

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA



*Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Katarzyna Kozak,
Anna Nasierowska-Guttmejer, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech M. Wysocki,
Ewa Kalinka, Tomasz Świtaj, Grażyna Kamińska-Winciorek,
Anna M. Czarnecka, Hanna Kosela-Paterczyk, Bożena Cybulska-Stopa,
Anna Szumera-Ciećkiewicz, Marcin Zdzieniecki, Jacek Fijuth,
Magdalena Ciążyńska, Paweł Rogala, Marcin Ziętek, Jacek Mackiewicz,
Monika Słowińska, Andrzej Kawecki, Andrzej Tysarowski,
Bożena Romanowska-Dixon, Anna Markiewicz, Marek Dedecjus,
Tomasz Kubiąkowski, Kamil Dolecki, Hanna Tchórzewska-Korba,
Lidia Rudnicka, Witold Owczarek, Maciej Krzakowski*

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych — zalecenia ekspertów 2025

Diagnostic and therapeutic management of patients with melanomas of the skin and mucous membranes — expert recommendations 2025

*Piotr Rutkowski, Monika Dudzisz-Śledź, Grażyna Kamińska-Winciorek,
Kamil Dolecki, Arkadiusz Jeziorski, Dorota Kiprian, Hanna Kosela-Paterczyk,
Leszek Królicki, Aleksandra Lesiak, Adam Maciejczyk, Jacek Mackiewicz,
Dawid Murawa, Joanna Narbutt, Dariusz Nejc, Witold Owczarek,
Lidia Rudnicka, Monika Słowińska, Mateusz Spałek,
Anna Szumera-Ciećkiewicz, Tomasz Świtaj, Hanna Tchórzewska-Korba,
Wojciech M. Wysocki, Marcin Zdzieniecki, Marcin Ziętek*

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raki skóry — zalecenia ekspertów 2025

Diagnostic and therapeutic management of patients with skin cancers — expert recommendations 2025

*Tomasz Marjański, Jacek Fijuth, Dariusz Kowalski, Maciej Krzakowski,
Jarosław Kuźdżał, Renata Langfort, Tadeusz Orłowski, Cezary Piwkowski,
Rodryg Ramlau, Witold Rzyman, Łukasz Szyłberg*

Zalecenia ekspertów dotyczące radykalności resekcji w niedrobnokomórkowym raku płuca

Expert recommendations on the extent of resection in non-small cell lung cancer

Czasopismo pod patronatem



Polska Grupa Raka Płuca



Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej





Zjazd Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

2026



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



SZCZEGÓŁY



Warszawa,
30–31 stycznia 2026 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
dr hab. n. med. Radosław Mądry

forumptg.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, wydawany pod patronatem Akademii Czerniaka, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
dr hab. n. med. Tomasz Kubiakowski, prof. UR
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, prof. PWR
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radzisław Kordek
dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB
dr n. med. Łukasz Kuncman

lek. Łukasz Kwinta
prof. dr hab. n. med. Renata Langfort
dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Perugia, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr hab. n. med. Adam Płużański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr n. med. Katarzyna Pogoda
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
prof. Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

Producent/Wydawca
VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73
80–180 Gdańsk, Polska
tel.: +48 58 320 94 94
e-mail: viamedica@viamedica.pl



24-1974.006.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 464 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 928 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o., BNP Paribas Bank Polska SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży Korporacyjnej VM Media Group sp. z o.o., e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacja dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



Copyright © 2025 Via Medica

oncotype dx®

Breast Recurrence Score

DLA PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI HR+, HER2- WE WCZESNYM STADIUM

ZAMIEŃ
gdybanie...
NA
DZIAŁANIE

Przestań
zastanawiać się
co by było, gdyby
i **działaj**. Określając
indywidualną biologię
guza pacjentki, można
z przekonaniem
wdrożyć właściwy
plan leczenia¹



<i>Krzyszyna</i>
WYNIK TESTU RECURRENCE SCORE®: <i>13</i>
RYZYO NAWROTU ODLEGŁEGO: <i>4%</i>
BEZWZGLĘDNA KORZYŚĆ Z CHEMIOTERAPII: * <i><1%</i>

* Średnia dla grupy
Jest to przykład pacjentki bez przerzutów do węzłów chłonnych

**Personalizacja
każdej decyzji
dotyczącej
chemioterapii²⁻¹⁰**

Odwiedź stronę
oncotypedxtest.com

**Tylko test Oncotype DX Breast Recurrence
Score® pozwala przewidzieć skalę korzyści
związanych z chemioterapią^{2,3}**

HER2-: ujemny status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; HR+: dodatni status receptorów hormonalnych.

Piśmiennictwo:

1. Stemmer i wsp. *NPJ Breast Cancer*. 2023. 2. Paik i wsp. *J Clin Oncol*. 2006. 3. Albain i wsp. *Lancet Oncol*. 2010. 4. Paik i wsp. *N Engl J Med*. 2004. 5. Dowsett i wsp. *J Clin Oncol*. 2010. 6. Kalinsky i wsp. *NEJM*. 2021. 7. Geyer i wsp. *NPJ Breast Cancer*. 2018. 8. Sparano i wsp. *N Engl J Med*. 2018. 9. Sparano i wsp. *N Engl J Med*. 2019. 10. Sparano i wsp. *Abstrakt GSI-05, SABCS*. 2022.

Oncotype DX Breast Recurrence Score i Recurrence Score są zastrzeżonymi znakami towarowymi spółki Genomic Health, Inc. Exact Sciences jest zastrzeżonym znakiem towarowym spółki Exact Sciences Corporation.
© 2023 Genomic Health, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. EXS15421_0325_PL_PL_Press advert

Exact Sciences Poland sp. z o.o.

**EXACT
SCIENCES**

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, wydawany pod patronatem Akademii Czerniaka, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2025, tom 11, nr 6

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych — zalecenia ekspertów 2025

Diagnostic and therapeutic management of patients with melanomas of the skin and mucous membranes — expert recommendations 2025

Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Katarzyna Kozak, Anna Nasierowska-Guttmejer, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech M. Wysocki, Ewa Kalinka, Tomasz Świtaj, Grażyna Kamińska-Winciorek, Anna M. Czarnecka, Hanna Kosela-Paterczyk, Bożena Cybulska-Stopa, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Marcin Zdzieniecki, Jacek Fijuth, Magdalena Ciążyńska, Paweł Rogala, Marcin Ziętek, Jacek Mackiewicz, Monika Słowińska, Andrzej Kawecki, Andrzej Tysarowski, Bożena Romanowska-Dixon, Anna Markiewicz, Marek Dedecjus, Tomasz Kubiśkowski, Kamil Dolecki, Hanna Tchórzewska-Korba, Lidia Rudnicka, Witold Owczarek, Maciej Krzakowski 385

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raki skóry — zalecenia ekspertów 2025

Diagnostic and therapeutic management of patients with skin cancers — expert recommendations 2025

Piotr Rutkowski, Monika Dudzisz-Śledź, Grażyna Kamińska-Winciorek, Kamil Dolecki, Arkadiusz Jeziorski, Dorota Kiprian, Hanna Kosela-Paterczyk, Leszek Królicki, Aleksandra Lesiak, Adam Maciejczyk, Jacek Mackiewicz, Dawid Murawa, Joanna Narbutt, Dariusz Nejc, Witold Owczarek, Lidia Rudnicka, Monika Słowińska, Mateusz Spalek, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Tomasz Świtaj, Hanna Tchórzewska-Korba, Wojciech M. Wysocki, Marcin Zdzieniecki, Marcin Ziętek 420

STANOWISKO EKSPERTÓW

Zalecenia ekspertów dotyczące radykalności resekcji w niedrobnokomórkowym raku płuca

Expert recommendations on the extent of resection in non-small cell lung cancer

Tomasz Marjański, Jacek Fijuth, Dariusz Kowalski, Maciej Krzakowski, Jarosław Kuźdżał, Renata Langfort, Tadeusz Orłowski, Cezary Piwkowski, Roderig Ramlau, Witold Rzyman, Łukasz Szylberg 448

Niepożądane działania podczas leczenia przeciwnowotworowego — przeciwdziałanie, rozpoznawanie i leczenie



- **Lublin, 7.02.2026**
- **Bydgoszcz, 25.04.2026**
- **Kraków, 17.10.2026**

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
dr hab. n. med. Sebastian Szmit, prof. CMKP

www.ndo.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).

SZCZEGÓŁY



PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku lub winietę kliniczną

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania X Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) lub winietę kliniczną opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków i winiet klinicznych, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2025 a 31 maja 2026 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 euro (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wpłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Wpłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez Sponsora.
12. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media Group sp. z o.o. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

ETRUZIL lub **EGISTROZOL**
letrozol anastrozol

**W TERAPII
HORMONOZALEŻNEGO
RAKA PIERSI**



INFORMACJA O LEKACH:



 **EGIS ONKOLOGIA**

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych — zalecenia ekspertów 2025

Diagnostic and therapeutic management of patients with melanomas of the skin and mucous membranes — expert recommendations 2025

Piotr Rutkowski¹, Piotr J. Wysocki^{2,3}, Katarzyna Kozak¹, Anna Nasierowska-Guttmejer^{4,5}, Arkadiusz Jezierski⁶, Wojciech M. Wysocki⁷, Ewa Kalinka⁸, Tomasz Świtaj¹, Grażyna Kamińska-Winciorek⁹, Anna M. Czarnecka¹, Hanna Kosęła-Paterczyk¹, Bożena Cybulska-Stopa^{10,11}, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{12,13}, Marcin Zdzienicki¹, Jacek Fijuth¹⁴, Magdalena Ciężyńska^{15,16}, Paweł Rogala¹, Marcin Ziętek^{17,18}, Jacek Mackiewicz^{19,20}, Monika Słowińska²¹, Andrzej Kawecki²², Andrzej Tysarowski²³, Bożena Romanowska-Dixon²⁴, Anna Markiewicz²⁴, Marek Dedecjus²⁵, Tomasz Kubiowski²⁶, Kamil Dolecki²⁷, Hanna Tchórzewska-Korba²⁸, Lidia Rudnicka²⁹, Witold Owczarek²¹, Maciej Krzakowski³⁰

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

⁴Centrum Patomorfologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

⁵Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

⁶Oddział Chirurgii Ogólnej z Pododdziałem Chirurgii Onkologicznej, Szpital Wojewódzki w Sieradzu

⁷Katedra Chirurgii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

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

¹⁰Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

¹¹Katedra Onkologii i Hematologii, Wydział Medyczny, Politechnika Wrocławska

¹²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹³Biobank, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁴Zakład Radioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁵Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁶Pododdział Chemioterapii i Oddział Chemioterapii Jednodniowej, Specjalistyczny Szpital Onkologiczny NU-MED w Tomaszowie Mazowieckim

¹⁷Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

¹⁸Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁹Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²⁰Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²¹Klinika Dermatologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny — Państwowy Instytut Badawczy, CSK MON w Warszawie

²²Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²³Zakład Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²⁴Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

²⁵Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²⁶Warminsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie

²⁷Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięśniaki i Czerniaki *Sarcoma*

²⁸Zakład Rehabilitacji, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²⁹Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Dzieciątka Jezus

³⁰Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Niniejszy artykuł stanowi aktualizację opracowania: Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K i wsp. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022; 8(6): 387–423.

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	388
Diagnostyka	389
Różnicowanie	390
Dermoskopia (dermatoskopia)	390
Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca pierwotnej zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)	391

Diagnostyka histopatologiczna	392
Diagnostyka molekularna	393
Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze	394
Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego	394
Czynniki rokownicze	397
Pierwotne ognisko czerniaka	397
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)	397
Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)	397
Leczenie	397
Zasady leczenia ogniska pierwotnego i ocena chirurgiczna regionalnych węzłów chłonnych	397
Leczenie chirurgiczne po biopsji wycinającej	397
Biopsja węzła wartowniczego (mikrostopniowanie II)	398
Radioterapia	401
Leczenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	401
Leczenie po dodatnim węzle wartowniczym	401
Leczenie w przypadku obecności przerzutów w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych	401
Limfadenektomia terapeutyczna	402
Ogniska satelitarne, przerzuty <i>in-transit</i> i wznowa miejscowa	402
Czerniaki zlokalizowane w obrębie błon śluzowych	403
Leczenie uzupełniające	403
Immunoterapia	405
Interferon alfa-2b	405
Ipilimumab	405
Niwolumab	405
Pembrolizumab	405
Pozostałe leki immunologiczne	405
Terapia ukierunkowana molekularnie	406
Dabrafenib z trametynibem	406
Radioterapia uzupełniająca	406
Leczenie systemowe neoadjuwantowe	406
Leczenie chorych w stadium uogólnienia	407
Chemioterapie	407
Immunoterapie	408
Przeciwciała anty CTLA-4 (ipilimumab)	408
Przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab)	409
Przeciwciała anty-PD-1 z anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem)	409
Przeciwciała anty-PD-1 z anty-LAG-3 (niwolumab z relatlimabem)	409
Leczenie ukierunkowane molekularnie	410
Inhibitory BRAF/MEK	410
Inhibitory kinazy KIT	411
Sekuencja terapii systemowej	411
Leczenie skojarzone	411
Rehabilitacja	411
Fizjoterapia pacjentów z obrzękami chłonnymi po leczeniu nowotworów [118]	412
Obserwacja po leczeniu	412
Podsumowanie	414
Komentarz	414
Informacje o artykule i deklaracje	415
Piśmiennictwo	415

Jakość dowodów naukowych		
I	Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) 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	
Siła zaleceń		
1	Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego	
2A	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego	
2B	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego	
3	Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego	
Podsumowanie rekomendacji		
Zalecenie	Jakość dowodów naukowych	Siła zalecenia
1. Diagnostyka		
1.1. Badanie dermatoskopowe (dermoskopowe) jest zalecane przed ewentualnym usunięciem zmian skórnych.	III	2A
1.2. W przypadku zmian skórnych należy wykonać biopsję wycinającą (w większości przypadków w znieczuleniu miejscowym), zachowując minimalny margines chirurgiczny 1–2 mm.	III	2A
1.3. Raport badania histopatologicznego zmiany pierwotnej powinien obowiązkowo zawierać: grubość nacieku według Breslowa w mm, obecność lub nieobecność owrzodzenia, liczbę figur podziału na 1 mm ² , stopień zaawansowania pT, fazy wzrostu, obecność lub nieobecność mikroskopowych ognisk satelitarnych, margines obwodowy oraz głęboki (ocena radykalności zabiegu).		–
1.4. Badanie molekularne w kierunku obecności mutacji genu <i>BRAF</i> jest obowiązkowe u chorych w stopniu III (operacyjnym i nieoperacyjnym) i IV.	I	1
1.5. Badanie molekularne w kierunku obecności mutacji genu <i>BRAF</i> jest rekomendowane w stopniu IIC.		
2. Ocena stopnia zaawansowania		
2.1. Badanie fizykalne z dokładną oceną całej skóry (szczególnie ocena innych podejrzanych zmian barwnikowych, guzków satelitarnych lub <i>in-transit</i> , regionalnych węzłów chłonnych oraz ewentualnych przerzutów odległych).		
2.2. 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.	III	2B
3. Leczenie stopni I–III (operacyjnych)		
3.1. U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak <i>in situ</i> — margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak grubości > 2 mm — margines 2 cm).	I	1
3.2. Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana, jeśli grubość nacieku Breslowa ≥ 0,8 mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (pT1b–T4b).	I	1

