującego całą grubość pokrywającego guz naskórka, będącego wynikiem wnikania do naskórka komórek czerniaka, a niebędącego owrzodzeniem mechanicznym, oraz określenie jego rozległości na podstawie średnicy lub odsetka zajętej powierzchni nad guzem.

- e. Liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, mierzona w polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. *hot spots*).
- f. Fazy wzrostu [horyzontalna (radialna) — śród-naskórkowa, *in situ* oraz strzałkowa (wertykalna), zawsze inwazyjna skórna].
- g. 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).
- h. Margines obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi.

Cechy warunkowo określane w raporcie histopatologicznym:

- a. Obecność stopnia regresji.
- b. Głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV, V).
- c. Typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna).
- d. Obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego (TILs, *tumor-infiltrating lymphocytes*) oceniane tylko w komponencie wertykalnym: nieobecne, średnioobfite — *TILs non-brisk*, obfite — *TILs brisk*.
- e. Obecność lub brak naciekania naczyń chłonnych i krwionośnych.
- f. Obecność lub brak naciekania pni nerwowych.
- g. Obecność znamienia.

W wybranych przypadkach w diagnostyce różnicowej między łagodnymi i złośliwymi zmianami melanocytarnymi, w celu potwierdzenia przerzutów klinicznie niejawnych w węzłach chłonnych wartowniczych i przerzutów odległych należy wykonać panel przeciwciał w badaniach immunohistochemicznych: HMB45, Melan A, p16, SOX-10, Ki-67

Klasyfikacja histopatologiczna zmian melanocytarnych WHO (*WHO classification of Skin Tumours 4th Edition 2018*) wyróżnia następujące typy czerniaka [17]:

- 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 przewlekle 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 akralny (*acral melanoma*);
- czerniak błon śluzowych (*mucosal melanomas: genital, oral, sinonasal*);

- czerniak lentiginalny błon śluzowych (*mucosal lentiginous melanoma*),
- 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*).

Ocena ekspresji receptora PD-L1, podawana jako odsetek dodatknych komórek nowotworowych, może być przydatna u chorych w stopniu III lub IV (I, 2B), chociaż jej zastosowanie kliniczne jest obecnie bardzo ograniczone [10].

Diagnostyka molekularna

Wykonywanie badań molekularnych w kierunku obecności mutacji genu *BRAF* (w materiale utrwalonym, zatopionym w bloczku parafinowym) jest obowiązkowe u chorych w stopniu III (operacyjnym i nieoperacyjnym) i IV (I, 1) [10] oraz rekomendowane w stopniu IIC. Nie zaleca się natomiast wykonywania oceny mutacji u chorych na pierwotne czerniaki w stopniu I oraz IIA–IIB [10]. W razie braku mutacji *BRAF* należy rozważyć badania pod kątem mutacji *NRAS* i *KIT* (II, 2B) [10]. Nie ma konieczności dodatkowego pobierania materiału w celu weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych z ognisk przerzutowych. Badania genetyczne należy wykonywać w ośrodkach poddawanych kontroli jakości. Laboratoria powinny dysponować dwiema alternatywnymi metodami identyfikacji mutacji w kodonie 600 genu *BRAF*. Najpowszechniejszym rozwiązaniem są testy bazujące na metodzie qPCR, które w stosunkowo krótkim czasie i z wysoką czułością pozwalają na identyfikację większości wariantów mutacji w kodonie. Druga metoda oznaczania mutacji w *BRAF* powinna pozwolić na precyzyjne zweryfikowanie wariantu genetycznego w kodonie 600. Zastosowanie znajduje tu sekwencjonowanie bezpośrednie Sangera. Umożliwia ono identyfikację wszystkich wariantów występujących w genie *BRAF* w eksonie 15 (regiony kodonu 600), a także rozróżnia wszystkie warianty mutacji w samym kodonie 600, między innymi wariant p.(Val600Glu), c.1799T>A, nazwa zwyczajowa V600E; wariant p.(Val600Glu), c.1799_1800delinsAA,

nazwa zwyczajowa V600E2; wariant p.(Val600Lys), c.1798_1799GT>AA, nazwa zwyczajowa V600K; wariant p.(Val600Asp), c.1799_1800delinsAC, nazwa zwyczajowa V600D; wariant p.(Val600Asp), c.1799_1800delinsAT, nazwa zwyczajowa V600D2; p.(Val600Gly), c.1799T>G, nazwa zwyczajowa V600G; p.Val600Arg, c.1798_1799GT>AG, nazwa zwyczajowa V600R; p.Val600Met, c.1798G>A, nazwa zwyczajowa V600M. Ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę, że poszczególne warianty przekładają się na różną aktywność kinazową białka BRAF. Z tego też względu sekwencjonowanie Sangera stosuje się często również jako analizę weryfikacyjną po wykryciu mutacji przy użyciu testu opartego na qPCR. Testy qPCR przeważnie nie rozróżniają zidentyfikowanych wariantów, tylko umożliwiają stwierdzenie, że mutacja jest obecna w danym kodonie, ale nie pozwalają na stwierdzenie, jaki dokładnie nukleotyd (i w konsekwencji) aminokwas został wprowadzony. W tym miejscu należy również wspomnieć, iż w przeciwieństwie do sekwencjonowania, testy qPCR są dedykowane do identyfikacji tylko wybranych wariantów V600 (nie wszystkich). Dlatego w przypadku wykorzystania testu qPCR, który był dedykowany do identyfikacji tylko wybranych wariantów V600 (nie wszystkich) i nie wykryciu mutacji *BRAF*, zaleca się wykonanie sekwencjonowania bezpośredniego w celu weryfikacji wyniku, szczególnie w sytuacji, kiedy obraz kliniczny przemawia za obecnością mutacji *BRAF*.

Alternatywą do testowania materiału tkankowego pod kątem mutacji *BRAF* może być ctDNA (*circulating tumor DNA*). Wolnokrążący w krwiobiegu DNA wydzielany przez komórki nowotworowe może być pozyskany od pacjenta z użyciem dedykowanych zestawów do pobierania i kolekcjonowania krwi, tak zwanej płynnej biopsji. Techniki biologii molekularnej stosowane do oznaczeń mutacji V600 w ctDNA muszą charakteryzować się wysoką czułością analityczną (dedykowane zestawy qPCR i ddPCR). Należy jednak podkreślić, że ctDNA może być użyte do badania mutacji *BRAF* jedynie w momencie, kiedy materiał tkankowy jest niedostępny lub ze względu na niską jakość jest niediagnostyczny [18, 19].

Zaleca się wykonywanie diagnostyki mutacji występujących w promotorze genu *TERT* i genie *HRAS* w celu prawidłowej klasyfikacji zmian melanocytowych typu spitzoidnego ze szczególnym uwzględnieniem różnicowania z czerniakiem w tej grupie zmian melanocytowych [20, 21].

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków wiążą się ze specyficznymi mutacjami. Mutacje w genach *BRAF*, *CDKN2A*, *NRAS* i *TP53* — czerniaki skóry; w genach *NF1* i *KIT* — czerniaki akralne; w genach *SF3B1* — czerniaki błon śluzowych; w genach *GNAQ*, *GNA11* — czerniaki wywodzące się ze znamienia błękitnego oraz narządu wzroku [22].

W niewielkim odsetku zmian pierwotnych, gdzie morfologia i badania immunohistochemiczne nie pozwa-

lają na jednoznaczne określenie statusu nozologicznego zmiany (jednostki należące do kategorii zmian melanocytarnych o niepewnym potencjale złośliwości, czasem określane także jako zmiany typu borderline) możliwe jest wykorzystanie technik biologii molekularnej w celu doprecyzowania rozpoznania. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w Europie i na świecie w tym celu można wykorzystać: barwienia immunohistochemiczne, profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*), fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), porównawczą hybrydyzację genomową (CGH, *comparative genomic hybridization*) lub sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*).

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM (*tumor-node-metastases*) pochodzi z rewizji przedstawionej w 2017 roku (tab. 3) (II, 2A) [16].

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, 2A).

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

W pierwszej kolejności powinno się przeprowadzić dokładne badanie fizykalne, obejmujące badanie całej skóry (obecność innych podejrzanych zmian barwnikowych, zmian satelitarnych lub/i *in transit*), ocenę węzłów chłonnych oraz badanie pod kątem obecności ewentualnych przerzutów odległych. W czerniakach o niskim klinicznym stopniu zaawansowania zmiany pierwotnej (pT1a) badania obrazowe nie są rutynowo wymagane. Natomiast w wyższych stopniach T (T1b–pT4b) wskazane jest przed usunięciem blizny z biopsją węzła wartownika wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) regionalnych węzłów chłonnych. W razie obecności podejrzanych zmian w badaniu USG należy zawsze wykonać biopsję z oceną histologiczną. Jeśli nie ma objawów klinicznych, badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem lub pozytonowa tomografia emisyjna (PET-TK) oraz rezonans magnetyczny (MR) mózgowia nie są zalecane, choć można rozważyć ich wykonanie w wyższych stopniach zaawansowania (pT3b i wyżej) (III, 2B) [10]. W przypadku klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania TK lub MR z kontrastem miednicy i jamy brzusznej.

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>)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Tx	Nie dotyczy Nie można określić grubości nacieku (np. diagnoza przez łyżeczkowanie)	Nie dotyczy
T0	Nie dotyczy Brak obecności zmiany pierwotnej (np. zmiana o nieznanym punkcie wyjścia lub regresja zmiany pierwotnej)	Nie dotyczy
T1	≤ 1,0	Nieznane lub nieokreślone
T1a	< 0,8	Bez owrzodzenia
T1b	< 0,8 0,8–1,0	Z owrzodzeniem Z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2	> 1,0–2,0	Nieznane lub nieokreślone
T2a	> 1,0–2,0	Bez owrzodzenia
T2b	> 1,0–2,0	Z owrzodzeniem
T3	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone
T3a	> 2,0–4,0	Bez owrzodzenia
T3b	> 2,0–4,0	Z owrzodzeniem
T4	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone
T4a	> 4,0	Bez owrzodzenia
T4b	> 4,0	Z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych*
Nx	Nie można określić 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 (jawnego) klinicznie	Nie
N1c	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych lub obecność <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 (jawny) klinicznie	Nie
N2c	Przerzut do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak
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 (jawny) klinicznie, lub pakiet węzłowy	Nie
N3c	Przerzuty do 2 lub więcej węzłów chłonnych i/lub pakiet węzłowy	Tak

→

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

Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Aktywność LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub pozaregionalne węzły chłonne	Nieznana lub nieokreślona
M1a(0)		Prawidłowa
M1a(1)		Zwiększona
M1b	Płuca ± lokalizacje M1a	Nieznana lub nieokreślona
M1b(0)		Prawidłowa
M1b(1)		Zwiększona
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz ± lokalizacje M1a lub M1b	Nieznana lub nieokreślona
M1c(0)		Prawidłowa
M1c(1)		Zwiększona
M1d	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ± lokalizacje M1a, M1b lub M1c	Nieznana lub nieokreślona
M1d(0)		Prawidłowa
M1d(1)		Zwiększona

*Mikro-/satelitoza — naciek nowotworowy lub guzku (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; *in-transit* — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu chłonnki; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; WW — węzeł wartowniczy

B. Kategorie stopni zaawansowania

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

* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną/histopatologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być stosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycijnącej) 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

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 ablastycznym metodom z zakresu medycyny estetycznej lub dermatochirurgii), w takiej sytuacji klinicznej wskazane jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych (MR mózgowia, TK szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem lub PET-TK) (IV, 2B).

Rutynowo badania laboratoryjnie nie są wykonywane, natomiast w stopniu IV wykonywane jest oznaczenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*).

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.

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) [12, 15, 16, 23].

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 występowania 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 węzle chłonnym (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym z regionalnych 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.

Leczenie

Zasady leczenia ogniska pierwotnego i ocena chirurgiczna regionalnych węzłów chłonnych

Leczenie chirurgiczne po biopsji wycinającej

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki (I, 1). 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).