→

3.3. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka.		
3.4. Limfadenektomia po dodatnim węźle wartowniczym nie jest rutynowo zalecana.	I	2A
3.5. Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych.	II	2A
3.6. Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametynibem, jeśli obecna mutacja <i>BRAF</i>) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIB/C, III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab).	I	1
3.7. Radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana.	II	1
4. Leczenie stopnia III nieoperacyjnego i IV		
4.1. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych.	I	1
4.2. W systemowym leczeniu u chorych z obecnością mutacji <i>BRAF V600</i> stosuje się inhibitor <i>BRAF</i> (w skojarzeniu z inhibitorem <i>MEK</i>) oraz, niezależnie od statusu mutacji <i>BRAF</i> , immunoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub ipilimumab (w skojarzeniu z niwolumabem) lub anti-LAG-3 — relatlimabem (w skojarzeniu z niwolumabem przy ekspresji PDL-1 < 1%).	I	1
4.3. Optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji <i>BRAF</i>) nie została określona.		
4.4. Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami <i>BRAF</i> i <i>MEK</i> wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybkim ustąpieniem objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejszy odsetek odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe i utrzymują się również po zakończeniu terapii.		
5. Obserwacja po leczeniu		
5.1. Edukacja chorego w zakresie samobadania skóry oraz węzłów chłonnych.		
5.2. 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
5.3. USG regionalnych węzłów chłonnych co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatniego 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 łącznie).		
5.4. Nie jest rekomendowane wykonywanie badań obrazowych u bezobjawowych chorych po 5 latach obserwacji.		
5.5. 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 odpowiadało w 2021 roku ponad 4000 zachorowań rocznie (ponad 1800 u mężczyzn i ponad 2200 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 600 i 610 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 (V, 2B) lub chemiczne (IV, 2B), 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 wynosi około 70 lat), chociaż czerniak błony śluzowej jamy ustnej często występuje w młodszym wieku [5, 6]. Czerniak błony śluzowej pojawia się 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, mimo 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. W tej sytuacji tak zwane 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 okołoperacyjnym 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

Podjęcie 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 towarzyszących 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, przebyte niemelanocytowych nowotworów skóry oraz wyników histopatologicznych dotychczas usuniętych zmian barwnikowych oraz przebyte leczenie immunosupresyjne czy też zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*)] [13]. 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 [1]. 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,

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) — **brzeży** nierówne i postrzępione

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

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

E (elevation lub evolution) — uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Cienkie czerniaki (grubość ≤ 1 mm według Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy (extension lub volution)

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 według 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).

Różnicowanie

Jednostki chorobowe, które należy uwzględniać 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) (III, 2A) [14, 15]. Badanie polega na oglądaniu wszystkich zmian na skórze

Tabela 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry

- Znamie barwnikowe/melanocytarne (*melanocytic naevus*), w tym znamie łączące (*junctional melanocytic naevus*), znamie złożone (*compound melanocytic naevus*)
- Znamie błękitne (*blue naevus*)
- Plama soczewicowata (*simple lentigo*)
- Plama soczewicowata słoneczna (*lentigo solaris*)
- Rogowacenie słoneczne barwnikowe (*actinic/solar keratosis*)
- Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (*superficial basal cell carcinoma*)
- Znamie Spitz (*Spitz naevus*)
- Tatuż

Czerniak zaawansowany miejscowo

- Brodawka łojotokowa (*seborrheic keratosis/wart*)
- Włóknak twardy skóry (*dermatofibroma/fibrous histiocytoma*)
- Rogowiak kolczystokomórkowy (*keratoacanthoma*)
- 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
- Choroba Pageta (sutkowa i pozasutkowa) — postać barwnikowa
- Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy)

pacjenta za pomocą dermoskopu ręcznego ze światłem spolaryzowanym lub niespolaryzowanym z imersją w powiększeniu 10-krotnym [14, 15]. Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostsza zasada oceny dermoskopowej (tzw. trzypunktowa skala dermoskopowa według 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-białe zamglenie.

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

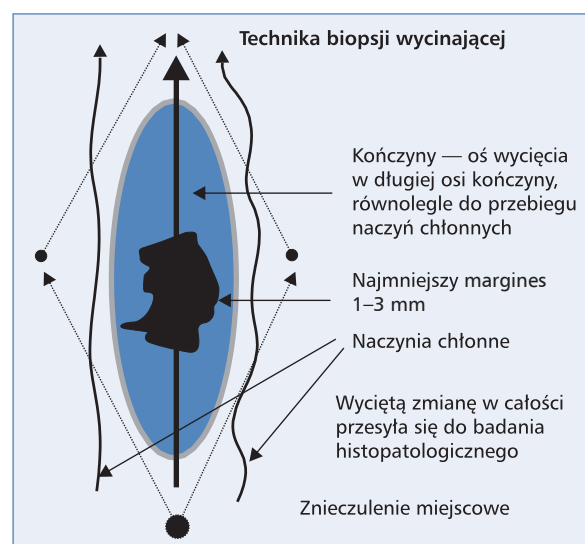
Menzies, algorytm dwustopniowy, algorytm CASH (*color, architecture, symmetry, homogeneity*) lub TADA (*The Triage Amalgamated Dermoscopy Algorithm*), charakteryzuje porównywalną czułość przy nieco większej swoistości. Należy podkreślić, że te systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, obejmujących skórę twarzy i okolic akralnych — dłonie i podeszwy oraz w obrębie płytki paznokciowej, na błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych, opracowanych odrębnie 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 w ramach specjalistycznej porady dermatologicznej zweryfikować za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (RCM, *reflectance confocal microscopy*) [16]. Metoda znalazła największe zastosowanie w diagnostyce zmian barwnikowych na twarzy (szczególnie we wczesnej diagnostyce *lentigo maligna melanoma*) oraz różnicowaniu niejednoznacznych w badaniu dermoskopowym zmian barwnikowych. W efekcie RCM umożliwia wstępne rozpoznanie czerniaka symulującego znamię barwnikowe, brodawkę łojotokową czy raka skóry. Badanie to jest przydatne także w nieinwazyjnej diagnostyce czerniaka błony śluzowej narządów płciowych oraz jego wznowy w obrębie przeszczepu skóry. W uzasadnionych przypadkach, gdy biopsji wycinającej nie można przeprowadzić (np. przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), możliwe jest wykonanie biopsji do badania histopatologicznego pod kontrolą dermoskopu (*dermoscopy-guided biopsy*).

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



Rycina 1. Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej

o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą do planowania dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie) (III, 2A) [1, 12, 17]. 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 nasiękowym z marginesem bocznym 1–3 mm niezmienionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (ryc. 1), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cięcie zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie należy wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji kończynowej), które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

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 (według W. Ruki).

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 (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (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, które powinien zawierać wystandaryzowany raport histopatologiczny [18–20].

1. Badanie makroskopowe:

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

2. Badanie mikroskopowe skóry ze zmianą:

— cechy mikroskopowe oceniane obowiązkowo:

- rozpoznanie histopatologiczne zgodne z klasyfikacją histopatologiczną zmian melanocytarnych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 2018 oraz kodem ICD-O,
- grubość nacieku według Breslowa w milimetrach, mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów,
- stopień zaawansowania pT według klasyfikacji pTNM AJCC/UICC 8. wydania z 2017 roku [21],
- 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,
- liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, mierzona w polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. *hot spots*),
- fazy wzrostu [horyzontalna (radialna) — śródnaskórkowa, *in situ* oraz strzałkowa (wertykalna), zawsze inwazyjna skórna],
- obecność lub nieobecność rozsiewu czerniaka drogą naczyń limfatycznych (*intralymphatic tumour spread*) z podziałem na:

- ogniska mikrosatelitarne/mikrosatelitozy: wszystkie przerzuty komórek czerniaka nieciągłe z guzem pierwotnym (nieoddzielone przez pas zwłóknienia lub nacieki zapalne), bez określenia ich minimalnej wielkości i odległości od guza pierwotnego,
- ogniska satelitarne: wyraźnie widoczne w skórze i/lub tkankach podskórnych przerzuty czerniaka w odległości do 2 cm od pierwotnego czerniaka (nieoddzielone przez pas zwłóknienia lub nacieki zapalne),
- przerzuty *in-transit*: widoczne przerzuty czerniaka w skórze i/lub tkance podskórnej w odległości powyżej 2 cm od guza pierwotnego na drodze spływu do najbliższego regionalnego węzła chłonnego — cechy uwzględnione w ocenie stopnia patologicznego zaawansowania jako cecha pN,
- marginies obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi;
— cechy warunkowo określane w raporcie histopatologicznym:
 - obecność stopnia regresji,
 - głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV, V),
 - typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna),
 - obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego (TILs, *tumor-infiltrating lymphocytes*), oceniane tylko w komponencie wertykalnym: nieobecne, średnioobfite — *TILs nonbrisk*, obfite — *TILs brisk*,
 - obecność lub brak naciekania naczyń chłonnych i krwionośnych,
 - obecność lub brak naciekania pni nerwowych,
 - obecność znamienia,
 - obecność zmian postłonecznych; elastoz 1., 2., 3. stopnia.

Diagnoza wycinka pobranego z dużego czerniaka na przykład z twarzy wymaga oceny grubości nacieku w milimetrach.

Ocena marginesu dociętych tkanek po usunięciu zmiany pierwotnej czerniaka wymaga oceny obecności/pozostałości zmiany melanocytarnej i ognisk mikrosatelitarnych i/lub satelitarnych.

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, PRAME, Ki-67.

Klasyfikacja histopatologiczna zmian melanocytarnych WHO (*WHO Classification of Skin Tumours 4th Edition 2018*) wyróżnia następujące typy czerniaka [22]:

- 1) czerniak rozwijający się w skórze narażonej na działanie promieniowania słonecznego:
 - a) czerniak szerzący się powierzchownie w skórze sporadycznie narażonej na promieniowanie słoneczne [*low cumulative sun damage (CSD) melanoma/superficial spreading melanoma*],
 - b) czerniak w plamie soczewicowatej w skórze przewlekłe narażonej na promienie słoneczne (*high CSD melanoma/lentigo maligna melanoma*),
 - c) czerniak desmoplastyczny (*desmoplastic melanoma*);
- 2) czerniak rozwijający się w skórze osłoniętej przed promieniowaniem słonecznym lub o etiologii nie związanej z ekspozycją na promieniowanie UV:
 - a) czerniak Spitz (*Spitz melanoma*),
 - b) czerniak akralny (*acral melanoma*),
 - c) czerniak błon śluzowych (*mucosal melanomas: genital, oral, sinonasal*):
 - czerniak lentiginalny błon śluzowych (*mucosal lentiginous melanoma*),
 - czerniak guzkowy błon śluzowych (*mucosal nodular melanoma*),
 - d) czerniak wywodzący się ze znamienia błękitnego (*melanoma arising in blue naevus*),
 - e) czerniak wywodzący się z olbrzymiego znamienia wrodzonego (*melanoma arising in giant congenital naevus*),
 - f) 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*),
 - g) czerniak guzkowy (*nodular melanoma*),
 - h) czerniak rzekomoznamieniowy (*nevroid melanoma*),
 - i) czerniak przerzutowy (*metastatic melanoma*).

Ocena ekspresji receptora PD-L1, podawana jako odsetek dodatnich 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* oraz ewentualnie fuzji *NTRK* (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 przeznaczone do identyfikacji tylko wybranych wariantów V600 (nie wszystkich). Dlatego w przypadku wykorzystania testu qPCR, który był przeznaczony do identyfikacji tylko wybranych wariantów V600 (nie wszystkich) i niewykryciu 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 krążące DNA nowotworowe (ctDNA, *circulating tumor DNA*). Wolnokrążący w krwiobiegu DNA wydzielany przez komórki nowotworowe może być pozyskany od pacjenta z użyciem zestawów przeznaczonych 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 (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 nie jest diagnostyczny [23, 24].

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 [25, 26].

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków wiążą się ze specyficznymi mutacjami. Mutacje w genach *BRAF*, *CDKN2A*, *NRAS* i *TP53* — czerniaki skóry; w genach *NFI* i *KIT* — czerniaki akralne; w genach *SF3B1* — czerniaki błon śluzowych; w genach *GNAQ*, *GNAI1* — czerniaki wywodzące się ze znamienia błękitnego oraz narządu wzroku [27].

W niewielkim odsetku zmian pierwotnych, gdzie morfologia i badania immunohistochemiczne nie pozwalają 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 (stan na: grudzień 2024 roku) 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*) (IV, 2B).

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego

Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według *Tumor–Node–Metastasis* (TNM) pochodzi z rewizji przedstawionej w 2017 roku (tab. 3) (II, 2A) [21].

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 *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) zaleca się 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 w połączeniu z TK (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]. Obecnie w Polsce badanie PET-TK jest finansowane ze środków publicznych w następujących wskazaniach: czerniaki z klinicznymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych w celu wykluczenia przerzutów do narządów odległych, z potencjalnie operacyjnymi przerzutami do narządów odległych lub z przerzutem bez ustalonego ogniska pierwotnego. W przypadku klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania TK lub MR z kontrastem miednicy i jamy brzusznej.

U chorych z przerzutami czerniaka w węzłach chłonnych lub skórze z nieznanego ogniska pierwotnego obowiązuje staranne poszukiwanie ewentualnej zmiany pierwotnej (zwłaszcza na skórze owłosionej głowy,

Tabela 3. Klasyfikacja stopni zaawansowania *Tumor–Node–Metastasis* (TNM) według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) z 2017 roku [21]

A. Kategorie systemu TNM

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie
<i>pTis (in situ)</i>		
Tx Nie można określić grubości nacieku (np. diagnoza przez łyżeczkowanie)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
T0 Brak obecności zmiany pierwotnej (np. zmiana o nieznanym punkcie wyjścia lub regresja zmiany pierwotnej)		
T1	≤ 1,0	
T1a	< 0,8	Bez owrzodzenia
T1b	< 0,8	Z owrzodzeniem
	0,8–1,0	Z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2	> 1,0–2,0	Nieznane lub nieokreślone
T2a		a) bez owrzodzenia
T2b		b) z owrzodzeniem
T3	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone
T3a		a) bez owrzodzenia
T3b		b) z owrzodzeniem
T4	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone
T4a		a) bez owrzodzenia
T4b		b) z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych
Nx	Nie można określić stanu regionalnych węzłów chłonnych (np. nie wykonano biopsji węzła wartowniczego lub węzły chłonne wcześniej usunięto 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 bez zajęcia węzłów chłonnych	
N1a	Przerzut lub mikroskopowy przerzut do jednego niejawnie klinicznego węzła chłonnego (po biopsji węzła wartowniczego)	Nie
N1b	Przerzut lub mikroskopowy przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzonego klinicznie	Nie
N1c	Obecność ognisk satelitarnych i/lub przerzutów <i>in-transit</i> bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych lub obecność ognisk satelitarnych i <i>in-transit</i> z przerzutem do 1 regionalnego węzła chłonnego	
	Przerzuty lub mikroskopowe przerzuty do 2 lub 3 niejawnych klinicznie węzłów chłonnych (po biopsji węzła wartowniczego)	Nie
N2a	Przerzuty lub mikroskopowe przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie	
N2b	Przerzuty lub mikroskopowe przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie	Nie
N2c	Przerzut lub mikroskopowe przerzuty do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak
N3	Przerzuty do 4 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych lub pakiet regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami, lub ogniska satelitarne i/lub przerzuty <i>in-transit</i> z przerzutami do 2 lub więcej węzłów chłonnych.	
N3a	Przerzuty lub mikroskopowe przerzuty do 4 lub więcej niejawnych klinicznie węzłów chłonnych (po biopsji węzła wartowniczego)	Nie
N3b	Przerzuty lub mikroskopowe przerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie, lub pakiet węzłowy.	Nie
N3c	Ogniska satelitarne i/lub przerzuty <i>in-transit</i> z przerzutami do 2 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych	Tak

→

Tabela 3 cd. Klasyfikacja stopni zaawansowania *Tumor–Node–Metastasis* (TNM) według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) z 2017 roku [21]

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

*Ogniska satelitarne — naciek nowotworowy lub guzek (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; *in-transit* — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu chłonki; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

B. Kategorie stopni zaawansowania

Stopnie kliniczne*	Stopnie patologiczne**					
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a 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
				IIIC	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 wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych; **Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA -pTis/pT1 cN0 cM0, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu); ***W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

błonach śluzowych) oraz zebranie starannego wywiadu (np. w kierunku zmian poddanych w przeszłości ablacyjnym metodom z zakresu medycyny estetycznej lub dermatochirurgii); w takiej sytuacji klinicznej wskazane jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych (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 należy oznaczyć dehydrogenazę mleczanową (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 (według 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, 17, 21, 28].