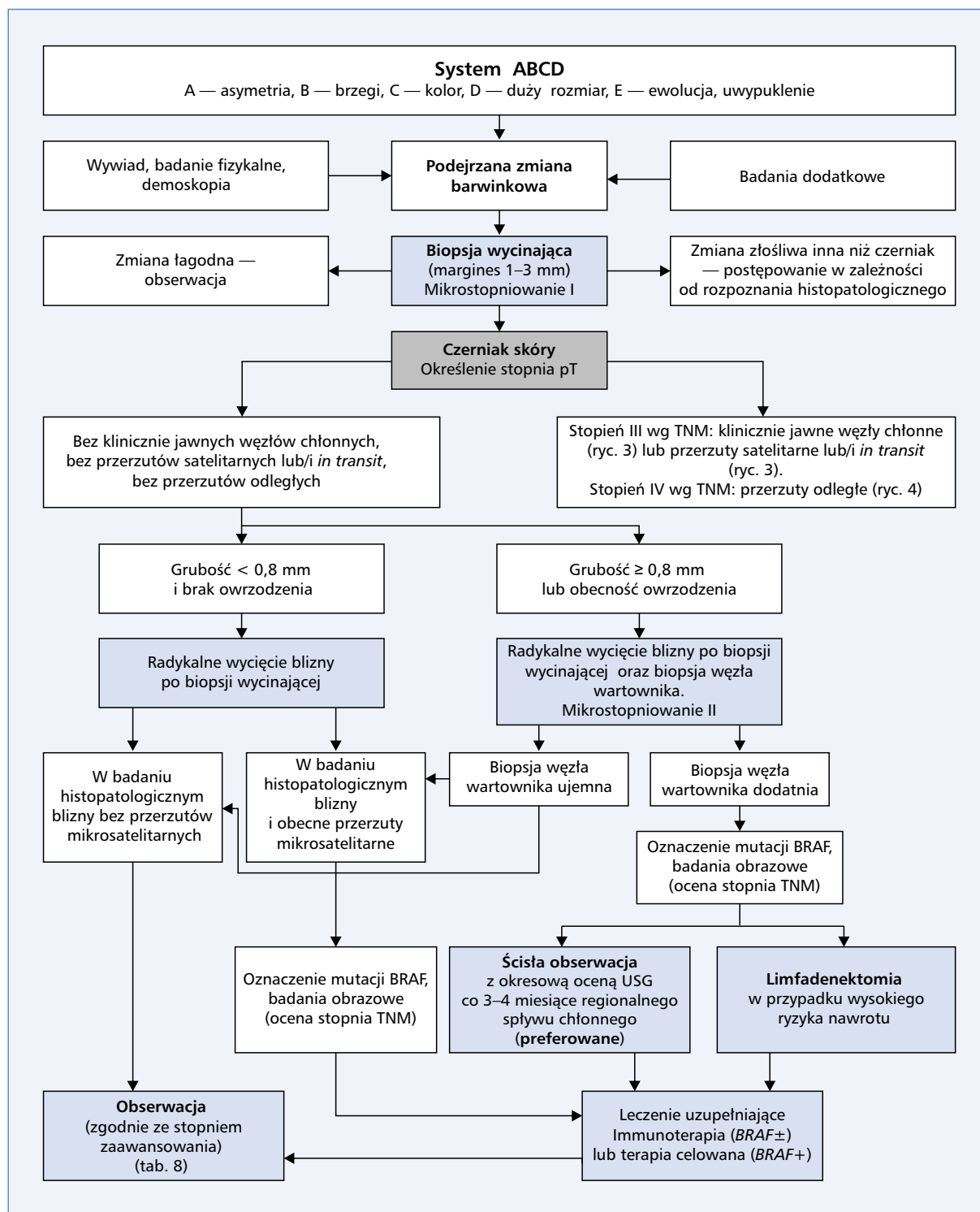
Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej.

Opierając się na wynikach sześciu wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych, odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć 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) (I, 1).

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 może być wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. Niektóre lokalizacje anatomiczne mogą wymuszać mniejsze marginesy radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka, należy jednak dążyć w przypadku czerniaków inwazyjnych do minimalnego marginesu 1 cm. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka.

Biopsja węzła wartowniczych (mikrostopniowanie II)

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy (I, 1) [1, 12, 24, 25]:



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

- 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 (mi- kro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku [czerniak, którego

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 1.2021, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO)* dotyczących ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości według Breslowa

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

ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b–T4b według 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*) [26] można rozważyć wykonanie biopsji węzła wartowniczego w czerniakach pT1b o grubości 0,8–1,0 mm przy stwierdzeniu dodatkowych niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak na przykład indeks mitotyczny $\geq 1/\text{mm}^2$ (II, 2A); — bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych [23].

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. 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 jawne kliniczne przerzuty czerniaka (depozyty przerzutowe widoczne makroskopowo) wystarczające jest pobranie jednego wycinka. W przypadkach badania węzłów chłonnych wartowniczych, celem potwierdzenia lub wykluczenia niejawnych klinicznie przerzutów czerniaka, należy wykonać seryjne skrawki

z całego węzła co 2–4 mm oraz badanie immunohistochemiczne markerów swoistych dla czerniaka jak HMB45, Melan-A, S-100, SOX-X. 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.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1 (MSLT-1)* wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów [24]. W badaniu MSLT-1 nie wykazano poprawy czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby i czasu przeżycia całkowitego w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych w porównaniu z grupą poddaną obserwacji. Jednak w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych przeżycia 10-letnie były znamienne 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%; $p = 0,006$) [24].

Radioterapia

Samodzielna RTH o założeniu radykalnym (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 przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Leczenie po dodatnim węźle wartowniczym

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym obecności przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych:

- pozostawić chorego w ścisłej obserwacji pod warunkiem wykonywania badań ultrasonograficznych splotu chłonnego co 3–4 miesiące (podstępowanie preferowane) lub,
- można rozważyć radykalną limfadenektomię (tzw. CLND, *completion lymph node dissection*), gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze — *nonsentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20% chorych [27] (szczególnie przy wielkości mikroprzerzutu > 1 mm).

Wyniki dwóch opublikowanych badań z losowym doborem chorych [28, 29], z których jedno nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej [29], nie wykazały u chorych poddawanych CLND poprawy czasu przeżycia całkowitego zależnego od czerniaka [28] oraz czasu przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych [29], 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 (I, 1). Należy też zauważyć, że stopień zaawansowania po CLND zmieniał się tylko w około 6% przypadków. Obecnie w praktyce klinicznej CLND wykonywana 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 naciek pozatorebkowy węzła wartowniczego [25, 30].

Przed podjęciem decyzji o rozległych miejscowych zabiegach chirurgicznych, konieczna jest ocena stopnia zaawansowania obejmująca techniki obrazowania o wysokiej rozdzielczości, takie jak PET-TK, TK lub MR, aby wykluczyć odległe przerzuty (III, 2A)

Leczenie w przypadku obecności przerzutów w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych

Klinicznie jawne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych to zmiany wykrywane w badaniu fizykalnym lub badaniach obrazowych (w 7. edycji AJCC cechę tę określano jako makroskopowo widoczne przerzuty w węzłach chłonnych). W przypadku potwierdzenia przerzutu czerniaka w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub w badaniu histopatologicznym należy wykonać limfadenektomię w zakresie regionalnego spływu chłonnego.

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy oprzeć się na badaniu klinicznym oraz analizach obrazowych. Należy przeprowadzić szczegółowe badania obrazowe, takie jak PET-TK, TK (zwłaszcza miednicy przy podejrzeniu przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych lub zasłonowych) lub MR, aby wykluczyć obecność przerzutów odległych. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów do mózgu wykonuje się zawsze w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i w stopniu IIIC.

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 elekttywnej 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 podejrzanych węzłów chłonnych lub w niektórych przypadkach po potwierdzeniu obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodejrzanych klinicznie spływów chłonnych (mikrostopniowanie II – zob. powyżej) [1, 24, 31] (ryc. 3).

Limfadenektomia terapeutyczna

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący (III, 2A):

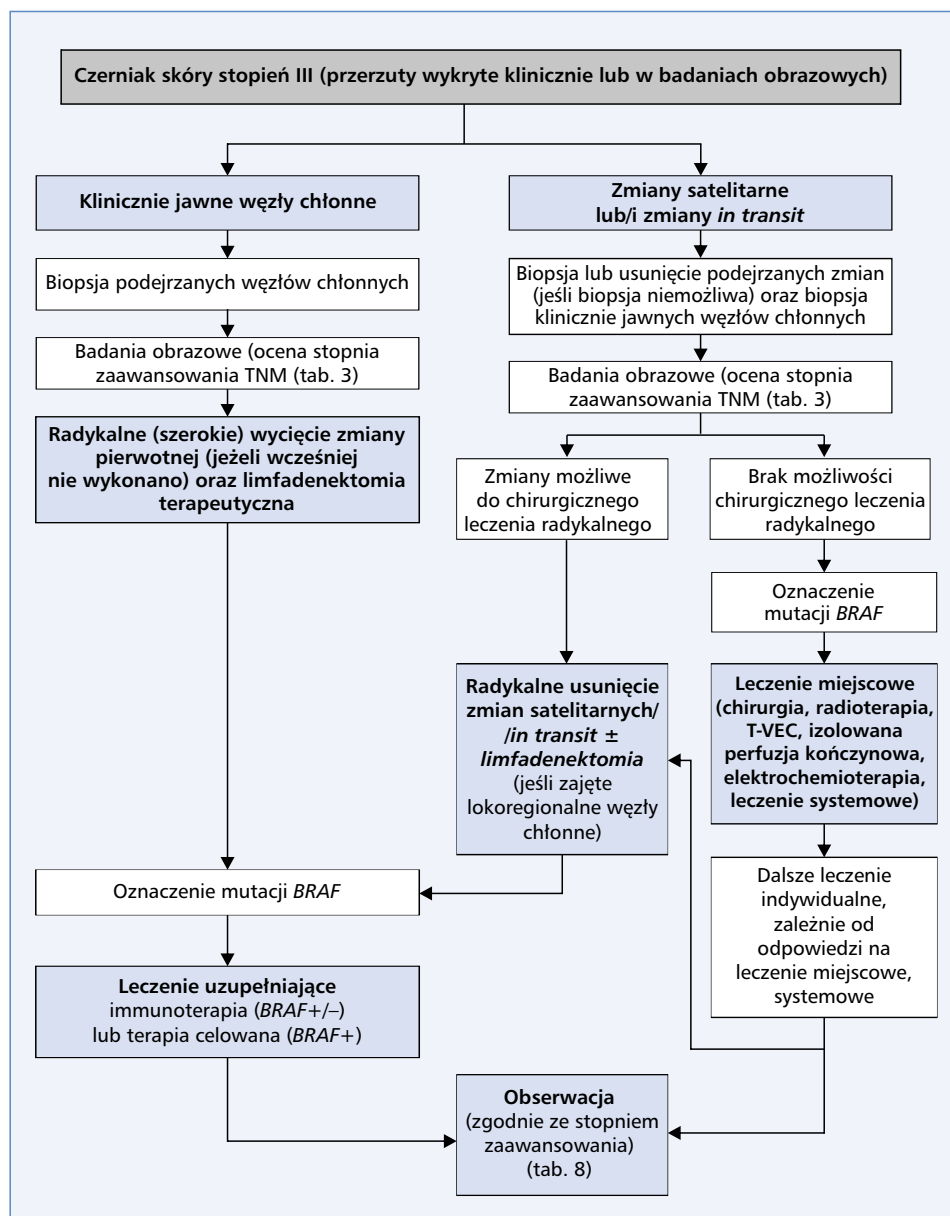
- w spływie pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z powięziami je otaczającymi: piętro dolne — węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe — węzły środkowe pachy, piętro górne — węzły żyły pachowej i podobojczykowej);
- w spływie 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 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 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.

W niektórych przypadkach istnieje konieczność wykonania limfadenektomii w obrębie dołu podkolanowego lub łokciowego.

W przypadku izolowanych przerzutów do węzłów chłonnych czerniaka z tak zwanego nieznanego ogniska pierwotnego stosuje się takie same zasady leczenia chirurgicznego i systemowego [32].

Ogniska satelitarne, przerzuty *in-transit* i wznowa miejscowa

Terminy satelitoza (mikro- i makroskopowa), przerzuty *in-transit* oraz wznowa miejscowa stanowią pewną ciągłość i przedstawiają różne obrazy tego samego zjawiska patologicznego. Satelitozą określa się naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowe) w skórze lub tkance podskórnej w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry, natomiast przerzutami *in-transit* zmiany nowotworowe w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska



Rycina 3. Czerniak skóry stopień III (przerzuty wykryte klinicznie lub w badaniach obrazowych)

pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki. Natomiast wznowa miejscowa to z reguły stan (często pojawia się nawet po bardzo szerokim wycięciu ogniska pierwotnego), który reprezentuje rozprzestrzenianie się czerniaków drogą otaczających naczyń chłonnych (mikrosatelity stają się makrosatelitami), a następnie mogą przechodzić w przerzuty *in-transit*. Z tego względu w większości opracowań wymienione postacie nawrotu czerniaka skóry analizowane są razem i wykazują podobne rokowanie (10-letnie przeżycie — 20–30%).

Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgicz-

ne. Powinno ono być zindywidualizowane i uwzględniać liczbę zmian, wielkość, lokalizację i przebieg kliniczny (III, 2A). W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Po resekcji należy kwalifikować chorego do systemowego leczenia uzupełniającego (II, B). 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 powinno się rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego

Tabela 5. Czerniak błon śluzowych rejonu głowy i szyi (wg TNM staging AJCC UICC 8th edition)

Guz pierwotny (T)	
T3	Zmiany ograniczone do błony śluzowej i tkanek miękkich bezpośrednio znajdujących się pod nią, niezależnie od grubości lub największego wymiaru, np. wieloogniskowe zmiany jamy nosowej, zmiany pigmentacyjne lub bez pigmentu jamy ustnej, gardła lub krtani
T4	Zmiany średnio lub bardzo zaawansowane
T4a	Zmiany średnio zaawansowane Zmiany naciekają głęboko tkanki miękkie, chrząstkę, kość lub pokrywają skórę
T4b	Zmiany bardzo zaawansowane Zmiany obejmują mózg, oponę twardą, podstawę czaszki, nerwy czaszkowe (IX, X, XI, XII), tętnicę szyjną, przestrzeń przedkręgową lub struktury śródpiersia
Regionalne węzły chłonne (N)	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych są obecne
Przerzuty odległe (M)	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe są obecne

(metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepwek — T-VEC, PV-10 lub interleukina 22 — nieobjęte wykazem świadczeń gwarantowanych) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (świadczenie refundowane w Polsce) (II, 2A) 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, 12, 15, 31, 33, 34].

Czerniaki zlokalizowane w obrębie błon śluzowych

Stopień zaawansowania czerniaka błony śluzowej jest określany w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej. Jednak uproszczony system stopniowania, pierwotnie opracowany dla czerniaków głowy i szyi, można zastosować we wszystkich przypadkach czerniaka błony śluzowej [35]. Wyróżnia się w nim trzy stopnie:

- stopień I — guz miejscowo zaawansowany;
- stopień II — zajęcie regionalnych węzłów chłonnych;
- stopień III — przerzuty odległe.

Niezależnie od lokalizacji pierwotnej podstawowym leczeniem jest radykalne wycięcie chirurgiczne w granicach tkanek zdrowych (IV, 2A); nie zidentyfikowano zalecanych marginesów chirurgicznych [36].

Czerniaki błon śluzowych rejonu głowy i szyi są bardzo rzadkim nowotworami o agresywnym przebiegu i złym rokowaniu. W 70–80% przypadków rozwijają się one w jamie nosowej oraz zatokach przynosowych, a w większości pozostałych przypadków w jamie ustnej. Należy zwrócić uwagę, że stopień zaawansowania choroby (TNM) jest inaczej określany niż w czerniakach skóry (tab. 5) [37]. Dane dotyczące leczenia czerniaków błon śluzowych w lokalizacji błon śluzowych rejonu głowy i szyi są ograniczone. W stopniach T3, N0-1 oraz T4a, N0-1 postępowaniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny. W stopniu T4b leczenie chirurgiczne nie jest zalecane, a postępowanie powinno być ustalane w zespołach wielodyscyplinarnych. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych szyjnych zalecanym postępowaniem jest limfadenektomia szyjna z następową radioterapią. Pooperacyjna radioterapia ogniska pierwotnego poprawia kontrolę lokoregionalną choroby i jest zalecana w większości przypadków [38]. W przypadku czerniaków zlokalizowanych w okolicy odbytu/odbytnicy nie stwierdzono korzyści z wykonywania amputacji brzuszno-kroczonej, jeżeli możliwe jest wykonanie resekcji miejscowej (III, 2A) [36, 39–42]. Resekcja radykalna pod postacią brzuszno-kroczonej resekcji odbytnicy może być uzasadniona w następujących sytuacjach klinicznych: — jeśli szerokie wycięcie miejscowe skutkowałoby upośledzeniem funkcji odbytu; — jeśli stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych kręzkowych (bez obecności przerzutów w innych organach); — jeśli nie można przeprowadzić resekcji z marginesem R0 bez wykonania resekcji odbytnicy; — w przypadku operacji ratunkowej, jeśli w badaniu patologicznym stwierdzono marginesy R1 lub doszło do wznowy miejscowej.

Tabela 6. Podsumowanie najważniejszych badań nad leczeniem uzupełniającym chorych na czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu choroby

Badanie	COMBI-AD dabrafenib + trametynib vs. placebo	Checkmate 238 ipilimumab vs. niwolumab	EORTC 1325/Keynote 054 pembrolizumab vs. placebo
Autor	Long 2017 Hauschild 2018	Weber 2017 Ascierto 2020	Eggermont 2018 Eggermont 2020
Populacja w badaniu	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC	IIIB, IIIC, IV	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC
Mutacje <i>BRAF</i>	100%	41%/43%	44%/43%
RFS	67% vs. 44% (2-letnie); HR 0,47 58% vs. 39% (3-letnie) 54% vs. 38% (4-letnie); HR 0,49 52% vs. 36% (5-letnie);	66% vs. 53% (18-mies.); HR 0,66 62,6% vs. 50,2% (24-mies.); HR 0,65 58% vs. 45% (36-mies.) 52% vs. 41% (48-mies.); HR 0,68	HR 0,57%; różnica 18-mies. 18,2%: 71,4% vs. 53,2% 36-mies. różnica 20% 64% vs. 44%
OS	91% vs. 83% (2-letnie) 86% vs. 77% (3-letnie); HR 0,57	78% vs. 77% (4-letnie)	NA

NA (not available) — brak danych; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; RFS (relapse-free survival) — przeżycie wolne od nawrotu choroby

Uzupełniająca radioterapia znajduje zastosowanie na zasadach ogólnych w przypadku nieradykalnej resekcji w ocenie mikroskopowej [43]. W niektórych lokalizacjach; jak czerniaki odbytu czy sromu; zaleca się wykonanie biopsji węzłów wartowniczych (III, 2B).

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest obecnie postępowaniem standardowym. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

Leczenie uzupełniające systemowe może być stosowane po dodatniej biopsji węzła wartowniczego bez konieczności uzupełniającej limfadenektomii. Leczenie dostępne jest w Polsce w ramach obowiązującego programu lekowego B.59. Podsumowanie najważniejszych badań nad leczeniem uzupełniającym chorych na czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu choroby zawarto w tabeli 6.

Obecnie zarejestrowano do systemowego (rocznego) leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnym wycięciu przerzutów w III stopniu zaawansowania (przerzutów do węzłów chłonnych lub *in transit*/satelitoza) dabrafenib z trametynibem (tylko chorzy z obecną mutacją w genie *BRAF*), pembrolizumab oraz niwolumab (ten ostatni również po metastazektomii w stopniu IV). Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby 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, 1).

Radioterapia jako leczenie uzupełniające może być rozważana tylko w zindywidualizowanych przypadkach i nie jest zalecana standardowo (II, 1).

Trwają badania nad zastosowaniem systemowego leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) w grupie chorych na czerniaka z klinicznymi przerzutami lokoregionalnymi.

Immunoterapia

Interferon alfa-2b

Interferon alfa-2b (IFN-alfa-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 [44, 45]. 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 alfa-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 uzupełniającej terapii IFN alfa-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz jej toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane (II, 2B). Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego IFN alfa-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, 2B) [46, 47]. Interferon nie jest objęty refundacją w leczeniu uzupełniającym w Polsce i wykazuje mniejszą skuteczność niż inne leki stosowane obecnie w leczeniu uzupełniającym.

Ipilimumab

W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA-4), w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doborem chorych [48] istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii (II, 2B) [49]. Ipilimumab nie jest zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Polsce.

Niwolumab

Niwolumab (przeciwciało anty-PD-1) w badaniu z losowym doborem u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał po roku 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności (I, 1) i jest to obecnie wskazanie zarejestrowane i refundowane [48]. 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) [50], odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 58% i był ponad 10% lepszy niż dla ipilimumabu. Podobne są wyniki obserwacji 4-letnich.

Pembrolizumab

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, 1) [51, 52]. Odsetek RFS po 3,5 roku obserwacji wyniósł w grupie leczonej uzupełniająco pembrolizumabem 59,8% w porównaniu z 41,4% dla grupy placebo [53]. Leczenie pembrolizumabem pozwala na uzyskanie dłuższego niż placebo czasu przeżycia bez nawrotów choroby z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia bez nawrotów wynoszącym 55,4%, współczynnikiem ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wynoszącym 0,61 oraz 5-letnim wskaźnikiem

przeżycia bez przerzutów odległych wynoszącym 60,6% ze współczynnikiem ryzyka rozwoju przerzutów odległych lub zgonu równym 0,62 [54].

Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIIB lub IIIC poprawia istotnie RFS i jest zarejestrowany obecnie w tym wskazaniu, ale nie refundowany w Polsce (II, 2A) [55].

Pozostałe leki immunologiczne

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

Terapia ukierunkowana molekularnie

Dabrafenib z trametynibem

Zastosowanie rocznego, 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, 1) [56, 57]. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem (RFS: 54%; HR: 0,49; DFS: 67%; HR: 0,53) [55]. Ponadto przedstawiono również model oceniający odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (*cure rate*), który wynosi w tym przypadku aż 17%. Po 5 latach obserwacji odsetek chorych bez nawrotu choroby wyniósł 52% w grupie leczonych dabrafenibem z trametynibem w porównaniu z 36% w grupie placebo [58].

Radioterapia uzupełniająca

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 [59, 60]. Wyniki jedyne zakończo-

nego badania z losowym doborem 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, 2A) [61]. Nie należy stosować uzupełniającej RTH po CLND.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające — obecna mediana całkowitego przeżycia przekracza 12–24 miesiące, ale 5-letnie przeżycia dotyczą około 20–40% chorych.

Czynnikami o znamienym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaki w stopniu IV są stan sprawności (wg skali ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*), poziom aktywności LDH oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny aktywności choroby za pomocą badań obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem lub PET-TK; MRI mózgu z kontrastem) [1].

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość chirurgicznego usunięcia zmian — podobnie należy postąpić przy izolowanych (choć niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów miękkich, a następnie podjąć decyzję co do kwalifikacji chorego do leczenia uzupełniającego niwolumabem (I, 1). 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 [62]) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. Napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może również stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (preferowane) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko *BRAF* (II, 2B). Nie ma wskazań do napromieniania całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*) 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 [63].

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) (I, A). Leczenie wymienionymi lekami jest refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.59. Leczenie systemowe powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających pełny zakres możliwości terapeutycznych [64]. Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych (ryc. 4, tab. 7).