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 rokuje chorzy z niejawnymi klinicznie węzłami chłonnymi (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niejawnym węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż przerzutami w jawnym klinicznie węzłach chłonnych (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym z 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 [29].

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 rokuje chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [29].

Leczenie

Zasady leczenia ogniska pierwotnego i ocena chirurgiczna regionalnych węzłów chłonnych

Leczenie chirurgiczne po biopsji wycinającej

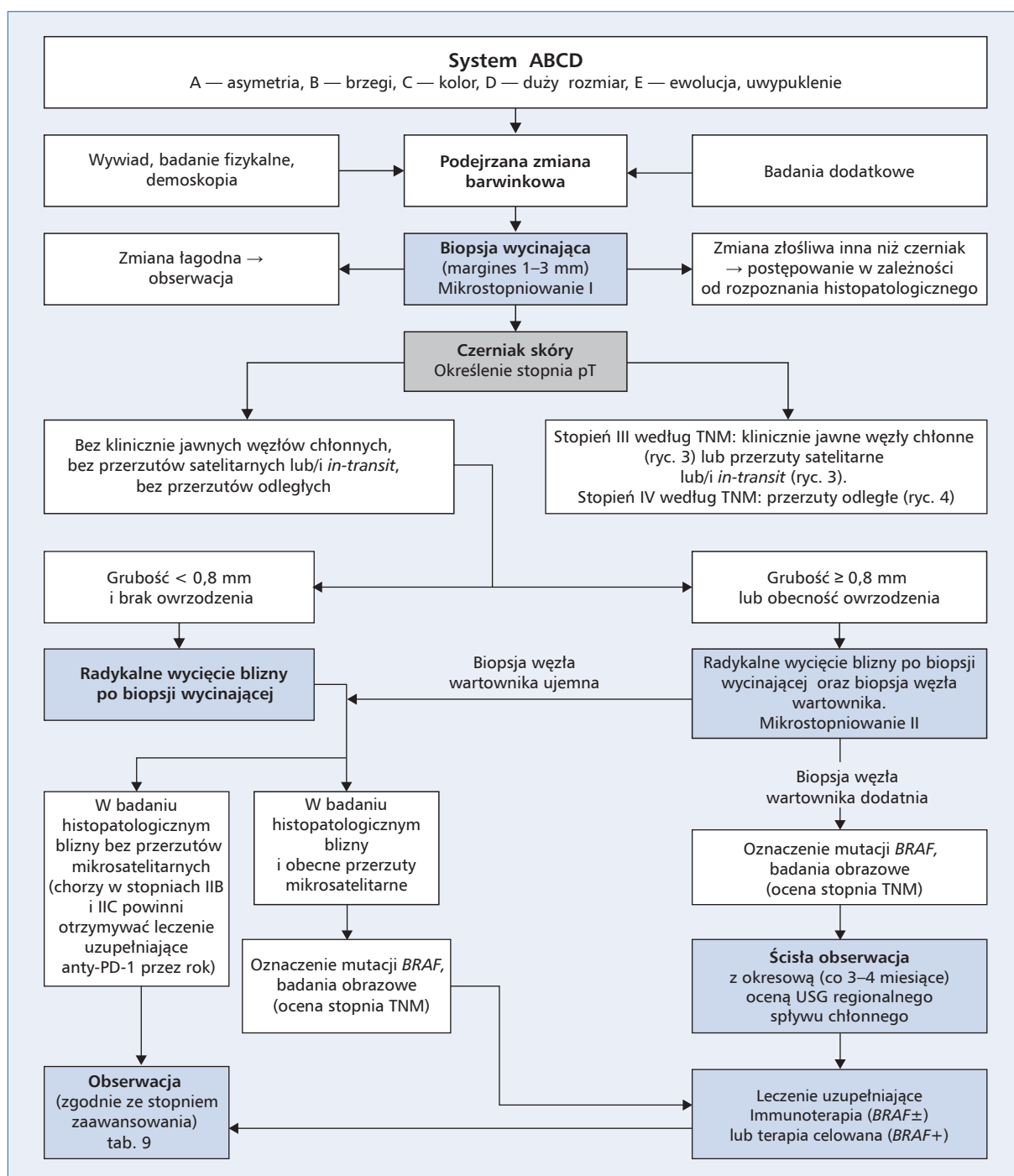
Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki (I, 1). Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym radykalnym wycięciu blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego (ryc. 2; postępowanie w stopniach III i IV — odpowiednio ryc. 3 i 4).

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 (tab. 4) (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 (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 blizny po biopsji czerniaków z grubszyim 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 wymagać mniejsze marginesy radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka, należy jednak dążyć w przypadku czerniaków inwazyjnych do minimalnego marginesu 1 cm. W przypadku lokalizacji



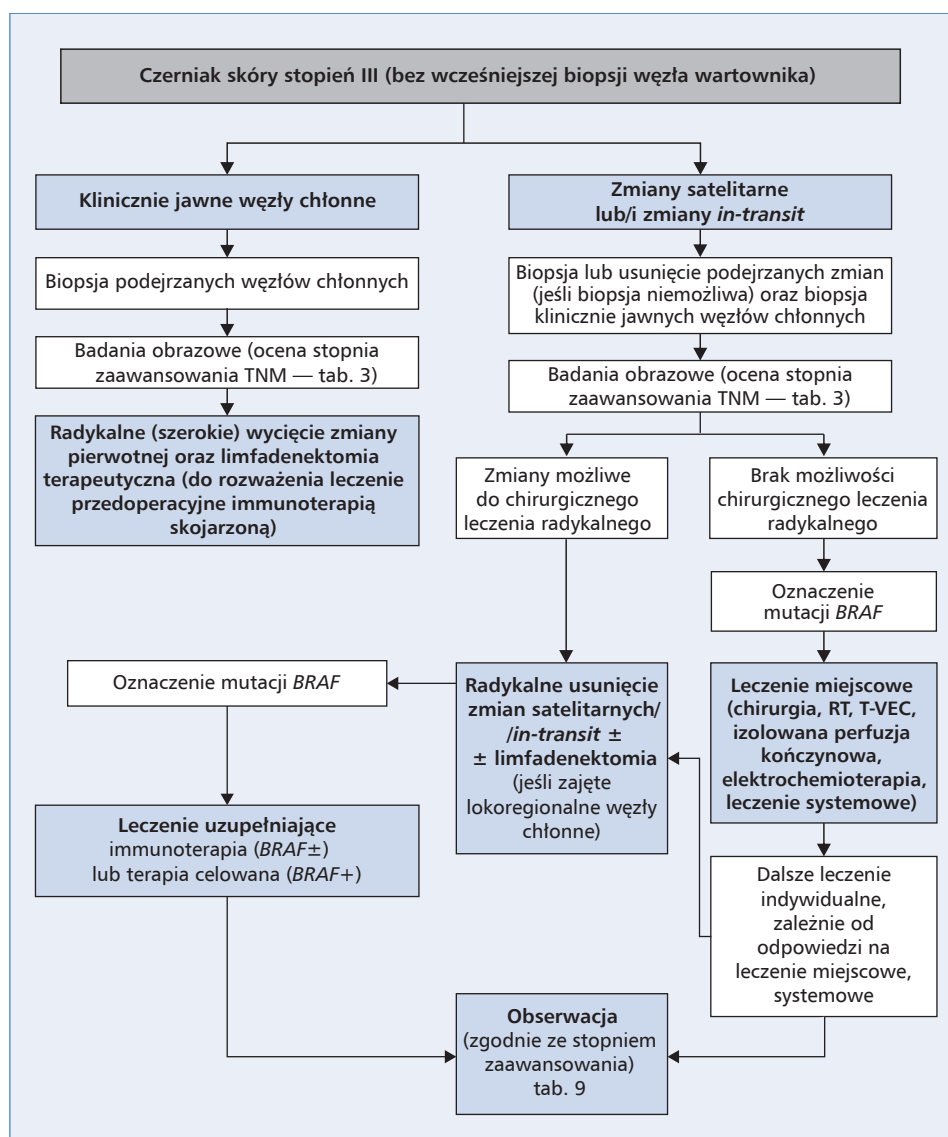
Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry; BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; TNM (*Tumor–Node–Metastasis*) — klasyfikacja stopnia zaawansowania guz/węzeł chłonny/przerzuty

podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka.

Biopsja węzła wartowniczego (mikrostopniowanie II)

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy (I, 1) [1, 12, 30, 31]:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku według Breslowa $\geq 0,8$ mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (czerniak,



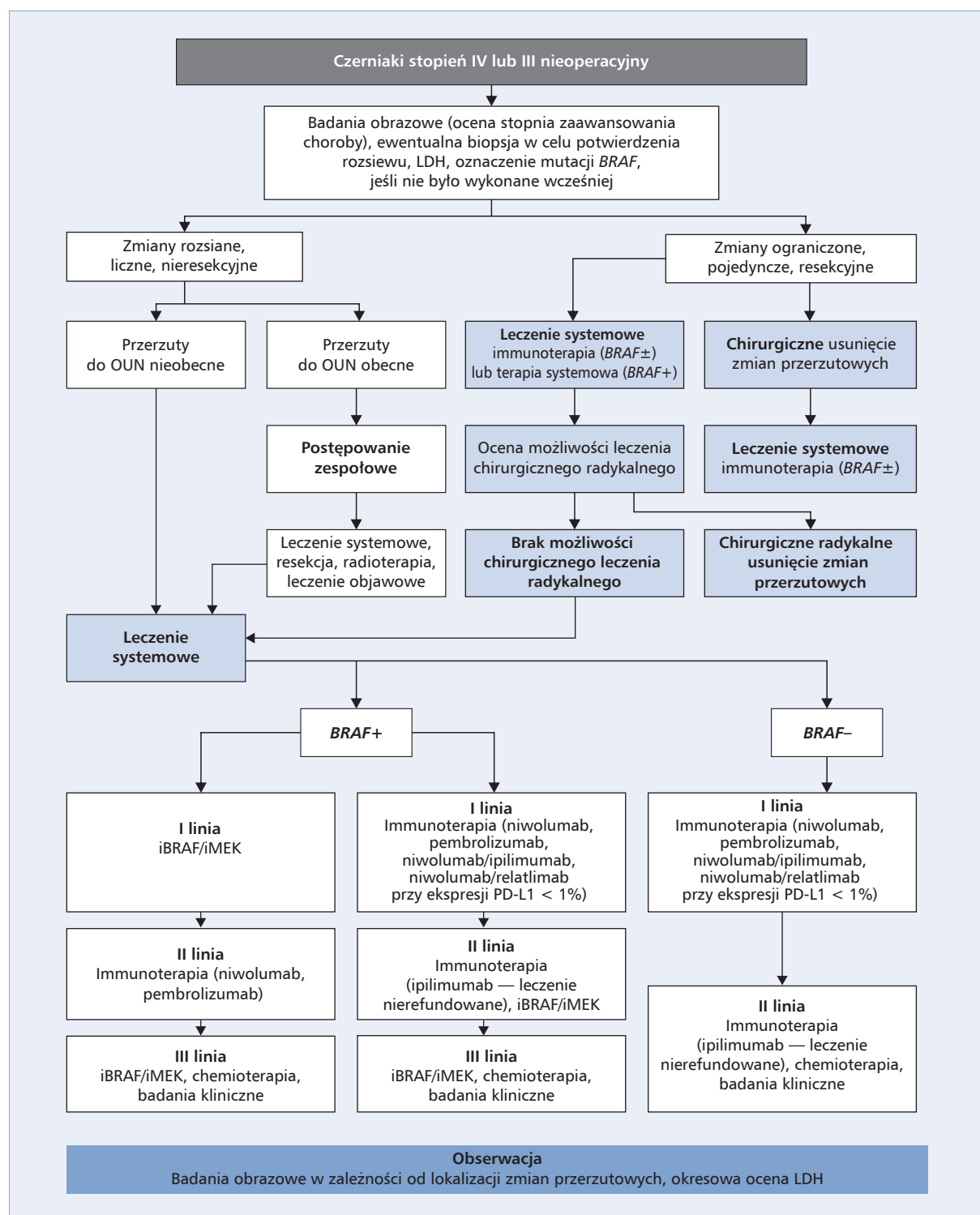
Rycina 3. Czerniak skóry stopień III (przerzuty wykryte klinicznie lub w badaniach obrazowych); RT — radioterapia; TNM (Tumor–Node–Metastasis) — klasyfikacja stopnia zaawansowania guz/węzeł chłonny/przerzuty; T-VEC — talimogen laherparepwek

którego 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 Clinical Oncology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) [32] 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 [28].

Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przed- oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po usunięciu czerniaka. Dostępne dane nie wskazują na negatywny wpływ na rokowanie w przypadku wykonywania biopsji



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

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wersja 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 (według Breslowa)	Zalecany margines kliniczny
<i>In situ</i>	0,5 cm
≤ 2,0 mm	1 cm
> 2,0 mm	2 cm

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 klinicznie przerzuty czerniaka (depozyty przerzutowe widoczne makroskopowo) wystarczające jest pobranie jednego wycinka. W przypadku badania węzłów chłonnych wartowniczych w celu 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*, *S100*, *SOX-10*. 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 I* (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 [30]. W badaniu MSLT-1 nie wykazano poprawy czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych w porównaniu z grupą poddaną obserwacji [30].

Radioterapia

Samodzielna radioterapia (RTH, *radiotherapy*) o założeniu radykalnym (niepaliatywnym) może być zastosowana jedynie w przypadku rozległej zmiany typu LMM (*lentigo malignant melanoma*).

Paliatywna radioterapia może być wdrożona 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 należy pozostawić chorego w ścisłej obserwacji pod warunkiem wykonywania badań ultrasonograficznych spływu chłonnego co 3–4 miesiące (postępowanie preferowane) (I, 2A).

Wyniki dwóch opublikowanych badań z losowym doбором chorych [33, 34], z których jedno nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej [34], nie wykazały u chorych poddawanych radykalnej uzupełniającej limfadenektomii (tzw. CLND, *completion lymph node dissection*) poprawy OS zależnego od czerniaka [33] oraz czasu przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych [34], 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 można rozważyć jedynie u chorych wysokiego ryzyka niekwalifikujących się do leczenia uzupełniającego systemowego [31, 35] (I, 2B), gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze — *nonsentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych do u około 20% chorych [36] (I, 2B).

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 (II, 2A).

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 oraz w stopniu IIIC/IIID.

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 selektywnej 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, 30, 37].

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 otaczającymi je powięziami: 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, ewentualnie zakres limfadenektomii uzależnić od wyników badań obrazowych wskazujących na zajęcie węzłów chłonnych biodrowych lub zasłonowych);

- w spływie szyjnym można wykonać operacje zmodyfikowane spełniające postulat maksymalnej doświadczenia zabiegu, przy czym z reguły usuwa się strukturę szyi zawierającą 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 [38].

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 pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu 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 (mikro- 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%) [29].

Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne. Powinno ono być zindywidualizowane i uwzględniać liczbę zmian, wielkość, lokalizację i przebieg kliniczny (III, 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 (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepewek — T-VEC, PV-10 lub interleukina 22 — nieobjęte wykazem świadczeń gwarantowanych) lub miejscową (imikwimod — niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (świadczenie refundowane w Polsce) (II, 2A) [39] 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, 17, 37, 40, 41]. Stosowanie miejscowych metod leczenia powinno być starannie wyważone w stosunku do leczenia systemowego (którego skuteczność jest potwierdzona w badaniach z losowym doborem chorych).

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 [42].

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 [43].

Czerniaki błon śluzowych rejonu głowy i szyi są bardzo rzadkimi 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) [44]. Dane dotyczące leczenia czerniaków błon śluzowych w lokalizacji 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 [45]. W przypadku czerniaków zlokalizowanych w okolicy odbytu/odbytnicy nie stwierdzono korzyści z wykonywania amputacji brzuszno-kroczonej, jeżeli możliwe jest wykonanie resekcji miejscowej (III, 2A) [43, 46–49]. 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 krezkowych (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.

Uzupełniająca radioterapia znajduje zastosowanie na zasadach ogólnych w przypadku nieradykalnej resekcji w ocenie mikroskopowej [50]. 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.

Tabela 5. Czerniak błon śluzowych rejonu głowy i szyi według [według TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz Union for International Cancer Control (UICC), 8. edycja]

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

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

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). Ponadto, zarejestrowane są niwolumab oraz pembrolizumab do leczenia chorych po usunięciu

pierwotnego czerniaka bez przerzutów w stopniu IIB i IIC (pembrolizumab refundowany w ramach programu lekowego). Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*) 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).

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 [51, 52]. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie OS 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 RFS, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% po zastosowaniu leczenia adjuwantowego z udziałem IFN alfa-2b. Dowody dotyczące poprawy OS są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o 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) [53, 54]. 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 [55] istotną poprawę RFS i OS przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii (II, 2B) [56]. Ipilimumab nie jest zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Unii Europejskiej.

Niwolumab

Niwolumab (przeciwciało anty-PD-1) w badaniu z losowym doborem u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIB, IIC i IV wykazał po roku 10-procentową poprawę RFS w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności (I, 1) i jest to obecnie wskazanie zarejestrowane i refundowane w Polsce [55]. Zaktualizowane dane przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w leczeniu uzupełniającym przez rok niezależnie od statusu ekspresji PDL1 i mutacji *BRAF* w odniesieniu do RFS (HR = 0,66) i przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS, *distant metastases free survival*) (HR = 0,76) [57], odsetek 3-letnich RFS wyniósł 58% i był ponad 10% lepszy niż dla ipilimumabu. Podobne są wyniki obserwacji 4-letnich.

W badaniu klinicznym III fazy CheckMate 76K wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu czerniaka i poprawę RFS oraz niewielką, ale istotną statystycznie poprawę DMFS po rocznym zastosowaniu niwolumabu w porównaniu z placebo w grupie chorych na czerniaki bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopień IIB i IIC), co doprowadziło do jego rejestracji w tym wskazaniu — nie jest on jednak refundowany w Polsce (I, 2A) [58].

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, IIB i IIC) (I, 1) [59, 60]. Odsetek RFS po 3,5 roku obserwacji wyniósł w grupie leczonej uzupełniająco pembrolizumabem 59,8% w porównaniu z 41,4% dla grupy placebo [61].

Wyniki badania klinicznego KEYNOTE-716 wykazały również zmniejszenie ryzyka nawrotu czerniaka i poprawę RFS po rocznym zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu z placebo w grupie chorych na czerniaki bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopień IIB i IIC), co doprowadziło do rejestracji w tym wskazaniu. Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS i jest zarejestrowany obecnie w tym wskazaniu, ale nie jest refundowany w Polsce (I, 2A) [62].

Pozostałe leki immunologiczne

Inne metody immunoterapii (np. interleukina 2) 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 RFS i OS w porównaniu z placebo (I, 1) [63, 64]. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem (RFS 54%; HR = 0,49; DFS 67%; HR = 0,53) [64]. 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 wynosił 52% w grupie leczonych dabrafenibem z trametynibem w porównaniu z 36% w grupie placebo [65].

Radioterapia uzupełniająca

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej RTH (np. przeciwwskazania do terapii systemowej przy bardzo dużym ryzyku nawrotu czy brak możliwości zastosowania uzupełniającego leczenia systemowego przy nawrocie, gdyż było ono wcześniej zastosowane) — 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 [66, 67]. Wyniki jedynego zakończonego badania z losowym doбором chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej RTH (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na OS i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych,

co oznacza, że stosowanie uzupełniającej RTH powinno być ograniczone (II, 2A) [68]. Nie należy rutynowo stosować uzupełniającej RTH po CLND.

Leczenie systemowe neoadjuwantowe

W świetle wyników dwóch badań klinicznych leczenia przedoperacyjne chorych na czerniaki z klinicznymi przerzutami do węzłów chłonnych (+ ewentualnie resekcijnymi przerzutami *in-transit* — stopień IIIB-D) poprawia przeżycia wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*). W badaniu klinicznym III fazy NADINA [69] (I, 1) z zastosowaniem przedoperacyjnie dwóch cykli ipilimumabu (80 mg) z niwolumabem (240 mg) (plus ewentualnie leczenie pooperacyjne przy braku całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi patologicznej w preparacie pooperacyjnym) w porównaniu z leczeniem uzupełniającym niwolumabem przez 12 miesięcy (ramię standardowe) oceniano 423 chorych z klinicznymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych (plus ewentualnie do 3 resekcyjnych przerzutów *in-transit*). W grupie z leczeniem neoadjuwantowym 12-miesięczne EFS było o 26% lepsze niż w ramieniu standardowym: 83,7% [99,9% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 73,8–94,8] vs. 57,2% (99,9% CI 45,1–72,7) (HR = 0,32). W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stwierdzono dużą odpowiedź patomorfologiczną (całkowitą lub prawie całkowitą) u 59,0% chorych, 8,0% miało odpowiedź częściową, 26,4% nie odpowiedziało na leczenie, 2,4% miało progresję choroby, a u 4,2% nie wykonano zabiegu operacyjnego. W grupie z dużą odpowiedzią patologiczną 12-miesięczne RFS wyniosło 95,1%.

Do drugiego randomizowanego badania klinicznego SWOG 1801 fazy II [70] włączono pacjentów z klinicznie wykrywalnymi zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych, którzy kwalifikowali się do chirurgicznej resekcji. Chorzy zostali losowo przydzieleni do ramienia otrzymującego trzy dawki neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) pembrolizumabu, operacji i 15 dawek adjuwantowego pembrolizumabu (grupa neoadjuwantowo-adjuwantowa) lub do ramienia z operacją, a następnie otrzymującej pembrolizumab (200 mg dożylnie co 3 tygodnie, łącznie 18 dawek) przez około rok lub do nawrotu choroby, lub wystąpienia niedopuszczalnych działań toksycznych (grupa otrzymująca wyłącznie adjuwant). Po medianie czasu obserwacji, wynoszącej 14,7 miesiąca, grupa otrzymująca neoadjuwant-adjuwant (154 pacjentów) miała istotnie dłuższe RFS niż grupa otrzymująca wyłącznie adjuwant (159 pacjentów) ($p = 0,004$ w teście *log-rank*). Przeżycie wolne od zdarzeń po 2 latach wyniosło 72% (95% CI 64–80)

w grupie otrzymującej neoadjuwant-adjuwant i 49% (95% CI 41–59) w grupie leczonej tylko pooperacyjnie. Toksyczność leczenia była podobna w obu ramionach.

Leczenie neoadjuwantowe obecnie nie jest w Polsce refundowane, ale rekomendowane.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

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

Czynnikami o znamienym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności (według skali ECOG), 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; MRI mózgu z kontrastem) lub badania PET-TK (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji) [1].

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość chirurgicznego usunięcia zmian — podobnie należy postąpić przy izolowanych (choć niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów mięszsowych, 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 (OUN), 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 [71]) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. Napromienianie zmian w OUN 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 [72].

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-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab), hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz z 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 i jest możliwe również po niepowodzeniu systemowego leczenia uzupełniającego (tab. 7). Leczenie systemowe powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających pełny zakres możliwości terapeutycznych [73]. Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.

Chemioterapia

Dakarbazyna to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (objektywna 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.

Wyniki badań z losowym doбором chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem. Chemioterapię można obecnie zastosować po wyczerpaniu możliwości immunoterapii i terapii celowanej, nie jest ona jednak wskazana jako leczenie pierwszej linii.

Tabela 7. Opcje leczenia u chorych w przypadku nawrotu do stadium choroby nieresekcyjnej po leczeniu uzupełniającym [według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*)]

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-BRAF/MEK	Ipilimumab + niwolumab	Anty-BRAF/MEK	Ipilimumab + niwolumab
	Ipilimumab + niwolumab	Niwolumab + relatlimab	Ipilimumab + niwolumab	Niwolumab + relatlimab
	Niwolumab + relatlimab	Ipilimumab	Niwolumab + relatlimab	Anty-PD-1
	Ipilimumab		Anty-PD-1	Ipilimumab
			Ipilimumab	
Anty-BRAF/MEK	Anty-PD-1		Ipilimumab + niwolumab	
	Ipilimumab + niwolumab		Niwolumab + relatlimab	
	Niwolumab + relatlimab		Anty-PD-1	
			Anty-BRAF/MEK	
			Ipilimumab	

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 OS (różnica ok. 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) [74, 75]. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia obserwuje się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz (z uwagi na profil bezpieczeństwa) bez towarzyszących chorób autoimmunologicznych. W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji (tzw. pseudoprogresji) związanej z naciekaniem guzów przez komórki czynne immunologicznie. W celu obiektywnej obrazowej oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej [74–76]. 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%), długotrwały

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 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 bezzwłocznie 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 [75] 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 i nie jest refundowany w monoterapii.

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), obecnie terapie te są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.59, zaś ipilimumab nie jest obecnie finansowany w Polsce w monoterapii.

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) [77–80] lub w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (I, B) [81]. Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczny odsetek odpowiedzi (sięgający 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%, a 5-letnich 29–44%), przy akceptowalnej toksyczności [82, 83] (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 OS i PFS w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii terapii oraz w porównaniu z chemioterapią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii [77–79].

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 PFS 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-PD-1 u chorych, u których utrzymuje się obiektywna odpowiedź (CR, PR)/korzyść kliniczna (II, 2B) [84]. W przypadku progresji choroby po planowej przerwie leczenie można wznowić tym samym lekiem, co jest zgodne z zapisem programu lekowego.

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 PFS wynosiła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza (przy porównaniu z ipilimumabem) okazała się kombinacja tych leków (mediana PFS — 11,5 miesiąca) [81] (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* [85], a po 5 latach OS w ramieniu skojarzonym wyniosły 52% (czyli mediana przekroczyła 60 miesięcy) w porównaniu z 44% dla monoterapii niwolumabem [85]. Odsetek PFS po 6,5 roku wyniósł dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem 34%, a mediana OS — 72,1 miesiąca [86]. 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-PD-1 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 [87–89] i bezobjawowymi przerzutami do mózgu) (II, 2A) [90–92]. Leczenie skojarzone niwolumabem z ipilimumabem jest finansowane w Polsce w pierwszej linii terapii w ramach programu lekowego B.59.

Przeciwciała anty-PD-1 z anty-LAG-3 (niwolumab z relatlimabem)

Skojarzenie niwolumabu z inhibitorem LAG-3 relatlimabem wykazuje poprawę PFS w porównaniu z monoterapią niwolumabem w pierwszej linii terapii przerzutowego czerniaka (12-miesięczne odsetki PFS, odpowiednio 47,7% vs. 36,0%), przy niewielkim zwiększeniu toksyczności. 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 I linii terapii (II, 1). Na podstawie wyników badania III fazy RELATIVITY-047 porównującego zastosowanie niwolumabu z relatlimabem w porównaniu z niwolumabem w pierwszej linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka doprowadzono do rejestracji tej terapii w Unii Europejskiej dla grupy chorych z niską (< 1%) ekspresją PD-L1 [93]. Analiza wyników odległych leczenia chorych za pomocą niwolumabu z relatlimabem w badaniu RELATIVITY-047 przy długim okresie obserwacji (mediana 25,3 miesiąca) potwierdziła korzyści z terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią niwolumabem

[94]: mediana PFS wyniosła 10,2 miesiąca vs. 4,6 miesiąca (czyli ponaddwukrotne wydłużenie bez względu na status mutacji *BRAF*); wykazano również większy odsetek OS (mediana OS nie została osiągnięta w porównaniu z 33,2 miesiąca dla niwolumabu, odsetek przeżyć 4-letnich 52% vs. 42%). Ponadto osiągnięty odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) był znamienne wyższy w grupie leczonej niwolumabem z relatlimabem niż monoterapią. Jest to leczenie obecnie refundowane w terapii przerzutowego czerniaka w pierwszej linii leczenia w ramach programu B.59. Jest to terapia istotnie mniej toksyczna niż terapia ipilimumabem z niwolumabem, ale powinna przede wszystkim zastępować monoterapię anty-PD-1.

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 PFS (różnica ok. 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica ok. 3 miesiące) [95].

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 PFS 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 rogowiak kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Wtórne nowotwory skóry mogą się rozwinąć już w kilka tygodni po rozpoczęciu terapii wemurafenibem. Ich

rozpoznanie jest wskazaniem do leczenia miejscowego, ale nie wymaga odstawienia leku. Działania niepożądane powodują dość często konieczność 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 PFS wyniosła 6,7 miesiąca dla dabrafenibu vs. 2,9 miesiąca dla dakarbazyny, zaś raportowana w 2013 roku mediana OS przy leczeniu dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca (I, 1) [96]. W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK (iMEK) — trametynibu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF (I, 2B) [97].

Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS* [98] (II, 2B), nie jest to wskazanie refundowane w Polsce.

Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM i COLUMBUS) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności i przy poprawie jakości życia chorych (I, 1) [99–105]. Mediana przeżyć przy stosowaniu tych leków wydłużyła się do 23–33 miesięcy, przy medianie PFS wynoszącej 12–14 miesięcy [105–107]. Najdłuższe OS uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż trzema narządami zajętymi przez przerzuty. Należy pamiętać, że u chorych poddanych immunoterapii obserwuje się również lepsze wyniki leczenia przy prawidłowej aktywności LDH i mniejszej masie nowotworowej.