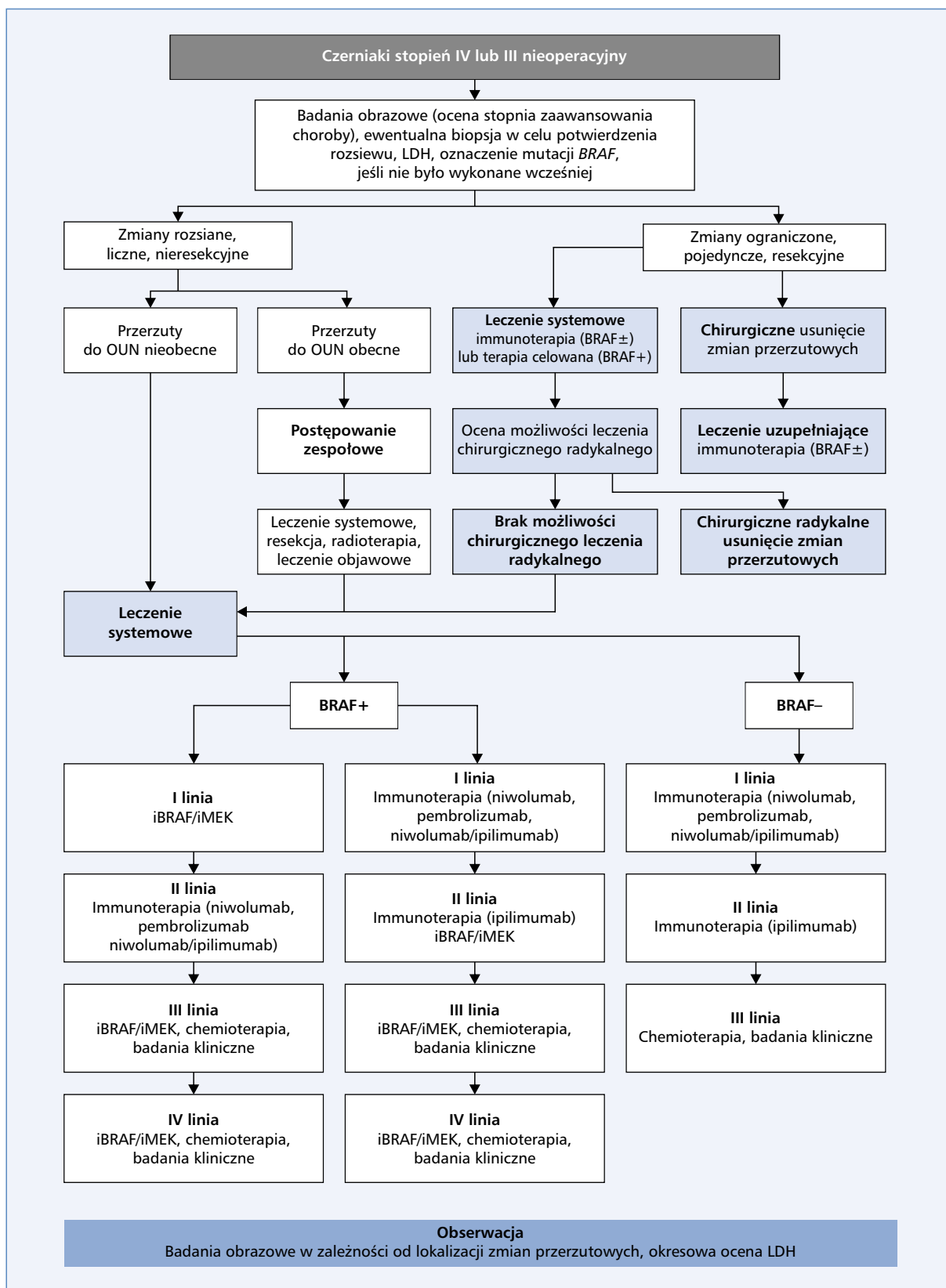
Chemioterapia

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 karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia. Badania z losowym doborem chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenu.

Immunoterapia

Przeciwciała anty CTLA-4 (ipilimumab)

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 [65, 66]. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia obserwuje się



Rycina 4. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III; iBRAF — inhibitor BRAF; iMEK — inhibitor MEK; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 7. Opcje lecznicze u chorych w razie nawrotu do stadium choroby nieresekcyjnej po leczeniu uzupełniającym

Leczenie adjuwantowe	Leczenie pierwszej linii w sytuacji przerzutów, gdy nawrót choroby wystąpił w czasie leczenia uzupełniającego lub w okresie < 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego		Leczenie pierwszej linii w sytuacji przerzutów, gdy nawrót choroby wystąpił w okresie > 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego	
	Mutacje <i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> WT (<i>wild type</i>)	Mutacje <i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> WT (<i>wild type</i>)
Anty-PD-1	Anty- <i>BRAF</i> /MEK Ipilimumab + niwolumab Ipilimumab	Ipilimumab + niwolumab Ipilimumab	Anty- <i>BRAF</i> /MEK Ipilimumab + niwolumab Anty-PD-1 Ipilimumab	Ipilimumab + niwolumab Anty-PD-1 Ipilimumab
Anty- <i>BRAF</i> /MEK	Anty-PD-1 Ipilimumab + niwolumab		Ipilimumab + niwolumab Anty-PD-1 Anty- <i>BRAF</i> /MEK Ipilimumab	

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 [65–67].

Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Zalecany schemat dawkowania w monoterapii to 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem stosuje się 4 dawki (I, 1). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (ok. 10%), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni wieloletnimi przeżyciami (najdłuższe obserwacje sięgają 10 lat). Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z reakcjami autoimmunologicznymi (działania niepożądane w stopniach III–IV 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). W przypadku znacznego nasilenia objawów należy niezwłocznie zastosować glikokortykosteroidy (prednizon w dawce 1–2 mg/kg masy ciała/dzień lub ekwiwalent) i prowadzić dalsze leczenie we współpracy z ośrodkiem referencyjnym. Odpowiednie algorytmy postępowania

są dostępne [66] 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. Ipilimumab w monoterapii nie jest obecnie stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka.

W świetle obecnych wyników badań ipilimumab w monoterapii nie stanowi 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 lub w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (I, 1).

Przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab)

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, 1) [68–71] lub w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (I, B) [72]. 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 III/IV, 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 [68–70].

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). Opierając się na dostępnych danych literaturowych można obecnie rozważyć przerwanie immunoterapii przeciwciałami anty-PD1 u chorych, u których utrzymuje się obiektywna odpowiedź (CR, PR)/korzyść kliniczna (II, 2B) [73].

Przeciwciała anty-PD-1 z anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem)

Wyniki badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków, wskazują, że niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza (przy porównaniu z ipilimumabem) okazała się kombinacja tych leków (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 11,5 miesiąca) [73] (I, 1), choć założenia badania nie zakładały formalnego porównania wyników leczenia kombinacją niwolumabu z ipilimumabem oraz monoterapii niwolumabem. Wyniki leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem były lepsze przy obecności mutacji *BRAF* [74], a po 5 latach przeżycia całkowite w ramieniu skojarzonym wyniosły 52% (czyli mediana przekroczyła 60 miesięcy) w porównaniu z 44% dla monoterapii niwolumabem [75]. Działania niepożądane w stopniu nasilenia III–IV 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 dobrym stanie sprawności z gorszymi czynnikami rokowniczymi (w tym z mutacją *BRAF*, dużą aktywnością LDH, czerniakami wywodzącymi się z błon śluzowych [76–78] i bezobjawowymi przerzutami do mózgu) (II, 2A) [79, 80].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Inhibitory BRAF/MEK

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 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z zastosowaniem wemurafenibu w pierwszej linii u chorych z mutacją *BRAF V600* wykazały zarówno odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF (iBRAF) wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak i znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji (różnica ok. 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica ok. 3 miesiące) [81].

Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* (oznaczanie 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 znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (nadwrażliwość na promieniowanie UV), hepatotoksycznością typową dla inhibitorów kinaz oraz 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 z wemurafenibem, ale innym profilem toksyczności — między innymi mniejszą toksycznością skórą, a większą częstością gorączek). 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, 1) [82]. W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK (iMEK) — trametynibu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* (I, 2B) [83].

Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS* [84] (II, 2B).

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 trametynybem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności i przy poprawie jakości życia chorych (I, 1) [85–91]. 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 [91–93]. Najlepsze przeżycia całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż 3 narządami zajętymi przez przerzuty.

Wszystkie kombinacje lekowe są dostępne obecnie w Polsce w ramach programu lekowego w pierwszej lub kolejnych liniach terapii chorych na zaawansowane czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacji *BRAF V600* w ramach programu lekowego B.59. Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu.

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 trametynybem częściową remisję choroby, a stabilizację u kolejnych 40%, przy czym mediana czasu wolnego od progresji choroby przy takiej reindukcji leczenia wyniosła 4,9 miesiąca [94]. 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 stosowano u nich 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 (III, 2A) [95, 96].

Inhibitory kinazy KIT

W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją *KIT* obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT, które nie są objęte refundacją w tym wskazaniu (II, B) [97].

Sekwencja terapii systemowej

Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obec-

nością mutacji *BRAF*. Należy zauważyć, że aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po wcześniejszej immunoterapii, jak również skuteczność immunoterapii (anty-PD-1) występuje po wcześniejszym leczeniu inhibitorami BRAF (ryc. 3) [98]. Brakuje również istotnych danych, co do preferowanego leczenia systemowego w razie nieoperacyjnego nawrotu lub rozsiewu choroby po wcześniejszej terapii uzupełniającej (w tab. 4 podsumowano zalecenia konsensusu ESMO dla takiej sytuacji klinicznej) (IV, 2B) [99]. 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 znaczną dynamiką choroby i/lub dużą masą nowotworu.

Leczenie skojarzone

W 2020 roku opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy IMspire150, gdzie w leczeniu pierwszej linii terapii w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjny stopień IIIc/IV) z obecnością mutacji *BRAF* przeprowadzono randomizację do skojarzenia trójskładnikowego atezolizumabu (immunoterapia anty-PD-L1), wemurafenibu i kobimetynibu w porównaniu z placebo, wemurafenibem i kobimetynibem (grupa kontrolna). W badaniu stwierdzono istotną klinicznie i statystycznie poprawę przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS) w grupie z atezolizumabem w porównaniu z placebo (15,1 vs. 10,6 miesiąca; HR 0,78; 95% CI 0,63–0,97; $p = 0,0249$) — PFS było oceniane lokalnie przez badaczy [100]. Długość trwania odpowiedzi była również istotnie większa w ramieniu z atezolizumabem (21 miesięcy) w porównaniu z grupą kontrolną (12,6 miesiąca) (II, 2B). Kombinacja trójlekowa wydaje się interesującą opcją, choć odległe wyniki mogą być porównywalne do leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem, jej rola obecnie nie jest zdefiniowana i jest to leczenie zarejestrowane jedynie w Stanach Zjednoczonych.

Inhibitor LAG-3 (relatlimab) w skojarzeniu z niwolumabem istotnie poprawia PFS w porównaniu z monoterapią anty-PD-1 u chorych na przerzutowe lub nieresekcyjne czerniaki w pierwszej linii terapii (II, 2A) — ta terapia skojarzona jest zarejestrowana, ale nier refundowana w Polsce [101].

Rehabilitacja

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka, u których usunięto węzły chłonne pachowe lub pachwinowe, może wystąpić obrzęk limfatyczny kończyn po tej stronie. Mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku jest po procedurze biopsji węzła wartowniczego.

Tabela 8. 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–IIA)	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie</p> <p>USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b</p> <p>Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych i laboratoryjnych</p> <p>Badania dodatkowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy \pm szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych</p> <p>Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)</p>	Co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku, jeśli są wskazanie kliniczne (kontrola może być prowadzona poza ośrodkiem specjalistycznym)
Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIB–IIC)	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — opcjonalnie</p> <p>USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b</p> <p>Należy rozważyć badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy oraz szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN) co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata.</p> <p>Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach</p> <p>Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych</p> <p>Badania dodatkowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy \pm szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych. 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)</p> <p>Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)</p>	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 jeśli są wskazania kliniczne
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 chłonного wartowniczego bez uzupełniającej limfadenektomii	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz i regionalnych węzłów chłonnych</p> <p>RTG klatki piersiowej — opcjonalnie</p> <p>Badanie ultrasonograficzne splotu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatniego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii.</p> <p>Należy rozważyć badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy \pm szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN) co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata zwłaszcza w stopniu IIIC/IIID. Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach</p> <p>Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych.</p> <p>Badania dodatkowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy \pm szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych. Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)</p>	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, jeśli są wskazania kliniczne
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena zmian przerzutowych w badaniach obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy \pm szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) w zależności od lokalizacji. Aktywność LDH w surowicy krwi	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

LDH — dehydrogenaza mleczanowa; MR — magnetyczny rezonans; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Tabela 9. Stadia obrzęku chłonnego

Stadium	Obraz kliniczny	Zachowawcza terapia
I (utajone)	Zmniejszona objętość transportowa chłonki Obrzęk niewidoczny Subiektywne, negatywne odczucie pacjenta	Elewacja kończyny Automasaż Rękaw lub nogawica profilaktycznie z 1. stopniem kompresji
II	Gromadzenie się płynu bogatobiałkowego Obrzęk widoczny, miękki	Elewacja kończyny Automasaż Aktywność fizyczna Rękaw lub nogawica profilaktycznie z 1. stopniem kompresji
III	Gromadzenie się płynu bogatobiałkowego Obrzęk twardy Początek zwłóknień	Kompleksowa terapia udrażniająca Wyroby uciskowe (rękaw lub nogawica kompresująca)
IV	Gromadzenie się płynu bogatobiałkowego Obrzęk twardy Zwłóknienia Zmiany skórne (grzybice, egzemy)	Kompleksowa terapia udrażniająca Wyroby uciskowe (rękaw lub nogawica kompresująca)

Obrzęk chłonny jest to nadmierne nagromadzenie bogatobiałkowego płynu w przestrzeniach między-mórkowych. Prowadzi to do chronicznych stanów zapalnych, zwłóknień i zmian okołostawowych oraz zmian emocjonalnych z powodu chronicznej, postępującej dysfunkcji (tab. 9). Według piśmiennictwa tempo rozwoju obrzęku kończyny dolnej po wykonaniu biopsji węzłów wartowniczych pachwinowych wynosi od 7,6 do 35,1%, a w przypadku limfadenektomii — od 48,8 do 82,5%. Odsetek występowania obrzęku kończyny górnej po limfadenektomii pachowej wynosi od 4,4 do 14,6% [102].