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 trametynibem częściową odpowiedź, a stabilizację choroby u kolejnych 40%, przy czym mediana PFS przy takiej reindukcji leczenia wyniosła 4,9 miesiąca [108]. 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 OS od rozpoczęcia ponownego leczenia wyniosła 9,8 miesiąca (III, 2A) [109, 110]. Nie jest znany optymalny czas, jaki powinien upłynąć do zakończenia leczenia inhibitorami *BRAF* + *MEK* do jego wznowienia w kolejnej linii leczenia.

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) [111].

Sekwencja terapii systemowej

Wyniki dwóch badań klinicznych II fazy wskazują u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, że optymalne jest rozpoczynanie terapii systemowej w tej grupie chorych od immunoterapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem (II, 2A) [112, 113]. Należy zauważyć, że aktywność inhibitorów *BRAF* jest zachowana zarówno po wcześniejszej immunoterapii, jak i skuteczność immunoterapii (anty-PD-1) występuje po wcześniejszym leczeniu inhibitorami *BRAF* (ryc. 4) [114]. Brakuje istotnych danych, co do preferowanego leczenia systemowego w razie nieoperacyjnego nawrotu lub rozsiewu choroby po wcześniejszej terapii uzupełniającej. W tabeli 7 podsumowano zalecenia konsensusu ESMO dla takiej sytuacji klinicznej (IV, 2B) [115]. Ponieważ inhibitory *BRAF* (plus 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 jedynie u chorych z objawami choroby i znaczną dynamiką choroby i/lub dużą masą nowotworu. Długotrwała odpowiedź w wyniku zastosowanego leczenia, nawet po zakończeniu podawania immunoterapii, jest jednym z głównych czynników

decydujących o wyborze tej metody leczenia w pierwszej linii choroby uogólnionej. Dobór terapii systemowej u chorych z mutacją w genie *BRAF* powinien być indywidualny w zależności od zakładanych celów terapii (krótkotrwała vs. długoterminowa korzyść kliniczna) oraz cech klinicznych, takich jak na przykład stopień sprawności, stopień zajęcia narządów, dynamika choroby, objawy choroby nowotworowej, choroby współistniejące i tak dalej.

Leczenie skojarzone

W roku 2020 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) [116]. W badaniu stwierdzono istotną klinicznie i statystycznie poprawę 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 [116]. Długość trwania odpowiedzi była również istotnie większa w ramieniu z atezolizumabem (21 miesięcy) w porównaniu z grupą kontrolą (12,6 miesiąca) (II, 2B). Kombinacja trójkłowa 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.

Rehabilitacja

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

Obrzęk chłonny jest to nadmierne nagromadzenie bogatobiałkowego płynu w przestrzeniach międzykomórkowych. Prowadzi to do chronicznych stanów zapalnych, zwłóknień i zmian okołostawowych oraz zmian emocjonalnych z powodu przewlekłej, postępującej dysfunkcji (tab. 8). Według piśmiennictwa ryzyko 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% [117].

Tabela 8. 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)

Fizjoterapia pacjentów z obrzękami chłonnymi po leczeniu nowotworów [118]

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 (finansowanie zgodnie z obowiązującym wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie).

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 adresowane do tej grupy 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)

[119]. Rękawy uciskowe z uciskiem nie mniejszym niż 20 mm Hg oraz nogawice uciskowe z uciskiem nie mniejszym niż 30 mm Hg wydawane są na zlecenie zgodnie z kryteriami: „po przebytej rehabilitacji, podczas której leczono obrzęki limfatyczne pierwotne i wtórne II, III i IV stopnia lub z grupy wysokiego ryzyka (limfadenektomia pachowa ALND; ew. biopsja węzła wartowniczego SLNB; wraz z późniejszą radioterapią)”.

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 [120, 121].

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 [122, 123] (tab. 9 [124]).

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

Tabela 9. Rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry [124]

Stadium czerniaka	Rodzaj badania	Częstotliwość wykonywanych badań
Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IIA)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usunięciu czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych USG regionalnych węzłów chłonnych w stopniach $\geq$ pT1b, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych Ewentualna RTG klatki piersiowej Badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, ew. szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu lub inne) — tylko w razie objawów klinicznych Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	Co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku, jeśli są wskazania kliniczne (kontrolę można prowadzić poza ośrodkiem specjalistycznym)
Miejscowo zaawansowane czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIB–IIC)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usunięciu czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — opcjonalnie USG regionalnych węzłów chłonnych, jeśli w stopniach $\geq$ pT1b nie wykonano biopsji węzła wartowniczego Badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, $\pm$ szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu) co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata i zawsze w razie objawów klinicznych W stopniu IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i ewentualnie raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 2–3 lata) Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	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 obecność przerzutu do wartowniczego węzła chłonnego bez wykonania limfadenektomii	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usunięciu czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych Ewentualna RTG klatki piersiowej USG spływu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia przerzutu do węzła wartowniczego bez wykonania limfadenektomii Należy rozważyć badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy $\pm$ szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu) 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 Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych Badania obrazowe (TK kl. piersiowa, jama brzuszna, miednica $\pm$ szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	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, stężenie LDH w surowicy krwi Badania obrazowe (TK kl. piersiowa, jama brzuszna, miednica, ew. szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu lub inne) w zależności od lokalizacji	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; MR — magnetyczny rezonans; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

wymaga ocena regionalnego spływu 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. Rekomendowane jest badanie dermoskopowe i/lub RCM — szczególnie w przypadkach zmian na twarzy (wznowa w obrębie/brzegach przeszczepu skóry) czy błonach śluzowych narządów płciowych; dermoskopia jest także przydatna w wykrywaniu niewielkich bezbarwnikowych przerzutów *in-transit*, niezależnie wzrasta odsetek chorych z kolejnymi czerniakami szczególnie u pacjentów z licznymi znamionami/lub towarzyszącymi niemelanocytowymi rakami skóry. Dodatkowe informacje dla pacjentów zawarte są między innymi na stronach towarzystw naukowych (np. www.akademiaczerniaka.org).

Podsumowanie

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie przy rozpoznaniu i ustaleniu najważniejszych czynników

rozkowniczych (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 nacieku 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 1–4.

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 immunoterapia skojarzona (ipilimumab z niwolumabem), inhibitor BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*, immunoterapia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ipilimumab (w skojarzeniu z niwolumabem) lub niwolumab z relatlimabem. Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (ok. 70%) i szybkim ustąpieniem objawów choroby, z kolei immunoterapia przynosi mniejszy odsetek odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe i utrzymują się również po odstawieniu terapii [125].

Komentarz

Raport Narodowej Strategii Onkologicznej wskazuje na dalsze zwiększenie liczby nowych zachorowań na czerniaka skóry i błon śluzowych w Polsce, która wynosiła w 2023 roku około 4500 przypadków. Jednocześnie najnowsze wyniki wskazują na poprawę przeżywalności

chorych na czerniaka skóry zdiagnozowanych w latach 2013–2018. Wskaźnik przeżywalności 5-letniej dla ogółu pacjentów zdiagnozowanych w 2018 roku wzrósł o 23,3% w porównaniu z przeżyciami pacjentów zdiagnozowanych w roku 2013 i przekracza obecnie 80%. Jest to efekt poprawy świadomości populacyjnej co do nowotworów skóry, lepszej wczesnej diagnostyki oraz dostępności nowych skutecznych terapii systemowych. Przedstawione zaktualizowane zalecenia ekspertów obejmują szereg zmian w praktyce klinicznej oraz możliwościach terapeutycznych w naszym kraju w ramach programu B.59. W stosunku do poprzednich zaleceń rozszerzono możliwości leczenia okołoperacyjnego w stopniu IIB i IIC (refundowaną obecnie opcją jest pembrolizumab stosowany przez rok po ujemnej biopsji węzłów wartowniczych), w leczeniu adjuwantowym należy jednak starannie ocenić ryzyko nawrotu choroby i przewidywaną korzyść z leczenia systemowego na podstawie wyników analizy NNT (*numer needed to treat*) i NNH (*numer needed to harm*), zwłaszcza dla chorych o niższym ryzyku nawrotu, czyli w stopniu IIIA i IIB. Kolejnym etapem uzasadnionym klinicznie i farmakoekonomicznie powinno być wprowadzenie leczenia przedoperacyjnego skojarzoną immunoterapią u chorych z klinicznymi przerzutami w III stopniu zaawansowania. Nową opcją leczenia systemowego dla chorych na uogólnionego czerniaka jest skojarzenie niwolumabu z relatlimabem (przy ekspresji PD-L1 ocenianej immunohistochemicznie poniżej 1%), jednak podstawowy algorytm leczenia systemowego niezależnie od statusu mutacji *BRAF* powinien uwzględniać zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem. Nadal istotną opcją pozostaje dostęp do badań klinicznych u chorych na przerzutowe czerniaki. Podstawową zasadą postępowania u chorych na zaawansowane czerniaki jest ich leczenie w ramach wielospecjalistycznych ośrodków o odpowiednim doświadczeniu (obecnie w naszym kraju jest ich 35), co zapewnia pełną dostępność terapii w każdym regionie i jest niezwykle ważne w warunkach wprowadzanej Krajowej Sieci Onkologicznej.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Brak.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

P.R.: Otrzymał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, Bristol Myers

Squibb, MSD, Pierre Fabre Médicament, Merck, Sanofi, Medison Pharma, Genesis Pharma, Blueprint Medicines. Uczestniczył w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

K.K.: Uczestniczyła w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

E. K.: Otrzymywała honoraria za wykłady, Advisory Board i badania kliniczne od firm Bristol Myers Squibb, MSD, Roche.

A.M.C.: Uczestniczyła w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

H.K.-P.: Uczestniczyła w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

B.C.-S.: Otrzymywała honoraria za wykłady i Advisory Boards od firm Novartis, Bristol Myers Squibb, MSD, Pierre Fabre Médicament. Uczestniczyła w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

M.Zdziniecki: Uczestniczył w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

M.Ziętek: Otrzymywał honoraria za wykłady i udział w Advisory Board od Novartis, MSD, Bristol Myers Squibb, Roche, Pierre Fabre Médicament.

J.M.: Otrzymywał honoraria za wykłady od firm Novartis, Bristol Myers Squibb, MSD, Pierre Fabre Médicament, Roche i za uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, Bristol Myers Squibb, MSD. Uczestniczył w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

A.K.: Otrzymał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Bristol Myers Squibb, MSD, Merck, Sanofi. Prowadził badania kliniczne dla firmy Bristol Myers Squibb.

P.J.W., A.N.-G., A.J., W.M.W., T.Ś., G.K.-W., A.S.-C., J.F., M.C., P.R., M.S., A.T., B.R.-D., A.M., M.D., T.K., K.D., H.T.-K., L.R., W.O., M.K.: deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Cancer in Poland, Warszawa.
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 19.08.2024.
4. Jeffrey F. Scott, Meg R. Gerstenblith, editors. Noncutaneous Melanoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Mar. Chapter 1. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. Curr Oncol Rep 2018 Mar 23;20(3):28 .
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, Golitz 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-cncr2820550722>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1543::aid-cncr2820550722>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](#), indexed in Pubmed: [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-cnrc23>3.0.co;2-g](#), indexed in Pubmed: [9781962](#).
10. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025; 36(1): 10–30, doi: [10.1016/j.annonc.2024.11.006](#), indexed in Pubmed: [39550033](#).
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](#), indexed in Pubmed: [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](#), indexed in Pubmed: [31566661](#).
13. Facciola A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, et al. Malignant melanoma in HIV: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Dermatol Ther*. 2020; 33(1): e13180, doi: [10.1111/dth.13180](#), indexed in Pubmed: [31770477](#).
14. 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](#), indexed in Pubmed: [24935566](#).
15. 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](#), indexed in Pubmed: [25821425](#).
16. Faldetta C, Kaleci S, Chester J, et al. Melanoma clinicopathological groups characterized and compared with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2024; 90(2): 309–318, doi: [10.1016/j.jaad.2023.09.084](#), indexed in Pubmed: [37988042](#).
17. NCCN Guidelines. Cutaneous melanoma version. ; 2: 2024.
18. Standardy; zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. http://www.pol-pat.pl/pliki/files/standardy_pdf/1.2_czerniak.pdf.
19. de la Fouchardiere A, Blokk W, van Kempen LC, et al. ESP Dermatopathology Working Group, EORTC Melanoma Group, EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*. 2021; 479(1): 3–11, doi: [10.1007/s00428-020-03005-1](#), indexed in Pubmed: [33432480](#).
20. International Collaboration on Cancer Reporting, Published datasets. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/> (20.08.2024).
21. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma of the Skin. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2002: 209–220, doi: [10.1007/978-1-4757-3656-4_24](#).
22. Elder E, Massi D, Scolyer RA. Classification of Skin Tumours: 4th Edition. Massi D, Scolyer RA. ed. International Agency for Research on Cancer 2018.
23. 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](#), indexed in Pubmed: [29148538](#).
24. 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](#), indexed in Pubmed: [32695793](#).
25. 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](#), indexed in Pubmed: [31900433](#).
26. Giubellino A, Zhou Y. Molecular Characterization of Spitz Tumors: An Approach to Improve Disease Diagnosis and Classification. *J Mol Genet Med*. 2019; 13: 417.
27. 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](#), indexed in Pubmed: [28467829](#).
28. 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](#), indexed in Pubmed: [19917835](#).
29. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(6): 472–492, doi: [10.3322/caac.21409](#), indexed in Pubmed: [29028110](#).
30. 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](#), indexed in Pubmed: [24521106](#).
31. Wong SL, Balch CM, Hurley 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](#), indexed in Pubmed: [22778321](#).
32. 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](#), indexed in Pubmed: [32763452](#).
33. Faries M, Thompson J, Cochran A, et al. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group, MSLT Group. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(23): 2211–2222, doi: [10.1056/nejmoa1613210](#).
34. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 757–767, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](#), indexed in Pubmed: [27161539](#).
35. 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](#), indexed in Pubmed: [19092339](#).
36. 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](#), indexed in Pubmed: [18506535](#).
37. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009; 20 Suppl 6(Suppl 6): vi22–vi29, doi: [10.1093/annonc/mdp257](#), indexed in Pubmed: [19617294](#).
38. 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](#), indexed in Pubmed: [20570171](#).
39. Zdzienicki M, Ziętek M, Krotewicz M, et al. The Long-Term Results of Electrochemotherapy in the Treatment of Patients with Locoregionally Advanced, Unresectable Melanoma. *J Clin Med*. 2024; 13(13), doi: [10.3390/jcm13133705](#), indexed in Pubmed: [38999271](#).
40. 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](#), indexed in Pubmed: [22980492](#).
41. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherpaprevic Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(25): 2780–2788, doi: [10.1200/JCO.2014.58.3377](#), indexed in Pubmed: [26014293](#).
42. 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](#), indexed in Pubmed: [5507326](#).
43. 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](#), indexed in Pubmed: [32531566](#).
44. 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](#), indexed in Pubmed: [18396446](#).
45. 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/).
46. 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/).
 47. 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/).
 48. 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/).
 49. 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/).
 50. 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(3): 165–170, indexed in Pubmed: [27107071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107071/).
 51. 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/).
 52. 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/).
 53. 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/).
 54. Eggermont AMM, Suciu 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/).
 55. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(1): 1824–1835, doi: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030), indexed in Pubmed: [28891423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891423/).
 56. Coens C, Suciu S, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5): 522–530, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1), indexed in Pubmed: [25840693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840693/).
 57. Weber J, Mandala M, Vecchio MD, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15_suppl): 9502–9502, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9502](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9502).
 58. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*. 2023; 29(11): 2835–2843, doi: [10.1038/s41591-023-02583-2](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02583-2), indexed in Pubmed: [37845511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37845511/).
 59. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789–1801, doi: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357), indexed in Pubmed: [29658430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658430/).
 60. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala 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/).
 61. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. EORTC Melanoma Group. 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. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 643–654, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00065-6), indexed in Pubmed: [33857412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857412/).
 62. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. KEYNOTE-716 Investigators. 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/).
 63. 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/).
 64. 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/).
 65. 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/).
 66. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(6): 589–597, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70138-9), indexed in Pubmed: [22575589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575589/).
 67. 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/).
 68. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9): 1049–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4), indexed in Pubmed: [26206146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26206146/).
 69. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2024; 391(18): 1696–1708, doi: [10.1056/NEJMoa2402604](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402604), indexed in Pubmed: [38828984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38828984/).
 70. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2023; 388(9): 813–823, doi: [10.1056/NEJMoa2211437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211437), indexed in Pubmed: [36856617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36856617/).
 71. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Oncol Clin Pract*. 2018; 14: 148–155, doi: [5603/ocp.2018.0031](https://doi.org/10.5603/ocp.2018.0031).
 72. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2019; 69(3-4): 86–96, doi: [10.5603/njo.2019.0018](https://doi.org/10.5603/njo.2019.0018).
 73. 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).
 74. 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/).
 75. Świątaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M, et al. Ipilimumab — postępy w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Klin*. 2011; 7: 231–245.
 76. 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/).
 77. 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/).
 78. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8), indexed in Pubmed: [25795410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795410/).
 79. 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/).
 80. 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/).
 81. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 23–34, doi: [10.1056/NEJMoa1504030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030), indexed in Pubmed: [26027431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027431/).
 82. 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/).
 83. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011), indexed in Pubmed: [30715153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715153/).
 84. 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/).
85. Wolchok JD, 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), indexed in Pubmed: [28889792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889792/).
 86. Wolchok JD, 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/).
 87. Shoushtari A, Wagstaff J, Ascierto P, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 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).
 88. 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/).
 89. 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/).
 90. Long GV, Atkinson V, Lo SN, 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), indexed in Pubmed: [29602646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602646/).
 91. 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/).
 92. Mandalà M, Lorigan P, Sergi MC, et al. Combined immunotherapy in melanoma patients with brain metastases: A multicenter international study. *Eur J Cancer*. 2024; 199: 113542, doi: [10.1016/j.ejca.2024.113542](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113542), indexed in Pubmed: [38266540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38266540/).
 93. 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/).
 94. Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid*. 2023; 2(4): EVIDoa2200239, doi: [10.1056/EVI-Doa2200239](https://doi.org/10.1056/EVI-Doa2200239), indexed in Pubmed: [38320023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38320023/).
 95. 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/).
 96. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839): 358–365, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X), indexed in Pubmed: [22735384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735384/).
 97. 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/).
 98. Ascierto P, Berking C, Agarwala S, et al. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15_suppl): 8511–8511, doi: [10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8511](https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8511).
 99. 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/).
 100. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9992): 444–451, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
 101. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X), indexed in Pubmed: [27480103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480103/).
 102. 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).
 103. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 603–615, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6), indexed in Pubmed: [29573941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573941/).
 104. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(10): 1315–1327, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2), indexed in Pubmed: [30219628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219628/).
 105. 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/).
 106. Ascierto PA, 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. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(19): 5225–5235, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0809](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0809), indexed in Pubmed: [34158360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34158360/).
 107. 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/).
 108. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 464–472, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7), indexed in Pubmed: [28268064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268064/).
 109. Valpione S, Carlino M, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15_suppl): 9512–9512, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9512](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9512).
 110. 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/).
 111. 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/).
 112. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. LBA40 SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Annals of Oncology*. 2021; 32: S1316–S1317, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2118](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2118).
 113. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B. DREAMseq: A phase III trial — ECOG-ACRIN EA6134. *ASCO Plenary Series. Abstract 356154*. Presented November: 2021.
 114. 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/).
 115. 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/).
 116. 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/).
 117. 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/).
 118. Malicka I, Siewierska K, Woźniowski M. Fizjoterapia w onkologii PZWL. 2020.
 119. Campanholi, Larissa & Duprat, João & Fregnani, José. Analysis of physical therapy in patients who had radical lymphadenectomy for cutaneous melanoma. *Applied Cancer Research*. 2012; 32(1): 12–15.