Fizjoterapia pacjentów z obrzękami chłonnymi po leczeniu nowotworów [103]

Pacjenci z wtórnymi obrzękami mają pogorszoną jakość życia (badania EORTC QLQ C30). W grupie pacjentów po usunięciu węzłów chłonnych powinno stosować się profilaktykę przeciwobrzękową — pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia obrzęku powinni być zaopatrzeni profilaktycznie w rękawy uciskowe 1. stopnia kompresji (kończyna górna strony operowanej), nogawice uciskowe z kompresją 1.–2. stopnia w celu zapobiegania obrzękowi kończyny dolnej — należy je stosować minimum 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym.

Badanie przedmiotowe obrzęku chłonnego polega na pomiarach liniowych, badaniach wypornościowych lub za pomocą perometru oraz na ocenie palpacyjnej w celu określenia stopnia i konsystencji obrzęku. Należy zastosować test fałdów oraz uwzględnić objaw Stemmera.

W przypadku wystąpienia wtórnego obrzęku pacjenci powinni być kierowani do ośrodków prowadzących usprawnianie grupy z wtórnymi obrzękami limfatycznymi. Do zabiegów takich zalicza się kompleksową terapię udrażniającą (drenaż limfatyczny z kompresją, kinezyterapię, masaż mechaniczny pneumatyczny i inne zabiegi dedykowane tej grupie chorych. Po zakończeniu terapii zaleca się założenie rękawa lub nogawicy

podtrzymującej efekty terapii zmniejszającej obrzęk. Materiały uciskowe podtrzymujące efekty terapii przeciwobrzękowej powinny być dopasowane do stopnia obrzęku (wielkości, objętości zajętej kończyny). Obecnie — rękawy i nogawice — wykonywane na zamówienie są częściowo refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [104].

Wyniki badań wykazują, że bardzo ważne jest informowanie pacjentów leczonych z powodu czerniaka z procedurą biopsji węzła wartowniczego lub limfadenektomii o możliwości wystąpienia wtórnego obrzęku limfatycznego i sposobach zapobiegania temu. Jednym z elementów profilaktyki jest również aktywność fizyczna [105, 106].

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) (II, 2A), przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia [107, 108] (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. Szczegółnej staranności wymaga ocena regionalnego wpływu chłonnego (ewentualny rozsiew *in-transit*). Do oceny regionalnych węzłów chłonnych — oprócz badania fizykalnego — zaleca się również badanie USG. Ponieważ dużą część nawrotów lokoregionalnych może wykryć sam chory (nawet > 60%), należy uczulić pacjenta na przeprowadzanie samokontroli okolicy po

wyciętym pierwotnym czerniaku oraz regionalnego spływu 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 rozważać 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 rozsianych czerniaków (IV, 2B), 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 nowotwór), w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry.

Dodatkowe informacje dla pacjentów zawarte są między innymi na stronach towarzystw naukowych (np. www.akademiaczerniaka.pl).

Podsumowanie

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie przy rozpoznaniu i ustaleniu 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 według 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 rycinach 2–4.

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), 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 szybkim ustąpieniem objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe i utrzymują się również po odstawieniu terapii.

Część II

Czerniak oka

Czerniak błony naczyniowej oka

Epidemiologia i etiologia

Czerniak błony naczyniowej to najczęstszy złośliwy, pierwotny nowotwór wewnątrzgałkowy u osób dorosłych. Znacząco różni się od czerniaka spojówki, błon śluzowych i skóry [109]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2018 roku nowotwory oka (C69) stanowią 0,3% wszystkich nowotworów w Polsce (523 przypadki), z czego większość stanowi czerniak błony naczyniowej. Śmiertelność z tego powodu wynosiła 0,1% (121 zgonów) [110]. Częstość jego występowania różni się w zależności od rasy i szerokości geograficznej. Zapadalność jest największa wśród rasy kaukaskiej (98% wszystkich chorych) oraz na wyższych szerokościach geograficznych. W państwach śródziemnomorskich to 2 nowe przypadki na 1 mln mieszkańców na rok, podczas gdy w krajach skandynawskich to 8–11/1 mln mieszkańców. W Stanach Zjednoczonych Ameryki pojawia się średnio 4,3 nowych przypadków na rok na 1 mln [111–114].

Dzieci rzadko chorują na ten typ nowotworu, a dodatkowo rokowanie w ich przypadku jest znacząco lepsze (5- i 10-letnie przeżycie wynosi 97% i 92%) [115, 116].

Czerniak rozwija się z melanocytów błony naczyniowej, z różną częstością zajmując poszczególne jej części. W tęczówce spotyka się go w około 4–6%, w ciele rzęskowym — w 6–9%, a najczęściej w naczyniówce w 85–90% [117–119].

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest wielkość guza pierwotnego (największa średnica podstawy oraz wysokość). Guzy większe charakteryzują się gorszym przeżyciem. Zwiększenie wysokości guza o 1 mm powoduje wzrost ryzyka powstania przerzutów o 5% w ciągu 10 lat. Na podstawie oceny grubości (wysokości) dokonano podziału guzów na małe (*small*; 0–3 mm), średnie (*medium*; 3,1–8,0 mm) i duże (*large*; > 8 mm). Śmiertelność 5-, 10- i 20-letnia wynosiła w poszczególnych grupach odpowiednio 6%, 12% i 20%, następnie 14%, 26% i 37% oraz w ostatniej grupie 35%, 49% i 67% [120, 121]. Kolejnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie jest zajęcie przez guza ciała rzęskowego, w którym u 33% pacjentów pojawiają się przerzuty w 10-letnim okresie obserwacji, w przeciwieństwie do 7%, gdy nowotwór obejmuje tęczówkę, lub do

25% dla naczyniówki [119, 120]. Innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie i związanymi z większą skłonnością do powstawania przerzutów są następujące cechy histopatologiczne: typ nabłonkowatokomórkowy czerniaka, głębokie naciekanie ściany gałki ocznej (twardówki), obecność nacieków zewnątrzgałkowych, wysoki indeks mitotyczny, naciek nerwu wzrokowego, unaczynienie własne guza z tendencją do tworzenia łuków, odgałęzień, zamkniętych pętli i sieci naczyniowych oraz naciek zapalny w masie guza (szczególnie limfocytów T i makrofagów) [119, 122–124].

Zaburzenia genetyczne, takie jak monosomia chromosomu 3, liczne kopie 1q, 6p i 8q, utrata 1p, 6q i 8p oraz mutacje genów *BAP1*, *GNAQ* i *GNA11* związane są z wysokim ryzykiem powstania przerzutów. Przeciwnie, mutacja w genie *E1FLAX* wiąże się z dobrym rokowaniem [119, 125].

Miejscowa kontrola po leczeniu czerniaka naczyniówki oka jest bardzo wysoka (86–98%) i uzyskiwana w wyniku zastosowania różnych zachowawczych metod leczenia, takich jak: brachyterapia, terapia protonowa, przezręczna termoterapia (TTT, *transpupillary thermotherapy*), endo- lub egzoresekcja guza oraz ich różnej kombinacji. W bardzo dużych guzach, czyli takich, których średnica podstawy jest większa od 20 mm, lub wysokość przekracza 12 mm, oraz jeśli nowotwór w znacznym stopniu zajmuje tarczę nerwu wzrokowego, najlepszym sposobem leczenia nadal jest zabieg usunięcia gałki ocznej (zob. poniżej) [126]. Duży problem w tym schorzeniu stanowi ciągle około 50% śmiertelność z powodu uogólnionego rozsiewu, na którego skuteczne leczenie nie ma nadal metody. W ponad 90% przypadków przerzuty lokalizują się w wątrobie, mimo dobrych efektów leczenia miejscowego. Jest to spowodowane skłonnością czerniaka błony naczyniowej do przerzutowania we wczesnych stadiach rozwoju (tworzenie mikroprzerzutów) oraz obecnością komórek nowotworowych w łożysku naczyniowym przed podjęciem leczenia [119, 127].

W ocenie stopnia zaawansowania i w rokowaniu czerniaka błony naczyniowej stosuje się klasyfikację AJCC TNM opracowaną przez *American Joint Committee on Cancer*, która bierze pod uwagę wielkość największej podstawy guza, jego grubość (wysokość), zajęcie ciała rzęskowego, obecność i wielkość nacieku zewnątrzgałkowego oraz występowanie przerzutów [129] (tab. 10–14). Zajęcie okolicznych węzłów chłonnych w przypadku czerniaka błony naczyniowej występuje niezmiernie rzadko. W celu oceny ryzyka wystąpienia przerzutów należy rozważyć także wykonanie wyżej wymienionych analiz genetycznych, z uwzględnieniem w pierwszej kolejności monosomii chromosomu 3 i mutacji *BAP1* [119] (III, 2B).

Tabela 10. Guz pierwotny — cecha T

Wszystkie czerniaki błony naczyniowej gałki ocznej	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tęczówka	
T1	Guz ograniczony do tęczówki
T1a	Guz ograniczony do tęczówki, obejmujący nie więcej niż 3 godziny zegarowe
T1b	Guz ograniczony do tęczówki, obejmujący więcej niż 3 godziny zegarowe
T1c	Guz ograniczony do tęczówki z jaskrą wtórną
T2	Guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę
T2a	Guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z jaskrą wtórną
T3	Guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z naciekiem twardówki
T3a	Guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z naciekiem twardówki i jaskrą wtórną
T4	Czerniak z naciekiem zewnątrzgałkowym
T4a	Naciek zewnątrzgałkowy czerniaka tęczówki o największej średnicy ≤ 5 mm
T4b	Naciek zewnątrzgałkowy czerniaka tęczówki o największej średnicy > 5 mm
Ciało rzęskowe i naczyniówka	
T1	Guz pierwszej kategorii wielkości
T1a	Guz pierwszej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T1b	Guz pierwszej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T1c	Guz pierwszej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T1d	Guz pierwszej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T2	Guz drugiej kategorii wielkości
T2a	Guz drugiej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T2b	Guz drugiej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T2c	Guz drugiej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T2d	Guz drugiej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T3	Guz trzeciej kategorii wielkości
T3a	Guz trzeciej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T3b	Guz trzeciej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T3c	Guz trzeciej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T3d	Guz trzeciej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T4	Guz czwartej kategorii wielkości
T4a	Guz czwartej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T4b	Guz czwartej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T4c	Guz czwartej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T4d	Guz czwartej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T4e	Guz dowolnej kategorii z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy > 5 mm

^a Do określenia cechy T w przypadku czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki konieczne jest wcześniejsze zakwalifikowanie guza do odpowiedniej kategorii wielkości na podstawie wysokości oraz największej średnicy podstawy guza (tab. 11)

Objawy

Okolo 1/3 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej nie zgłasza żadnych objawów, a jeśli jakieś wystąpią, to są one niecharakterystyczne. Pacjenci najczęściej podają pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia w polu widzenia. Może również wystąpić ból z powodu podwyższonych wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także pojawić się zasłona przed okiem lub zniekształcenie obrazu [129].

Badania diagnostyczne

1. Badanie okulistyczne przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej (III, 2A).
2. Badanie dna oka po poszerzeniu źrenicy (preferowana oftalmoskopia pośrednia) (III, 2A).
3. Badanie ultrasonograficzne (III, 2A):
 - a. ultrabiomikroskopia — badanie ultrasonograficzne przedniego odcinka gałki ocznej, ciała rzęskowego oraz przedniej części naczyniówki;

Tabela 11. Regionalne węzły chłonne — cecha N

Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych*
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych lub oddzielne złoże nowotworowe w oczodole
N1a	Przerzuty w jednym lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
N1b	Oddzielne złoże nowotworowe w oczodole bez ciągłości z gałką oczną, bez przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych

*Regionalne węzły chłonne obejmują węzły chłonne przeduszne, podżuchwowe i szyjne

Tabela 12. Przerzuty odległe — cecha M

M0	Nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych
M1	Stwierdza się przerzuty odległe
M1a	Średnica największego przerzutu odległego ≤ 3 cm
M1b	Średnica największego przerzutu zawiera się między 3,1–8,0 cm
M1c	Średnica największego przerzutu > 8 cm

Tabela 13. Stopień zaawansowania nowotworu

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b–d	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIIA	T2c–d	N0	M0
	T3b–c	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3d	N0	M0
	T4b–c	N0	M0
IIIC	T4d–e	N0	M0
IV	Dowolne T	N1	M0
	Dowolne T	Dowolne N	M1 a–c

Przedrostki : y — przedoperacyjna radioterapia lub chemioterapia; r — wznowa guza

Tabela 14. Ocena budowy histologicznej (grading) — cecha G

GX	Nie można ocenić rodzaju histologicznego
G1	Czerniak wrzecionowatokomórkowy (> 90% komórek wrzecionowatych)
G2	Czerniak z komórek mieszanych (> 10% komórek nabłonkowatych i < 90% komórek wrzecionowatych)
G3	Czerniak nabłonkowatokomórkowy (> 90% komórek nabłonkowatych)

- b. ultrasonografia tylnego odcinka gałki ocznej (stwierdzenie kształtu grzybiastego guza jest typową cechą czerniaka błony naczyniowej).
4. Optyczna koherentna tomografia (OCT, *optical coherence tomography*) (III, 2A).
5. Wykonanie fotografii obserwowanej zmiany w celu stwierdzenia ewentualnej progresji (III, 2A).
6. Gonioskopia, gdy zachodzi podejrzenie, że zmiana zajmuje lub dochodzi do kąta przesączania (III, 2A).
7. Diafanoskopia, czyli transiluminacja (uwidacznia podstawę guza) (III, 2A).
8. Badania dodatkowe (wykonywane w razie wątpliwości diagnostycznych) (III, 2B):
 - a. angiografia fluoresceinowa,
 - b. angiografia indocyjaninowa,
 - c. tomografia komputerowa oczodołów,
 - d. rezonans magnetyczny oczodołów,
 - e. autofluorescencja [130].
9. Biopsja guza, nadal jest kontrowersyjna ze względu na zwiększenie ryzyka uogólnionego rozsiewu oraz wysoki odsetek fałszywie negatywnych wyników [131] (III, 2A) [132] (NCCN Guidelines. Uveal Melanoma. Version 3.2020).