120. Gjorup 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/).
121. Gjorup 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/).
122. 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).
123. 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/).
124. Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A, et al. Post-treatment follow-up in common solid malignancies: expert panel recommendations. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(6): 384–407, doi: [10.5603/njo.a2022.0058](https://doi.org/10.5603/njo.a2022.0058).
125. Rutkowski P, Wysocki P, Kozak K, et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncology in Clinical Practice*. 2022; 18(6): 357–392, doi: [10.5603/ocp.2021.0042](https://doi.org/10.5603/ocp.2021.0042).

Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na raki skóry — zalecenia ekspertów 2025

Diagnostic and therapeutic management of patients with skin cancers — expert recommendations 2025

Piotr Rutkowski¹, Monika Dudzisz-Śledź¹, Grażyna Kamińska-Winciorek², Kamil Dolecki³, Arkadiusz Jezierski⁴, Dorota Kiprian¹, Hanna Kośeła-Paterczyk¹, Leszek Królicki⁵, Aleksandra Lesiak^{6,7}, Adam Maciejczyk^{8,9}, Jacek Mackiewicz^{10,11}, Dawid Murawa¹², Joanna Narbutt⁶, Dariusz Nejc⁴, Witold Owczarek¹³, Lidia Rudnicka¹⁴, Monika Słowińska¹³, Mateusz Spałek¹, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{15,16}, Tomasz Świtaj¹, Hanna Tchórzewska-Korba¹⁷, Wojciech M. Wysocki¹⁸, Marcin Zdzenicki¹, Marcin Ziętek^{8,9}

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

²Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

³Stowarzyszenie Chorych na Mięśniaki i Czerniaki *Sarcoma*

⁴Oddział Chirurgii Ogólnej z Pododdziałem Chirurgii Onkologicznej, Szpital Wojewódzki w Sieradzu

⁵Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Pracownia Dermatyz Autozapalnych, Genetycznych i Rzadkich, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

⁹Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁰Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹¹Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

¹²Katedry Chirurgii i Onkologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet w Zielonej Górze

¹³Klinika Dermatologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny — Państwowy Instytut Badawczy, CSK MON w Warszawie

¹⁴Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Dzieciątka Jezus

¹⁵Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁶Biobank, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁷Zakład Rehabilitacji, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁸Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

Niniejszy artykuł stanowi aktualizację opracowania: Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D i wsp. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raki skóry — zalecenia ekspertów. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022; 8(2): 125–148.

Spis treści

Wprowadzenie	422
Epidemiologia	423
Rak podstawonokomórkowy i rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry	423
Czynniki ryzyka	423
Diagnostyka	423
Ocena czynników rokowniczych i stopnia zaawansowania	424
Leczenie	424
Leczenie chorego na raka skóry — leczenie podstawowe	431
Leczenie zewnętrzne chorych na raka skóry	434
Komentarz	436
Obserwacja po zakończonym leczeniu onkologicznym	436
Zasady obserwacji po leczeniu	436
Zapobieganie zachorowaniu na raka skóry	437
Rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny rak skóry)	437
Etiologia	437
Diagnostyka	437
Stopnie zaawansowania klinicznego, rokowanie	438
Leczenie	438
I i II stopień zaawansowania klinicznego	438
III stopień zaawansowania klinicznego	439
IV stopień zaawansowania klinicznego	439
Leczenie miejscowych wznów i nawrotów w regionalnych węzłach chłonnych	442
Inne rzadkie raki skóry	442
Rak wywodzący się z gruczołów łojowych (<i>sebaceous carcinoma</i>)	442

Gruzołakorak apokrynowy (<i>apocrine adenocarcinoma</i>)	442
Raki gruczołów potowych (<i>eccrine carcinoma</i>)	442
Raki wywodzące się z mieszków włosowego	442
Informacje o artykule i deklaracje	443
Piśmiennictwo	444

Jakość dowodów naukowych

I	Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) 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

Siła zaleceń

1	Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2A	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2B	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
3	Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

Podsumowanie rekomendacji

Zalecenie	Jakość dowodów naukowych	Siła zalecenia
1. Diagnostyka		
1.1. Badanie dermatoskopowe (dermoskopowe) jest zalecane przed ewentualnym usunięciem zmian skórnych.	IV	2A
1.2. W przypadku podejrzenia raka skóry należy wykonać biopsję wycinającą (w większości przypadków w znieczuleniu miejscowym), zachowując minimalny margines chirurgiczny 1–2 mm lub pobrać biopiat ze zmiany skóry do badania histopatologicznego.	IV	2A
2. Ocena stopnia zaawansowania		
2.1. Badanie fizykalne z dokładną oceną całej skóry (szczególnie ocena innych podejrzanych zmian skóry, regionalnych węzłów chłonnych oraz części ciała, w których mogą się lokalizować ewentualne przerzuty odległe).		
2.2. 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.		
3. Leczenie stopni I–III (operacyjnych)		
3.1. U chorych na raki skóry nadrzędnym celem postępowania jest doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych. Dlatego w pierwszej kolejności należy wybierać metody odznaczające się największą doszczętnością i jednocześnie najmniejszym ryzykiem niepowodzenia miejscowego. Wybór terapii powinien być uwarunkowany: oceną kliniczną, liczebnością i rozmiarami ognisk raków skóry; typem histologicznym; stopniem inwazyjności nowotworu, ryzykiem jego nawrotu miejscowego i odległego; zachowaniem funkcji narządu/części ciała i ostatecznym efektem estetycznym okolicy poddanej leczeniu; skutecznością terapii ocenianą jako odsetek nawrotów w ciągu 4–6 miesięcy oraz 3–5 lat (weryfikowaną za pomocą badania przedmiotowego, dermoskopowego, histopatologicznego); tolerancją leczenia (dolegliwości bólowe, czas leczenia, działania niepożądane, ryzyko powikłań); dostępnością danej metody terapeutycznej; stanem sprawności układu odpornościowego chorego; indywidualnymi preferencjami chorego.	III	1

→

Podsumowanie rekomendacji		
Zalecenie	Jakość dowodów naukowych	Siła zalecenia
3.2. Leczenie miejscowe powinno być zgodne ze wskazaniami charakterystyki produktu leczniczego, na przykład: — imikwimod: choroba Bowena, powierzchowny rak podstawnomórkowy (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>); — terapia fotodynamiczna (z wykorzystaniem nanoemulsji 5ALA): choroba Bowena, powierzchowny BCC; 5-ALA patch: stosowany tylko w <i>actinic keratosis</i>; — 5-fluorouracyl (5-FU): choroba Bowena, powierzchowny BCC.		
3.3. Biopsja węzłów wartowniczych jest zalecana u chorych na raka z komórek Merkla bez stwierdzanych klinicznie lub w badaniach obrazowych przerzutów.	III	1
3.4. Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów raków skóry w klinicznie jawnych węzłach chłonnych.	I	1
3.5. Radioterapia jest zalecana jako leczenie uzupełniające.	III	2A
4. Leczenie stopnia III nieoperacyjnego i IV oraz zmian nieresekcyjnych lokoregionalnie		
4.1. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych.		
4.2. W systemowym leczeniu u chorych na BCC wskazane jest zastosowanie inhibitorów szlaku <i>Hedgehog</i> (wismodegib), BCC w II linii immunoterapii (cemiplimab), raka kolczystokomórkowego immunoterapii (cemiplimab), raka z komórek Merkla immunoterapii (awelumab).	II	1
4.3. Do rozpoczęcia immunoterapii nie jest wymagana ocena ekspresji PD-L1/PD-1 w utkaniu raka.	III	2A
5. Obserwacja po leczeniu		
5.1. Edukacja chorego w zakresie samobadania skóry oraz węzłów chłonnych i przestrzegania zasad fotoprotekcji.		
5.2. Badanie przedmiotowe i podmiotowe, z uwzględnieniem oceny całej skóry (badanie dermoskopowe), szczególnie okolicy blizny po wyciętym raku 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).		
5.3. Częstotliwość i rodzaj badań oraz długość okresu obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby.		

Wprowadzenie

Raki skóry, w tym przede wszystkim rak podstawnomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*) oraz rak kolczystokomórkowy (SCC, *squamous cell carcinoma*) — 98% raków skóry — są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi wśród osób o jasnym zabarwieniu skóry. Raki skóry, w anglosaskim piśmiennictwie określane jako „nieczerniakowe nowotwory skóry” (NMSC, *non-melanoma skin cancers*), stanowią około 1/3 wszystkich rejestrowanych raków występujących u ludzi.

Mimo że rzadko prowadzą one do powstawania przerzutów i zgonu chorego, to stanowią bardzo istotny problem kliniczny. Raki te cechują się naciekaniem okolicznych tkanek i niszczeniem sąsiadujących struktur,

takich jak kości i chrząstki, co skutkuje między innymi defektami estetycznymi i pogorszeniem jakości życia, a także odpowiadają za znaczną chorobowość w społeczeństwie. Wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka — to znaczy osób w trakcie przewlekłej immunosupresji, z genetyczną predyspozycją do zachorowania na nowotwory skóry indukowane promieniowaniem ultrafioletowym (UV, *ultraviolet*) — omawiane raki przebiegają agresywnie i mogą prowadzić do śmierci. Należy podkreślić, że u chorych, którzy chorowali na raka skóry, częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się inne nowotwory skóry, w tym czerniaka.

Należy zaznaczyć, że niniejsze opracowanie nie obejmuje problematyki dotyczącej stanów przednowotworowych ani SCC czy płaskonabłonkowych zlokalizowanych w obrębie narządów płciowych i jamy ustnej [1–16].

Epidemiologia

Raki skóry stanowią ponad 30–50% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Ryzyko zachorowania na te nowotwory w ciągu życia (u osób populacji kaukaskiej) przekracza 20%. Zachorowalność wykazuje tendencję rosnącą wraz z wiekiem chorych (najwięcej zachorowań notuje się w 8. dekadzie życia). W 2019 roku w Polsce zarejestrowano 14 681 nowych zachorowań (7073 u mężczyzn i 7608 u kobiet), co odpowiada zachorowalności odpowiednio 8,1% i 8,5% [14]. Niestety, w tej grupie nowotworów należy spodziewać się znacznego stopnia niedoszacowania wynikającego z niepełnej sprawozdawczości do Krajowego Rejestru Nowotworów.

Najczęstszym rakiem skóry jest BCC, stanowiący 80% raków skóry, na drugim miejscu plasuje się SCC: 15–20% zachorowań [10, 13]. Inne postacie raków skóry są znacząco rzadsze [1–13].

Rak podstawnocomórkowy i rak kolczystocomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Czynniki ryzyka

Szybko rosnąca zachorowalność na BCC i SCC spowodowana jest nadmierną ekspozycją na promieniowanie UV.

Główne czynniki odpowiadające za coraz częstsze występowanie BCC i SCC to: zmiana stylu życia, sposobu ubierania się, nadmierne opalanie postrzegane jako zwiększenie własnej atrakcyjności, migracje ludzi o fototypie I, II i III skóry w regiony świata o dużym nasłonecznieniu, zamieszkiwanie w rejonach górskich lub niskich szerokości geograficznych, korzystanie z lamp emitujących sztuczne promieniowanie UV (tzw. solarium). Istotnym czynnikiem rozwoju BCC i SCC jest narażenie zawodowe na promieniowanie UV u osób wykonujących pracę na świeżym powietrzu i niestosujących żadnej formy fotoprotekcji [1–11]. W tabeli 1 przedstawiono czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

W większości BCC stwierdza się aktywację szlaku *sonic Hedgehog* (Hh), głównie w postaci inaktywacji receptora PTCH1 (*Patched 1*) lub onkogennej aktywacji receptora SMO (*Smoothed*). W zespole Gorlina-Goltza (*nevroid basal cell syndrome*), który jest autosomalnie dominującą chorobą charakteryzującą się występowaniem mnogich BCC, nieprawidłowościami w rozwoju twarzy i szkieletu, zwiększonym ryzykiem zachorowania na *medulloblastoma* i *rhabdomyosarcoma*, stwierdza się zaburzenia genu kodującego receptor inhibitorowy PTCH1.

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju raka skóry [1, 2]

Czynniki ryzyka rozwoju raka skóry	SCC	BCC
Czynniki środowiskowe		
Kumulacyjna dawka UV		×
Intensywne przerywane kąpiele słoneczne	×	
Promieniowanie jonizujące	×	×
Ekspozycja na substancje chemiczne*	×	(×)
Infekcje HPV	×	
Nikotynizm	×	
Czynniki genetyczne		
I fenotyp skóry	×	×
Skóra pergaminowata barwnikowa	×	×
Albinizm „oczno-skróny”	×	(×)
Nabłonkowa dysplazja brodawkowata	×	
Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	×	
Zespół Fergusona-Smitha	×	
Zespół Muira-Torre’a	×	(×)
Zespół Bazexa		×
Zespół Rombo		×
Zespół Gorlina-Goltza		×
Przewlekłe choroby skóry		
Przewlekłe niegojące się owrzodzenia	×	
Długo utrzymujący się: — toczek rumieniowaty skórny — liszaj płaski (nadżerkowy) — liszaj twardzinowy	×	
Porokeratoza	×	
Znamię łojowe		×
Immunosupresja		
Stan po przeszczepie narządu	×	(×)
Innego rodzaju immunosupresja, np. zespół AIDS, zakażenie HPV, przewlekła białaczka limfatyczna, przewlekłe leczenie hydroksymocznikiem	×	

*Arsen, olej mineralny, smoła węglowa, sadza, iperyt azotowy, aromatyczne związki policykliczne — pochodne bifenylu, 4,4'-bipirydyli, psoralen (z UVA) [1–11]; AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) — zespół nabytego niedoboru odporności; BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnocomórkowy; HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak kolczystocomórkowy

Diagnostyka

Rozpoznanie wstępne ustala się na podstawie badania podmiotowego i charakterystycznego dla BCC i SCC obrazu klinicznego zmiany skórnej (III, 2A). W obrębie głowy i szyi zlokalizowanych jest 80% raków skóry, pozostałe 20% występuje na kończynach i tułowie.

Raki skóry odznaczają się częstym wieloogniskowym rozwojem, w szczególności dotyczy to chorych

po 70. roku życia o znacznym stopniu fotouszkodzenia skóry, BCC z reguły wzrasta powoli. Nierzadko u tych chorych stwierdza się nawet kilkanaście ognisk BCC, liczne ogniska rogowacenia słonecznego i ogniska choroby Bowena lub czerniaki. Z uwagi na tę cechę kliniczną bardzo istotne jest precyzyjne przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, w tym oceny całej skóry. Wobec udowodnionej w licznych publikacjach przydatności dermoskopii w diagnostyce wczesnych nowotworów skóry zaleca się, aby tę szybką i nieinwazyjną metodę diagnostyczną traktować jako stały element badania przedmiotowego. Szczególnie ważne jest wykonanie badania dermoskopowego w przypadkach nietypowych, wymagających wykluczenia zmian o odmiennej etiologii (diagnostyka różnicowa), przy ocenie zmian o niewielkim rozmiarze czy też różnicowaniu ognisk rogowacenia słonecznego z przedinwazyjnym SCC (*in situ*). Badanie to powinno być również wykorzystywane do oceny rozległości ogniska nowotworu przed planowanym leczeniem, a także do oceny radykalności tego leczenia i monitorowania chorych po leczeniu (tab. 2 [7] i 3 [17–19]).

Szczegółowe rekomendacje dotyczące badania dermoskopowego BCC oraz SCC przedstawiono w odrębnym opracowaniu [15, 16]. W wykrywaniu populacyjnym raków skóry nie stosuje się programu badań przesiewowych [20].

Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne biopsji wycinającej lub biopsji zmiany skórnej (IV, 2A). Raport badania histopatologicznego, oprócz ustalenia typu histologicznego nowotworu, powinien również określić podtyp raka, szczególnie jeśli jest to podtyp z grupy wyższego ryzyka. W przypadku raka inwazyjnego należy podać największy wymiar oraz głębokość naciekania (w milimetrach). Niezbędnym elementem jest także określenie statusu marginesów chirurgicznych. Dodatkowym elementem uzupełniającym rozpoznanie histopatologiczne jest ocena naciekania naczyń i przestrzeni okołonurkowych. Zwykle do ustalenia typu raka wystarcza obraz mikroskopowy. Obecność mostków międzykomórkowych oraz rogowacenie przemawia za SCC (płaskonabłonkowym), natomiast atypowe, aktywne mitotycznie komórki bazaloidne układające się palisadowato na obwodzie są typowe dla BCC. W przypadku wątpliwości dotyczących typu histologicznego (BCC vs. SCC) badanie należy uzupełnić o podstawowy różnicujący panel — BerEP4(+), EMA(–), CK5/6(–) w BCC i CK5/6(+), EMA(+) i BerEP4(–) w SCC.

Typ histopatologiczny nowotworu oraz stopień zaawansowania wraz z oceną stanu chorego będą miały decydujące znaczenie przy podejmowaniu dalszych decyzji. W przypadku klinicznego podejrzenia raka

można wykonać radykalne wycięcie zmiany skóry; w przypadku wątpliwości klinicznych konieczna jest biopsja zmiany, następnie decyzja jest podejmowana po otrzymaniu wyników badania histopatologicznego (biopsja fragmentu zmiany lub wycinająca — ta ostatnia ma również znaczenie terapeutyczne).

Podejrzenie zmiany inwazyjnej (objawiające się głębokim naciekiem, zajęciem tkanek i struktur położonych poniżej/w sąsiedztwie guza, tj. mięśni, kości, nerwów, węzłów chłonnych, gałki ocznej) jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki o badania obrazowe [tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR)] [1–6, 9–11]. W przypadku stwierdzenia w badaniu przedmiotowym lub w badaniu obrazowym powiększonych regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję cienkoigłową lub pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego [1–6, 9–11].

Ocena czynników rokowniczych i stopnia zaawansowania

Kolejnym etapem jest ocena występowania czynników prognostycznych dotyczących konkretnej zmiany nowotworowej, które decydują o jej przynależności do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka (tab. 4 i 5) oraz ocena stopnia zaawansowania według Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*), rewizja z 2009 roku i 2017 roku (tab. 6–8) [1–6, 9–11].

Leczenie

U chorych na raki skóry nadrzędnym celem postępowania jest doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych (III, 1). Dlatego w pierwszej kolejności należy wybierać metody odznaczające się największą doszczętnością i jednocześnie najmniejszym ryzykiem niepowodzenia miejscowego. Wybór terapii powinien być uwarunkowany [21]:

- oceną kliniczną, liczebnością i rozmiarami ognisk raków skóry;
- typem histologicznym;
- stopniem inwazyjności nowotworu, ryzykiem jego nawrotu miejscowego i odległego;
- zachowaniem funkcji narządu/części ciała i ostatecznym efektem estetycznym okolicy poddanej leczeniu;
- skutecznością terapii ocenianą jako odsetek nawrotów w ciągu 4–6 miesięcy oraz 3–5 lat (weryfikowaną za pomocą badania przedmiotowego, dermoskopowego, histopatologicznego);
- tolerancją leczenia (dolegliwości bólowe, czas leczenia, działania niepożądane, ryzyko powikłań);

Tabela 2. Objawy dermoskopowe raka podstawnomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) i ich różnicowanie (na podstawie [7])

	Objawy dermoskopowe bezbarwnikowych BCC	Objawy dermoskopowe barwnikowych BCC	Objawy dermoskopowe bezbarwnikowych SCC	Objawy dermoskopowe barwnikowych SCC
Stadium wczesne	— Mlecznoróżowy/różowy obszar bezstrukturalny — Nieregularnie rozsiane drobne naczynia krwionośne w obrębie zmiany — Cienkie rozgałęzione mikronaczynia krwionośne/teleangiektazje/małe atypowe naczynia nieregularnie rozmieszczone w obrębie białych obszarów zmiany — Naczynia korkociągowe — Drobne owrzodzenie — Drobny strup — Białe lśniące plamki i smugi (widoczne w świetle spolaryzowanym)	— Szaroniebieskie kulki, kropki i plamki — Brązowe lub różowe kulki — Struktury koła ze szprychami — Struktury liścia kłonu, brązowe lub niebieskoszare + cechy BCC bezbarwnikowego w stadium wczesnym	Rogowacenie słoneczne bezbarwnikowe: 1) na twarzy: — wzór truskawki = białe kółka na różowym tle = różowa/czerwona pseudosiatka — biała lub żółta łuska na powierzchni — cienkie faliste, skrócone naczynia wokół ujść mieszków włosowych — białe kółka otaczające żółty czop zlokalizowany w ujściu mieszkła włosowego — białe rozety w ujściach mieszków włosowych (widoczne w świetle spolaryzowanym) 2) poza twarzą: — biała/żółta łuska na powierzchni — cienkie nieregularne teleangiektazje Bowenoid actinic keratosis: Naczynia kłębuszkowate regularnie pokrywające całą powierzchnię zmiany Choroba Bowena (SCC <i>in situ</i>): — biała/żółta łuska na powierzchni zmiany — naczynia kłębuszkowate w klastrach; naczynia te mogą być widoczne jako czerwone drobne kropki lub kuleczki — drobne owrzodzenie/strup	Rogowacenie słoneczne barwnikowe: 1) na twarzy: — asymetryczne zabarwienie ujść mieszków włosowych — wzór obrączkowato-ziarnisty — struktury romboidalne — pseudosiatka utworzona przez żółtawe czopy rogowe w ujściach mieszków włosowych otoczone przez szare halo Barwnikowa odmiana choroby Bowena (SCC <i>in situ</i>): — brązowe lub szare kropki na obrzeżach zmiany ułożone w promienistych liniach — różowe lub w kolorze skóry bezstrukturalne obszary położone ekscentrycznie — naczynia kłębuszkowate/czerwone kropki rozmieszczone przypadkowo/w klastrach/na obrzeżu zmiany — złuszczenie powierzchni zmiany
Stadium późne	— Grube ostre rozgałęzione naczynia krwionośne widoczne na obrzeżach zmiany, skierowane ku jej centrum (tylko typ guzkowy) — Owrzodzenie — Strup — Białe lśniące plamki i smugi, objaw tęczy (widoczne w świetle spolaryzowanym)	— Duże niebieskoszare gniazda jajowatych/owalnych struktur + cechy BCC bezbarwnikowego w stadium późnym	— Centralnie położony żółty czop/masa keratyny/owrzodzenie otoczone koncentrycznie ułożonymi naczyniami typu spinki do włosów/nieregularnymi naczyniami linijnymi — Białe kółka na tle białych/różowych obszarów — Naczynia krwionośne (polimorficzne) otoczone są białym halo — Strup/strupki — kolor czerwono-pomarańczowy/brązowy, a nawet czarny/owrzodzenie — W części zmiany możliwe jest zaobserwowanie struktur typowych dla stadium wczesnego	— Rozległe brązowe, brązowoszare lub brązowoczarne zabarwienie — Nieregularnie rozmieszczone niebieskoszare struktury ziarniste — Jeśli obecne jest owrzodzenie, widoczny jest ciemno-brązowy lub czarny strup — Słabo widoczne naczynia
Różnicowanie	— Przerzuty czerniaka/ innych raków — Znamię Spitz — Dermalne znamiona różowe/koloru skóry	— Znamiona — Czerniak — Przerzuty czerniaka — Brodawka łojotokowa	— Znamię Spitz — BCC bezbarwnikowy — Czerniak — Rogowiak kolczystokomórkowy	— Czerniak/LMM (na twarzy) — Barwnikowy BCC — Rogowacenie liszajowate — Barwnikowa postać choroby Pageta (sutkowa i pozasutkowa)

LMM (*lentigo maligna melanoma*) — czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej

Tabela 3. Klasyfikacja rogowacenia słonecznego uznawanego obecnie za nowotwór śród nabłonkowy (IEN, *intraepidermal neoplasia*) lub raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) *in situ* [17–19]

Rozległość i liczba ognisk AK	Obraz histopatologiczny	Obraz kliniczny
Pojedyncze ogniska AK ≥ 1 i ≤ 5 palpacyjnie lub wizualnie widocznych ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała	I typ AK = wczesny SCC <i>in situ</i> Obecność atypowych keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka i w dolnej 1/3 naskórka	Stopień I — łagodne Ogniska bardziej wyczuwalne palpacyjnie niż widoczne gołym okiem
Liczne ogniska AK ≥ 6 palpacyjnie lub wizualnie widocznych ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała	II typ AK = wczesny SCC <i>in situ</i> Obecność atypowych keratynocytów w dolnych 2/3 naskórka	Stopień II — umiarkowane Ogniska są zarówno widoczne, jak i wyczuwalne palpacyjnie
Pole kanceryzacji ≥ 6 ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała i rozległe ciągnące się obszary skóry przewlekłe uszkodzonej przez słońce z objawami hiperkeratozy	III typ AK — Bowenoid AK/SCC <i>in situ</i> Obecność atypowych keratynocytów obejmujących dolne 2/3 do całej grubości naskórka	Stopień III — ciężkie Ogniska są pokryte grubą hiperkeratyczną łuską i są ewidentne
Chorzy w trakcie immunosupresji z objawami AK Dowolna liczba i rozległość ognisk AK, immunosupresja	Inwazyjny SCC Gniazda keratynocytów wnikają do skóry właściwej Komórki nowotworowe są duże, posiadają obfitą, kwasochłoną cytoplazmę i wyraźnie powiększone jądra komórkowe Obecny jest różny stopień rogowacenia, mogą być widoczne perły rakowe Zależnie od stopnia zróżnicowania SCC różnie nasilone są pleomorfizm komórkowy, aktywność mitotyczna i cechy typowe dla nabłonka płaskiego Zależnie od odmiany histologicznej różnie wyrażony stan zapalny i odczyn ze strony podścieliska	Podejrzanie inwazyjnego SCC Przy wystąpieniu objawów: — kryteria większe: owrzodzenie, naciek, krwawienie, wielkość > 1 cm, szybkie powiększanie się zmiany, rumień — kryteria mniejsze: ból, świąd, zabarwienie, hiperkeratoza, wyczuwalność palpacyjna

AK (*actinic keratosis*) — rogowacenie słoneczne; BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnokomórkowy

- dostępnością danej metody terapeutycznej;
- stanem sprawności układu odpornościowego chorego;
- indywidualnymi preferencjami chorego.

Schemat zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku podejrzenia raka skóry (ryc. 1).