Grubość guza pierwotnego (mm)	> 15	4	4	4	4	4	4	
	12,1–15,0	3	3	3	3	3	4	
	9,1–12,0	3	3	3	3	3	4	
	6,1–9,0	2	2	2	2	3	4	
	3,1–6,0	1	1	1	2	2	3	
	≤ 3,0	1	1	1	1	2	2	
		≤ 3,0	3,1–6,0	6,1–9,0	9,1–12,0	12,1–15,0	15,1–18,0	> 18,0
		Największy wymiar podstawy guza (mm)						

Rycina 5. Klasyfikacja czerniaka ciała rzęskowego i błony naczyniowej oka na podstawie grubości i wielkości guza pierwotnego

Diagnostyka różnicowa

Czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej najczęściej różnicuje się z przerzutami nowotworów o innej lokalizacji oraz ze znamionami barwnikowymi. Bardzo ważne jest odróżnienie atypowego znamienia barwnikowego od małego czerniaka (reguła TFSOM opracowana przez Shields i wsp.) [133] (III, A).

Rzadziej w diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę: naczyniaka naczyniówki (ograniczonego lub rozlanego), chłoniaka wewnątrzgałkowego, naczyniaki siatkówki, kostniaka, kalkyfikacje siatkówkowo-naczyniówkowe, gwiaździaka (*astrocytoma*) oraz zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*), zwłaszcza postać wysiękową [130, 134].

Uwagi

Największa średnica i grubość (wysokość) guza są stosowane w celu określenia kategorii wielkości (tab. 10, ryc. 5). Określenie pT jest wymagane w przypadku czerniaków z ciała rzęskowego i naczyniówki, ale jest możliwe do wykonania tylko w wtedy, gdy pierwotnym leczeniem było wyłuszczenie gałki ocznej (enukleacja). W tych sytuacjach właściwa technika jest niezbędna do uwidocznienia największej średnicy podstawy i grubości (wysokości) guza w usuniętych gałkach ocznych. W tym celu gałka oczna powinna być prześwietlona silnym źródłem światła, żeby odwzorować cień guza na twardówce i określić jego położenie w stosunku do nerwu wzrokowego.

Gałkę należy przeciąć tak, aby płaszczyzna przekroju zawierała największą średnicę podstawy guza, opierała się na cieniu oraz przechodziła przez środek tarczy, a także nerwu wzrokowego.

Dawniej w ocenie klinicznej wymiarów guza największą średnicę podstawy wyrażano w wielokrotności średnicy tarczy nerwu wzrokowego (dd) (średnio 1 DD = 1,5 mm), a grubość (wysokość) guza w dioptriach (średnio 3 dioptrii = 1 mm). Obecnie standardem jest określenie wielkości parametrów guza wewnątrzgałkowego w milimetrach na podstawie pomiarów wykonanych w badaniu ultrasonograficznym (określenie cechy T). Należy nadmienić, że większość pacjentów z czerniakiem

błony naczyniowej jest leczona zachowawczo, więc jedyną metodą pozwalającą ocenić wielkość guza pozostaje ultrasonografia.

Leczenie

Leczenie miejscowe czerniaka błony naczyniowej można podzielić na dwa zasadnicze typy.

Zachowawcze

Leczenie zachowawcze pozwalające zachować gałkę oczną, a nawet w pewnych przypadkach użyteczną ostrość wzroku. Do tego rodzaju terapii zalicza się:

1. Radioterapię w postaci (III, 2A):
 - a. **Brachyterapii** (stosowanej najczęściej) z użyciem różnych pierwiastków promieniotwórczych, która pozwala na bardzo dobrą miejscową kontrolę guza na poziomie 95–98% [135, 136]. Powszechnie stosowane są izotopy rutenu-106 (Ru-106) oraz jodu-125 (I-125). Znacznie rzadziej używa się palladu (Pd-103) i irydu (Ir-192) ze względu na krótki czas połowicznego rozpadu i związane z tym bardzo wysokie koszty terapii. Ru-106 jest skuteczny w leczeniu guzów do 5 mm wysokości, lub do 6 mm, ale w połączeniu z przezroczystą termoterapią (TTT). I-125 jest stosowany w leczeniu guzów, których grubość wynosi od 5 mm, ale nie przekracza 10–12 mm. Ważnym czynnikiem determinującym użycie aplikatorów jest także podstawa guza, która nie powinna przekraczać średnicy aplikatora i może wynosić najwyżej 18 mm, co pozwala zachować bezpieczny margines [137]. Dawka na szczyt guza nie powinna być mniejsza niż 70 Gy, a dla I-125 najlepiej, gdy wynosi około 82,5 Gy [137–141].
 - b. **Radioterapii protonowej** — pozytywny wynik miejscowy uzyskuje się w 95–98% przypadków. W terapii używa się skolimowanej wiązki protonów lub jąder helu. Napromienianie wykonuje się przez 4 kolejne dni z sumaryczną dawką na szczyt guza 60 Gy (4 × 15 Gy) [142].
 - c. **Radioterapii stereotaktycznej**
2. Miejscowe, oszczędzające leczenie chirurgiczne (III, 2A)

- a. Miejscowe wycięcie:
 - Egzoresekcja — stosuje się w leczeniu zmian zlokalizowanych w tęczęwce, ciele rzęskowym lub przedniej naczyniówce. Guza usuwa się pod płatką twardówki, w skojarzeniu z brachyterapią.
 - Endoresekcja — można wykonać po wcześniejszej radioterapii. Guza usuwa się w trakcie zabiegu *pars plana* witrektomii [143–145].
3. Leczenie laserowe
 - a. Przeźrenicza termoterapia (TTT) przeznaczona jest do leczenia małych czerniaków. Najczęściej stosowana z brachyterapią, szczególnie w lokalizacji przytarczowej guza, tzw. metoda kanapki (*sandwich therapy*) (III, 2B).
 - b. Terapia fotodynamiczna — eksperymentalna i kontrowersyjna terapia, z użyciem światłoczułego barwnika (werteporfiny), do leczenia amelanotycznych, małych czerniaków [146, 147] (IV, C).

Chirurgiczne radykalne

1. **Enukleacja**, czyli usunięcie (wyłuszczenie) gałki ocznej. Rekomendowane, gdy guz ma powyżej 12 mm grubości oraz powyżej 20 mm podstawy, a także gdy nowotwór nacieka nerw wzrokowy lub występuje jaskra wtórna [126] (III, 2A).
Zaleca się jednocześnie, po usunięciu gałki ocznej, wszczępienie implantu oczodołowego, pod warunkiem braku obecności cech nacieku zewnątrzgałkowego oraz oprotezowanie oczodołu do 14 dni od zabiegu.
2. **Egzenteracja**, czyli wypatroszenie oczodołu jest wskazana, gdy występuje masywny naciek zewnątrzgałkowy.

Leczenie w stadium uogólnienia

Leczenie uogólnionego czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej pozwala przedłużyć przeżycie, o kilka do kilkunastu miesięcy, zwłaszcza jeżeli możliwe jest zastosowanie metod leczenia miejscowego przerzutów do wątroby [148]. Stosuje się chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizację/radioembolizację lub termoablację przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe [119, 149] (III, A). W badaniach klinicznych podejmowane są próby z zastosowaniem terapii mających wpływ na szlak przemian PKC–MAPK, modyfikujących mechanizmy epigenetyczne (np. Vorinostat) lub inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (niewielkie efekty były obserwowane w badaniach II fazy głównie przy zastosowaniu skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem) [150, 151], jak dotąd badania te nie przyniosły pozytywnych wyników [119, 152] z wyjątkiem zastosowania tebentafuspu (IMCgp100) nowej cząstecz-

ki bispecyficznej ukierunkowanej na limfocyty T przy obecności HLA-002, która w grupie porównawczej do danych historycznych (badanie II fazy [153] — mediana OS 16,8 miesiąca), jak i aktywnego komparatora (badanie III fazy — odsetek OS rocznych 73% vs. 58%, HR (0,51) — lek ten jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, ale nierefundowany w Polsce [154].

Obserwacja i leczenie powikłań miejscowych

Po leczeniu czerniaka błony naczyniowej pacjent powinien być badany okulistycznie w ciągu pierwszych 2 lat co 3–6 miesięcy, a w kolejnych latach raz co 6–12 miesięcy. Badanie powinno być ukierunkowane na wykrycie potencjalnej wznowy miejscowej lub powikłań po terapii. Po leczeniu zachowawczym powinno obejmować ono co najmniej ocenę ostrości wzroku, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej oraz dna oka po poszerzeniu źrenicy, badanie ultrasonograficzne, wykonanie fotografii i OCT. Z kolei po zabiegu enukleacji powinno się zbadać oczodoł (po usunięciu epiprotezy należy oczoćdoł obejrzeć i zbadać palpacyjnie) oraz zlecić raz na 6–12 miesięcy kontrolne badanie MR oczodołów [155, 156] (III, A).

W wyniku zastosowanego leczenia zachowawczego zachodzi ryzyko pojawienia się powikłań pod postacią zaćmy, jaskry wtórnej, neowaskularyzacji tęczęwki, retinopatii (z makulopatią) i neuropatii. Wszystkie te powikłania należy leczyć, ale przede wszystkim należy im zapobiegać. Najlepszą metodą leczenia retinopatii, makulopatii i neuropatii popromiennej, a także neowaskularyzacji tęczęwki są iniekcje doszkliskowe lub do komory przedniej oka preparatów anti-VEGF lub steroidów. W przypadku preparatów anti-VEGF zaleca się początkowo podanie 3 iniekcji w odstępie 1–2 miesięcy (w zależności od rodzaju leku), a następnie w zależności od obrazu klinicznego [157, 158] (III, A).

Chory po leczeniu okulistycznym powinien pozostawać pod kontrolą, aby monitorować i leczyć ewentualne przerzuty. W tym celu zaleca się wykonywanie najlepiej rezonansu magnetycznego, ewentualnie tomografii komputerowej lub ultrasonografii jamy brzusznej co 3–12 miesięcy, a prób wątrobowych co 3–6 miesięcy (monitorowanie czy są obecne ogniska przerzutów w wątrobie). Badanie RTG klatki piersiowej rekomendowane jest raz na 12 miesięcy [156, 159] (III, A).

Czerniak spojówki

Czerniak spojówki to bardzo rzadki nowotwór, który stanowi 0,25% wszystkich czerniaków oraz 5% czerniaków zlokalizowanych w obrębie oka. W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zapadalności na ten rodzaj nowotworu [160, 161]. Molekularne aspekty rozwoju czerniaka spojówki obejmują mutacje genów

BRAF i *NRAS*, czyli zupełnie inne niż te opisywane w czerniaku błony naczyniowej [1] (III, 2A).

Przeważająca większość, czyli 74% czerniaków, rozwija się na podłożu pierwotnie nabytej melanozy z atypią (PAM, *primary acquired melanosis*), 7% powstaje ze znamienia barwnikowego, a 19% *de novo* [160, 162] (III, 2A).

Wznowa miejscowa pojawia się w 30–50% przypadków w ciągu 5 lat [163].

Przerzuty występują u około 20–30% pacjentów w 10-letnim okresie obserwacji [160]. Czynniki związane z gorszym rokowaniem są: lokalizacja guza poza spojówką gałkową, wieloguzkowy typ wzrostu, szybki wzrost zmiany, grubość guza > 2 mm, pojawienie się wznowy, niekompletne wycięcie oraz niezastosowanie po wycięciu terapii adjuwantowej [160, 164] (III, 2A).

Podstawą leczenia pozostaje chirurgiczne usunięcie guza po wcześniejszym zamknięciu naczyń odżywczych, z makroskopowo zachowanym marginesem zdrowych tkanek, którego wielkość pozostaje nieokreślona [160, 164] (III, 2A). Niektórzy rekomendują użycie krioplikacji miejsc po wycięciu oraz zastosowanie przymoczków z alkoholu absolutnego [160, 165] (IIIB). W bardzo zaawansowanych przypadkach rozważa się wykonanie zabiegu enukleacji oraz egzenteracji [160, 166, 167] (III, 2A).

Do leczenia uzupełniającego zalicza się:

1. Miejscową chemioterapię:
 - a. Mitomycyną C, której podawanie do worka spojówkowego rozpoczyna się po 2 tygodniach od zabiegu operacyjnego [160, 167–173] — zalecenie nierefundowane o bardzo ograniczonych danych klinicznych (IV, 2B)
 - b. Interferonem alfa-2b [160, 174, 175] (IV, 2B)
2. Radioterapię:
 - a. EBRT
 - b. Lokalna brachyterapia

Należy rozważyć biopsję węzłów wartowniczych, jednak mając na uwadze, że w 50% przypadków występują przerzuty odległe, bez obecności komórek nowotworowych w okolicznych węzłach chłonnych [160, 176, 177] (III, 2B).

W leczeniu przerzutów czerniaka spojówki stosuje się takie terapie, jak w zaawansowanym czerniaku skóry [160] (III, 2A).

Pacjent po leczeniu czerniaka spojówki powinien pozostawać pod stałą kontrolą onkologiczną oraz okulistyczną (istotna jest każdorazowa fotograficzna dokumentacja stanu miejscowego; należy pamiętać o kontroli spojówki po odwróceniu powiek).

Konflikt interesów

P. Rutkowski otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Amgen, Blueprint Medicines. E. Kalinka i A. Czarnecka otrzy-

mywały honoraria za wykłady i badania kliniczne od firm BMS, MSD, Roche. Andrzej Kawecki otrzymał od firm: BMS: honoraria za wykłady i Advisory Board, prowadzenie badań klinicznych; MSD: honoraria za wykłady i Advisory Board; Merck: honoraria za wykłady i Advisory Board, Sanofi: honoraria za Advisory Board. M. Ziobro otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Amgen, Roche, Pfizer. B. Cybulska-Stopa otrzymywała honoraria za wykłady i Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre.

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. Krajowy Rejestr Nowotworów, 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. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (05.04.2020).
4. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, et al. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(3): 28, doi: [10.1007/s11912-018-0675-0](https://doi.org/10.1007/s11912-018-0675-0), indexed in Pubmed: [29569184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569184/).
5. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck.* 2008; 30(12): 1543–1551, doi: [10.1002/hed.20901](https://doi.org/10.1002/hed.20901), indexed in Pubmed: [18704960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704960/).
6. Rapini R, Goltz L, Greer R, et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer.* 1985; 55(7): 1543–1551, doi: [10.1002/1097-0142\(19850401\)55:7<1543::aid-cnrcr2820550722>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1543::aid-cnrcr2820550722>3.0.co;2-f).
7. Lotem M, Anteby S, Peretz T, et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol.* 2003; 88(1): 45–50, doi: [10.1006/gyno.2002.6848](https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6848), indexed in Pubmed: [12504626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504626/).
8. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10(3): 345–356, doi: [10.6004/jnccn.2012.0034](https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0034), indexed in Pubmed: [22393195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393195/).
9. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998; 83(8): 1664–1678, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g), indexed in Pubmed: [9781962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9781962/).
10. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1884–1901, doi: [10.1093/annonc/mdz411](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411), indexed in Pubmed: [31566661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566661/).
11. Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO 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/).
12. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1884–1901, doi: [10.1093/annonc/mdz411](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411), indexed in Pubmed: [31566661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566661/).
13. 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/).
14. 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/).
15. NCCN Guidelines. Cutaneous melanoma version 1.2021.
16. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR. Melanoma of the skin. *AJCC Cancer Staging Manual.* Eight Edition. Springer 2017.

17. Elder E, Massi D, Scolyer RA. Classification of Skin Tumours 4th Edition. International Agency for Research on Cancer 2018.
18. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, et al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol*. 2018; 31(1): 24–38, doi: [10.1038/modpathol.2017.104](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.104), indexed in Pubmed: [29148538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29148538/).
19. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, et al. The Current State of Molecular Testing in the BRAF-Mutated Melanoma Landscape. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 113, doi: [10.3389/fmolb.2020.00113](https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00113), indexed in Pubmed: [32695793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32695793/).
20. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, et al. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Mod Pathol*. 2020; 33(6): 1122–1134, doi: [10.1038/s41379-019-0445-z](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0445-z), indexed in Pubmed: [31900433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900433/).
21. Giubellino A, Zhou Y. Molecular Characterization of Spitz Tumors: An Approach to Improve Disease Diagnosis and Classification. *J Mol Genet Med*. 2019; 13: 417.
22. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017; 545(7653): 175–180, doi: [10.1038/nature22071](https://doi.org/10.1038/nature22071), indexed in Pubmed: [28467829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467829/).
23. 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/).
24. 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/).
25. 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/).
26. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1449–1461, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.005), indexed in Pubmed: [32763452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763452/).
27. 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, 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/).
28. Uppal A, Stern S, Thompson JF, et al. MSLT Group, MSLT Cooperative Group. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(12): 3324–3329, doi: [10.1245/s10434-010-1203-0](https://doi.org/10.1245/s10434-010-1203-0), indexed in Pubmed: [20614193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614193/).
29. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. 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/).
30. 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/).
31. 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/).
32. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, et al. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 78(2): 112–126, doi: [10.1016/j.critrevonc.2010.04.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.04.007), indexed in Pubmed: [20570171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570171/).
33. 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/).
34. 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/).
35. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg*. 1970; 120(4): 425–431, doi: [10.1016/s0002-9610\(70\)80001-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(70)80001-0), indexed in Pubmed: [5507326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5507326/).
36. Smith HG, Bagwan I, Board RE, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020; 135: 22–30, doi: [10.1016/j.ejca.2020.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.030), indexed in Pubmed: [32531566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531566/).
37. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol*. 2008; 44(11): 1039–1046, doi: [10.1016/j.oraloncology.2008.01.014](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014), indexed in Pubmed: [18396446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396446/).
38. Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009; 115(24): 5836–5844, doi: [10.1002/cncr.24627](https://doi.org/10.1002/cncr.24627), indexed in Pubmed: [19701906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701906/).
39. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, et al. Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 196(2): 206–211, doi: [10.1016/S1072-7515\(02\)01538-7](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01538-7), indexed in Pubmed: [12595048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12595048/).
40. Kiran RP, Rottoli M, Pokala N, et al. Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(4): 402–408, doi: [10.1007/DCR.0b013e3181b71228](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181b71228), indexed in Pubmed: [20305438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305438/).
41. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, et al. Anorectal mucosal melanoma. *Oncotarget*. 2018; 9(9): 8785–8800, doi: [10.18632/oncotarget.23835](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23835), indexed in Pubmed: [29492238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492238/).
42. Lee AY, Berman RS. Management of Noncutaneous Melanomas. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29(3): 387–400, doi: [10.1016/j.soc.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.02.004), indexed in Pubmed: [32482315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482315/).
43. Pittaka M, Kardamakis D, Spyropoulou D. Comparison of International Guidelines on Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of the Role of Radiation Therapy. *In Vivo*. 2016; 30: 165–170.
44. 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/).
45. 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/).
46. 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/).
47. Eggermont AMM, Suci 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/).
48. Weber J, Mandalà 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/).
49. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, 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/).
50. 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). *J Clin Oncol*. 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).
51. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà 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/).
52. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(33): 3925–3936, doi: [10.1200/JCO.20.02110](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02110), indexed in Pubmed: [32946353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946353/).
53. Eggermont A, Blank C, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(5): 643–654, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00065-6).
54. Eggermont A, Kicinski M, Blank C, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. *NEJM Evidence*. 2022; 1(11), doi: [10.1056/evidoa2200214](https://doi.org/10.1056/evidoa2200214).
55. Luke J, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 399(10336): 1718–1729, doi: [10.1016/s0140-6736\(22\)00562-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00562-1), indexed in Pubmed: [35367007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367007/).

56. 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/).
57. 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/).
58. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(12): 1139–1148, doi: [10.1056/NEJMoa2005493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005493), indexed in Pubmed: [32877599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877599/).
59. Burmeister B, Henderson M, 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/).
60. 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/).
61. Henderson M, Burmeister B, 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/).
62. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Słedź M, et al. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol Clin Pract*. 2019; 15(1): 51–61, doi: [10.5603/OCP2018.0031](https://doi.org/10.5603/OCP2018.0031).
63. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Słedź M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2019; 69(3-4): 86–96, doi: [10.5603/njp.2019.0018](https://doi.org/10.5603/njp.2019.0018).
64. 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).
65. 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/).
66. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M, et al. Ipilimumab — postępy w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Klin*. 2011; 7: 231–245.
67. 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/).
68. 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/).
69. Weber J, D'Angelo S, 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/).
70. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. 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/).
71. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(33): 3937–3946, doi: [10.1200/JCO.20.00995](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00995), indexed in Pubmed: [32997575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997575/).
72. Valsecchi ME, Larkin J, Hodi FS, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(13): 1270–1271, doi: [10.1056/NEJMoa1509660](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509660), indexed in Pubmed: [26398076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26398076/).
73. 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/).
74. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(14): 1345–1356, doi: [10.1056/nejmoa1709684](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684).
75. 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/).
76. Shoushtari A, Wagstaff J, Ascierto P, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 10019–10019, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10019](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10019).
77. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 226–235, doi: [10.1200/JCO.2016.67.9258](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258), indexed in Pubmed: [28056206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056206/).
78. Li J, Kan H, Zhao L, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced or metastatic mucosal melanoma: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920922028, doi: [10.1177/1758835920922028](https://doi.org/10.1177/1758835920922028), indexed in Pubmed: [32489431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489431/).
79. 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. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 672–681, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30139-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30139-6).
80. 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/).
81. 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/).
82. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The 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/).
83. 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/).
84. 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. *J Clin Oncol*. 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).
85. 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/).
86. Long G, 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. *The 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/).
87. Ascierto P, McArthur G, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-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/).
88. 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).
89. Dummer R, Ascierto P, Gogas H, 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/).
90. Dummer R, Ascierto P, Gogas H, 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/).
91. 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/).
92. Ascierto P, Dréno B, Larkin J, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clinical Cancer Research*. 2021; 27(19): 5225–5235, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-21-0809](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0809).
93. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib

- or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020; 126: 33–44, doi: [10.1016/j.ejca.2019.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016), indexed in Pubmed: [31901705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901705/).
94. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-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/).
 95. Valpione S, Carlino M, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *J Clin Oncol*. 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).
 96. Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, et al. BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2020; 30(5): 465–471, doi: [10.1097/CMR.0000000000000662](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000662), indexed in Pubmed: [32221131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221131/).
 97. 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/).
 98. 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/).
 99. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1435–1448, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.004), indexed in Pubmed: [32763453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763453/).
 100. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10240): 1835–1844, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X), indexed in Pubmed: [32534646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534646/).
 101. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022; 386(1): 24–34, doi: [10.1056/NEJMoa2109970](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970), indexed in Pubmed: [34986285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986285/).
 102. Arié A, Yamamoto T. Lymphedema secondary to melanoma treatments: diagnosis, evaluation, and treatments. *Glob Health Med*. 2020; 2(4): 227–234, doi: [10.35772/ghm.2020.01022](https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01022), indexed in Pubmed: [33330812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33330812/).
 103. Malicka I, Siewierska K. In: Woźniewski M. ed. Fizjoterapia w onkologii. PZWL 2020.
 104. Campanholi L, Duprat J, Fregnani J. Analysis of physical therapy in patients who had radical lymphadenectomy for cutaneous melanoma. *Applied Cancer Research*. 2012; 32(1): 12–15.
 105. Gjørup CA, Groenvold M, Hendel HW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer*. 2017; 85: 122–132, doi: [10.1016/j.ejca.2017.07.052](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.052), indexed in Pubmed: [28918186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918186/).
 106. Gjørup CA, Hendel HW, Zerahn Bo, et al. Volume and Tissue Composition Changes Measured with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Melanoma-Related Limb Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2017; 15(3): 274–283, doi: [10.1089/lrb.2017.0013](https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0013), indexed in Pubmed: [28885862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885862/).
 107. 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).
 108. Rutkowski P, Lugowska 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/).
 109. Rodrigues M, Koning Lde, Coupland SE, et al. UM Cure 2020 Consortium. So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(7), doi: [10.3390/cancers11071032](https://doi.org/10.3390/cancers11071032), indexed in Pubmed: [31336679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336679/).
 110. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, Irmia Michalek, Pawel Olasek, Agata Ciuba. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/publikacje/>.
 111. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1881–1885, doi: [10.1016/j.ophtha.2011.01.040](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040), indexed in Pubmed: [21704381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704381/).
 112. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007; 114(12): 2309–2315, doi: [10.1016/j.ophtha.2007.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032), indexed in Pubmed: [17498805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498805/).
 113. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(9): 1129–1131, doi: [10.1136/bjo.2008.150292](https://doi.org/10.1136/bjo.2008.150292), indexed in Pubmed: [19704035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19704035/).
 114. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN, et al. Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doynne Lecture. *Eye (Lond)*. 2015; 29(8): 1027–1035, doi: [10.1038/eye.2015.51](https://doi.org/10.1038/eye.2015.51), indexed in Pubmed: [26248525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248525/).
 115. Al-Jamal RT, Cassoux N, Desjardins L, et al. The Pediatric Choroidal and Ciliary Body Melanoma Study: A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology*. 2016; 123(4): 898–907, doi: [10.1016/j.ophtha.2015.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.12.024), indexed in Pubmed: [26854035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854035/).
 116. Kivelä T. Prevalence and epidemiology of ocular melanoma. In: Murray T, Boldt HC. ed. *Ocular Melanoma: Advances in Diagnostic and Therapeutic Strategies*. Future Science, London 2014: 21–38.
 117. Żygulska-Mach H. Epidemiologia czerniaka oka. *Współczesna Onkologia*. 1998; 8: 226–227.
 118. Cabanis EEA, Bourgeois H, Iba-Zizen MT. *Imagerie en ophtalmologie*. Masson, Paris 1996: 486–502.
 119. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 24, doi: [10.1038/s41572-020-0158-0](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0), indexed in Pubmed: [32273508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273508/).
 120. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8): 989–998, doi: [10.1001/archophthol.2009.208](https://doi.org/10.1001/archophthol.2009.208), indexed in Pubmed: [19667335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667335/).
 121. Berus T, Halon A, Markiewicz A, et al. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma—A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017; 37(12): 6541–6549, doi: [10.21873/anticancerres.12110](https://doi.org/10.21873/anticancerres.12110), indexed in Pubmed: [29187428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187428/).
 122. McLean I, Foster W, Zimmerman L, et al. Modifications of Callender's Classification of Uveal Melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*. 1983; 96(4): 502–509, doi: [10.1016/s0002-9394\(14\)77914-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)77914-0).
 123. Folberg R, Rummelt V, Ginderdeuren RPV, et al. The Prognostic Value of Tumor Blood Vessel Morphology in Primary Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 1993; 100(9): 1389–1398, doi: [10.1016/s0161-6420\(93\)31470-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31470-3).
 124. Bronkhorst IHG, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2013; 27(2): 217–223, doi: [10.1038/eye.2012.253](https://doi.org/10.1038/eye.2012.253), indexed in Pubmed: [23238448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238448/).
 125. Harbour JW. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010; 330: 1410–1413.
 126. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015; 122(2): 414–428, doi: [10.1016/j.ophtha.2014.08.046](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.046), indexed in Pubmed: [25439609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439609/).
 127. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019; 29(6): 561–568, doi: [10.1097/CMR.0000000000000575](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000575), indexed in Pubmed: [30664106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664106/).
 128. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(4): 376–383, doi: [10.1001/jamaophthol.2014.5395](https://doi.org/10.1001/jamaophthol.2014.5395), indexed in Pubmed: [25555246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555246/).
 129. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012; 119(8): 1582–1589, doi: [10.1016/j.ophtha.2012.01.048](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.048), indexed in Pubmed: [22503229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503229/).
 130. Romanowska-Dixon B, Jakubowska B, Karska-Basta I, et al. Uveal Tumors. Differential diagnosis of intraocular tumors. In: Romanowska-Dixon B, Jager MJ, Coupland S. ed. *Ocular Oncology*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020: 105–369.
 131. Shields J, Shields C, Ehya H, et al. Fine-needle Aspiration Biopsy of Suspected Intraocular Tumors. *Ophthalmology*. 1993; 100(11): 1677–1684, doi: [10.1016/s0161-6420\(93\)31418-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31418-1).
 132. NCCN Guidelines. Uveal Melanoma. Version 3.2020.
 133. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2019; 39(10): 1840–1851, doi: [10.1097/IAE.0000000000002440](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002440), indexed in Pubmed: [30608349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608349/).
 134. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, et al. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina*. 2005; 25(6): 767–771, doi: [10.1097/00006982-200509000-00013](https://doi.org/10.1097/00006982-200509000-00013), indexed in Pubmed: [16141866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16141866/).

135. Shields CL. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 1219–1228.
136. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001; 108(2): 348–366, doi: [10.1016/s0161-6420\(00\)00526-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00526-1), indexed in Pubmed: 11158813.
137. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(12): 1684–1693, doi: [10.1001/archophth.124.12.1684](https://doi.org/10.1001/archophth.124.12.1684), indexed in Pubmed: 17159027.
138. American Brachytherapy Society — Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address: paullfinger@eyecancer.com, ABS – OOTF Committee. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014; 13(1): 1–14, doi: [10.1016/j.brachy.2013.11.008](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.11.008), indexed in Pubmed: 24373763.
139. Straatsma BR. Golden Jubilee Lecture. Randomised clinical trials of choroidal melanoma treatment. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51(1): 17–23, indexed in Pubmed: 12701858.
140. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(7): 969–982, doi: [10.1001/archophth.119.7.969](https://doi.org/10.1001/archophth.119.7.969), indexed in Pubmed: 11448319.
141. Mortality in Patients With Small Choroidal Melanoma. *Archives of Ophthalmology*. 1997; 115(7): 886, doi: [10.1001/archophth.1997.01100160056009](https://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100160056009).
142. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002; 100: 43–48, indexed in Pubmed: 12545676.
143. Damato B. The role of eyelid resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin*. 2006; 46(1): 81–93, doi: [10.1097/01.iio.0000195862.71558.c8](https://doi.org/10.1097/01.iio.0000195862.71558.c8), indexed in Pubmed: 16365557.
144. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(1): 82–85, doi: [10.1136/bjophthalmol-2013-304022](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304022), indexed in Pubmed: 24169650.
145. Kubicka-Trzaska A, Morawski K, Markiewicz A, et al. Prevention and treatment of the toxic tumour syndrome following primary proton beam therapy of choroidal melanomas. *Arch Med Sci Civil Dis*. 2020; 5(1): 22–28, doi: [10.5114/amsod.2020.94102](https://doi.org/10.5114/amsod.2020.94102).
146. Turkoglu E, Pointdujour-Lim R, Mashayekhi A, et al. PHOTODYNAMIC THERAPY AS PRIMARY TREATMENT FOR SMALL CHOROIDDAL MELANOMA. *Retina*. 2019; 39(7): 1319–1325, doi: [10.1097/iae.0000000000002169](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002169).
147. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(4): 494–497, doi: [10.1136/bjophthalmol-2013-304432](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304432), indexed in Pubmed: 24463441.
148. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019; 29(6): 561–568, doi: [10.1097/CMR.0000000000000575](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000575), indexed in Pubmed: 30664106.
149. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. 2009; 23(1): 131–137.
150. Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(6): 599–607, doi: [10.1200/JCO.20.00605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605), indexed in Pubmed: 33125309.
151. Piulats J, Espinosa E, Merino Ld, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naive Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021; 39(6): 586–598, doi: [10.1200/jco.20.00550](https://doi.org/10.1200/jco.20.00550).
152. Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9), doi: [10.3390/cancers12092557](https://doi.org/10.3390/cancers12092557), indexed in Pubmed: 32911759.
153. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). *Annals of Oncology*. 2020; 31: S1442–S1443, doi: [10.1016/j.annonc.2020.10.552](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.552).
154. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021; 385(13): 1196–1206, doi: [10.1056/NEJMoa2103485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485), indexed in Pubmed: 34551229.
155. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook* 3rd ed. Wolters Kluwer 2015.
156. Barker CA, Salama AK. New NCCN Guidelines for Uveal Melanoma and Treatment of Recurrent or Progressive Distant Metastatic Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(5S): 646–650, doi: [10.6004/jnccn.2018.0042](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0042), indexed in Pubmed: 29784747.
157. Damato B. In: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirshhof B, Ryan SJ. ed. *Retinal Vascular Disease*. Springer 2007: 582–591.
158. Finger P. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Bevacizumab (Avastin) for Radiation Retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 2007; 125(6): 751, doi: [10.1001/archophth.125.6.751](https://doi.org/10.1001/archophth.125.6.751).
159. Nathan P, et al. Uveal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2404–2412.
160. Blum ES, Yang J, Komatsubara KM, et al. Clinical Management of Uveal and Conjunctival Melanoma. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30(1): 34–43.
161. McLaughlin C, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005; 103(5): 1000–1007, doi: [10.1002/ncr.20866](https://doi.org/10.1002/ncr.20866).
162. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, et al. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011; 118(2): 389–95.e1, doi: [10.1016/j.ophtha.2010.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.021), indexed in Pubmed: 20723990.
163. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJW, et al. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(1): 75–82, doi: [10.1167/iov.04-0344](https://doi.org/10.1167/iov.04-0344), indexed in Pubmed: 15623757.
164. Shields CL, Shields CL, Shields JA, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(11): 1497–1507, doi: [10.1001/archophth.118.11.1497](https://doi.org/10.1001/archophth.118.11.1497), indexed in Pubmed: 11074806.
165. Wong JR, Nanji AA, Galor A, et al. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014; 9(3): 185–204, doi: [10.1586/17469899.2014.921119](https://doi.org/10.1586/17469899.2014.921119), indexed in Pubmed: 25580155.
166. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, et al. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78(7): 520–528, doi: [10.1136/bjo.78.7.520](https://doi.org/10.1136/bjo.78.7.520), indexed in Pubmed: 7522545.
167. Norregaard JC, Gerner N, Jensen OA, et al. Malignant melanoma of the conjunctiva: occurrence and survival following surgery and radiotherapy in a Danish population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 34(9): 569–572, doi: [10.1007/BF00448801](https://doi.org/10.1007/BF00448801), indexed in Pubmed: 8880155.
168. Finger PT, Czechowska G, Liarikos S. Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(5): 476–479, doi: [10.1136/bjo.82.5.476](https://doi.org/10.1136/bjo.82.5.476).
169. Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(11): 1108–1114, doi: [10.1007/s00417-004-1080-y](https://doi.org/10.1007/s00417-004-1080-y), indexed in Pubmed: 15940485.
170. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(7): 885–891, indexed in Pubmed: 10900099.
171. Ditta LC, Shildkrot Y, Wilson MW. Outcomes in 15 patients with conjunctival melanoma treated with adjuvant topical mitomycin C: complications and recurrences. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1754–1759, doi: [10.1016/j.ophtha.2011.01.060](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.060), indexed in Pubmed: 21652078.
172. Russell HC, Chadha V, Lockington D, et al. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(10): 1316–1321, doi: [10.1136/bjo.2009.176099](https://doi.org/10.1136/bjo.2009.176099), indexed in Pubmed: 20530655.
173. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(7): 819–822, doi: [10.1136/bjo.2005.086850](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.086850), indexed in Pubmed: 16672325.
174. Finger PT, Sedee RW, Chin KJ. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(1): 124–129, doi: [10.1016/j.ajo.2007.08.027](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.027), indexed in Pubmed: 17981257.
175. Herold TR, Hintschich C. Interferon alpha for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(1): 111–115, doi: [10.1007/s00417-009-1189-0](https://doi.org/10.1007/s00417-009-1189-0), indexed in Pubmed: 19756691.
176. Esmaili B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with conjunctival melanoma Experience at a cancer center over four decades. *Ophthalmology*. 2001; 108(11): 2101–2105, doi: [10.1016/s0161-6420\(01\)00782-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00782-5).
177. Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology*. 2004; 111(4): 816–821, doi: [10.1016/j.ophtha.2003.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.11.001), indexed in Pubmed: 15051218.