Postępowanie chirurgiczne często jest najszybszą oraz najskuteczniejszą metodą prowadzącą do wyleczenia, jednak wybierając strategię działania, należy uwzględnić między innymi zaawansowany wiek chorego i obciążenia internistyczne, aspekt psychologiczny oraz estetyczny. Dlatego dopuszczalne jest zastosowanie alternatywnych wobec wycięcia metod leczenia (w szczególności w przypadku raków o niskim ryzyku nawrotu) (III, 2B). Wyróżnia się następujące metody leczenia:

- powierzchniowe: 5-fluorouracyl, imikwimod (modulator odpowiedzi immunologicznej stosowany miejscowo przez 6–8 tygodni, w celu uzyskania długofalowej remisji leczenie może zostać wydłużone do 12–16 tygodni. Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie

w zastosowaniu imikwimodu), diklofenak sodowy (jedynie w rogowaceniu słonecznym), terapia fotodynamiczna (PDT, *photodynamic therapy*) [22] — nie są to metody refundowane w Polsce;

- miejscowe:

- bez możliwości oceny marginesów leczenia: laseroterapia, krioterapia, elektrokoagulacja, radioterapia,
- z oceną marginesów leczenia: radykalne wycięcie chirurgiczne (ewentualnie chirurgia mikrograficzna według Mohsa — metoda nierefundowana w Polsce).

Należy podkreślić, że nadal brakuje dobrych jakościowo, porównawczych badań dotyczących różnych metod leczenia chorych na raki skóry. Większość publikacji dotyczy zmian w lokalizacji, która wiąże się z niskim ryzykiem nawrotów/inwazyjności. W przypadku raka skóry (z wyjątkiem zmian nieoperacyjnych) „złotym standardem” pozostaje leczenie chirurgiczne oraz leczenie chirurgiczne skojarzone z radioterapią w przypadku raków o wysokim ryzyku nawrotu (III, 1) [1–13, 23].

Tabela 4. Ocena ryzyka dla raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*)

Czynniki ryzyka nawrotu miejscowego i odległego SCC			
	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka	Zmiana bardzo wysokiego ryzyka
Lokalizacja i rozmiar	Obszar L < 2 cm Obszar M < 1 cm	Obszar L > 2 cm i < 4 cm Obszar M dowolny wymiar	> 4 cm (dowolna lokalizacja)
	Obszar H		
Brzegi zmiany	Dobrze, ostro odgraniczone	Granice nieostre	
Guz pierwotny/nawrotowy	Pierwotny	Nawrotowy	
Immunosupresja	Nie	Tak	
Wcześniejsza radioterapia lub przewlekły proces zapalny w obrębie guza	Nie	Tak	
Szybki wzrost guza	Nie	Tak	
Objawy neurologiczne	Nie	Tak	
Stopień histologicznego zróżnicowania	Dobrze/średnio zróżnicowany G1, G2		Nisko zróżnicowany G3
Grubość lub poziom inwazji	< 2 mm	2–6 mm	> 6 mm lub inwazja poza tkankę tłuszczową podskórną
Grubość guza	I–III poziom według skali Clarka	IV–V poziom według skali Clarka	
Naciekanie nerwów oraz naczyń	Nie	Tak	Tak
Typ histopatologiczny	<i>Metatypicus</i> <i>Verrucosus</i> <i>Fusiformis</i> <i>Mixtus</i>	<i>Acantholiticus</i> <i>Desmoplasticus</i> <i>Adenoidalis, adenosquamous</i> <i>Mucosoadenoidalis</i> <i>Fusiformis</i> (po radioterapii)	<i>Desmoplastic SCC</i>

Obszar H — głowa i szyja, z wyłączeniem obszaru M, okolic płciowych, ręce i stopy; Obszar L — tułów i kończyny, z wyłączeniem powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; Obszar M — policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia

Tabela 5. Ocena ryzyka dla raka podstawnomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*) [1, 21]

Czynniki ryzyka nawrotu BCC		
	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka
Lokalizacja i rozmiar	Obszar L < 20 mm Obszar M < 10 mm	Obszar L ≥ 20 mm Obszar M dowolny wymiar Obszar H dowolny wymiar
Brzegi zmiany	Dobrze, ostro odgraniczone	Granice nieostre
Guz pierwotny/nawrotowy	Pierwotny	Nawrotowy
Immunosupresja	Nie	Tak
Wcześniejsza radioterapia	Nie	Tak
Typ histopatologiczny	Guzkowy (<i>nodular</i>) Powierzchniowy (<i>superficial</i>) Barwnikowy (<i>pigmented</i>) Lejkowo-torbielowaty (<i>infundibulocystic</i>) Włóknisto-nabłonkowy (<i>fibroepithelial</i>)	Rak podstawno-płaskonabłonkowy (<i>basosquamous carcinoma</i>) Włókniejący/twardzinopodobny (<i>sclerosing/morpheic</i>) Naciekający (<i>infiltrative</i>) Z różnicowaniem mięsakowym (<i>with sarcomatoid differentiation</i>) Mikroguzkowy (<i>micronodular</i>)
Naciekanie okofonerwowe	Nie	Tak

Obszar H — głowa i szyja, z wyłączeniem obszaru M, okolic płciowych, ręce i stopy; Obszar L — tułów i kończyny, z wyłączeniem przedniej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; Obszar M — policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia

Tabela 6. Klasyfikacja stopni zaawansowania *Tumor–Node–Metastasis* (TNM) raka skóry (2018 r.)

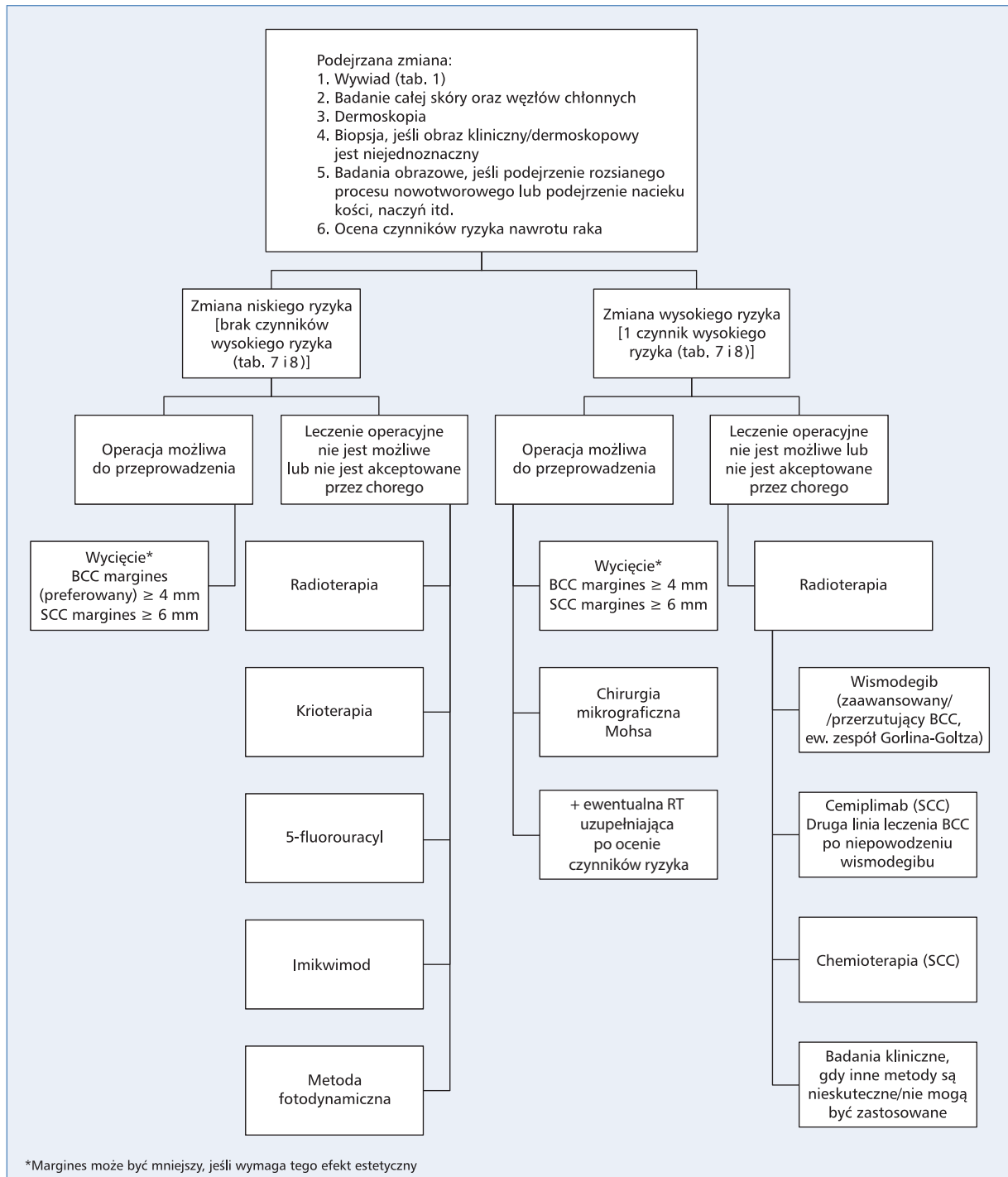
Cecha T (guz pierwotny)			
T2	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 2 cm i < 4 cm		
T3	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 4 cm z naciekaniem: powierzchownym kości lub okołonerwowym lub głębokim [#]		
T4			
T4a	Nowotwór makroskopowo nacieka warstwę korową kości lub szpik kostny		
T4b	Nowotwór nacieka szkielet osiowy, w tym podstawę czaszki i/lub otwory międzykręgowe, wnikając do przestrzeni zewnątrzoponowej		
[#] Naciekanie głębokie jest definiowane jako naciek podskórnej tkanki tłuszczowej lub > 6 mm (mierzone od warstwy ziarnistej niezmiennego naskórka do podstawy guza); naciekanie przestrzeni okołonerwowych w stadium T3 jest definiowane jako kliniczne lub radiologiczne zajęcie nerwów poza przekroczeniem podstawy czaszki			
Cecha N (regionalne węzły chłonne)			
Nx	Brak możliwości oceny		
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych		
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego po tej samej stronie, co ognisko pierwotne; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze bez naciekania poza torebkę węzła		
N2			
N2a	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego po tej samej stronie, co ognisko pierwotne; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła		
N2b	Mnogie przerzuty do węzłów chłonnych po tej samej stronie, co ognisko pierwotne, o największym wymiarze ≤ 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła		
N2c	Przerzuty obustronne lub przerzuty po przeciwnej stronie ogniska pierwotnego, o największym wymiarze ≤ 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła		
N3			
N3a	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania poza torebkę węzła		
N3b	Przerzut do jednego lub wielu węzłów chłonnych z klinicznym naciekaniem poza torebkę węzła (naciek przylegającej skóry lub tkanki poskórnej z przylegającym mięśniem lub zajęcie nerwów)		
Dodatkowo można zastosować oznaczenie U lub L dla, odpowiednio, przerzutów powyżej lub poniżej dolnego brzegu chrząstki pierścieniowej			
Cecha M (przerzuty odległe)			
M0	Bez przerzutów		
M1	Obecne przerzuty		
Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień IVA	T1	N2, N3	M0
	T2	N2, N3	M0
	T3	N2, N3	M0
	lub		
	T4	Każdy N	M0
Stopień IVB	Każdy T	Każdy N	M1

Tabela 7. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka skóry (2009 r.)

Cecha T (zmiana pierwotna)*			
Tx	Brak możliwości oceny		
T0	Bez cech zmiany pierwotnej		
Tis	Rak <i>in situ</i>		
T1	Nowotwór o największym wymiarze ≤ 2 cm z < 2 czynnikami wysokiego ryzyka [#]		
T2	Nowotwór o największym wymiarze > 2 cm lub nowotwór o każdym wymiarze z ≥ 2 czynnikami wysokiego ryzyka [#]		
T3	Nowotwór z naciekaniem szczęki, żuchwy, oczodołu lub kości skroniowej		
T4	Nowotwór z naciekaniem szkieletu lub okołonerwowe nacieki na podstawę czaszki		
*Nie dotyczy klinicznej postaci raka kolczystokomórkowego powieki; [#] Czynniki wysokiego ryzyka zmiany pierwotnej (cecha T)			
Czynniki wysokiego ryzyka			
Głębokość nacieku zmiany pierwotnej	> 2 mm Poziom nacieku według skali Clarka ≥ IV Nacieki przestrzeni okołonerwowych		
Lokalizacja zmiany	Małżowina uszna Czerwień wargowa Warga niepokryta włosami		
Zróżnicowanie	Źle zróżnicowany lub niezróżnicowany		
Cecha N (regionalne węzły chłonne)			
Nx	Brak możliwości oceny		
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych		
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze		
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale < 6 cm; lub do licznych węzłów chłonnych po stronie zmiany pierwotnej, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm; lub obustronne przerzuty, lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne < 6 cm		
N2a	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale < 6 cm		
N2b	Przerzut do licznych węzłów chłonnych po stronie pierwotnej zmiany, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm		
N2c	Przerzuty obustronne lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm		
N3	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze		
Cecha M (przerzuty odległe)			
M0	Bez przerzutów		
M1	Obecne przerzuty		
Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T każdy	N3	M0
	T4	N każdy	M0
	T każdy	N każdy	M1
Histologiczne stopnie złośliwości (G)			
Gx	Nie może być oceniony		
G1	Dobrze zróżnicowany		
G2	Średnio zróżnicowany		
G3	Źle zróżnicowany		
G4	Niezróżnicowany		

Tabela 8. Dodatkowa klasyfikacja raków skóry regionu głowy i szyi (wersja z 2017 r.)

Cecha T (zmiana pierwotna)			
Tx	Brak możliwości oceny		
T0	Bez cech zmiany pierwotnej		
Tis	Rak <i>in situ</i>		
T1	Nowotwór o największym wymiarze < 2		
T2	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 2 cm i < 4 cm		
T3	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 4 cm z niewielkim naciekiem kości lub naciekaniem okołonerwowym, lub głębokim naciekaniem (poniżej tkanki podskórnej lub > 6 mm)		
T4	Nowotwór z naciekaniem rozległym kości, podstawy czaszki i/lub otworu podstawy czaszki		
T4a	Nowotwór z naciekaniem rozległym kości		
T4b	Nowotwór z naciekaniem podstawy czaszki i/lub otworu podstawy czaszki		
Cecha N (regionalne węzły chłonne)			
Nx	Brak możliwości oceny		
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych		
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze bez naciekania poza torebkę węzła		
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm; lub do licznych węzłów chłonnych po stronie zmiany pierwotnej, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm; lub obustronne przerzuty lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne < 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N2a	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N2b	Przerzut do licznych węzłów chłonnych po stronie pierwotnej zmiany, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N2c	Przerzuty obustronne lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N3	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania pozatorebkowego lub przerzut do węzła chłonnego z naciekiem pozatorebkowym		
N3a	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania pozatorebkowego		
N3b	Przerzut do węzła chłonnego z naciekiem pozatorebkowym (ENE+, <i>extranodal extension</i>)		
Dodatkowo można zastosować oznaczenie U lub L dla, odpowiednio, przerzutów powyżej lub poniżej dolnego brzegu chrząstki pierścieniowej			
Cecha M (przerzuty odległe)			
M0	Bez przerzutów		
M1	Obecne przerzuty		
Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T każdy	N3	M0
	T4	N każdy	M0
	T każdy	N każdy	M1
Histologiczne stopnie złośliwości (G)			
Gx	Nie może być oceniony		
G1	Dobrze zróżnicowany		
G2	Średnio zróżnicowany		
G3	Źle zróżnicowany		
G4	Niezróżnicowany		



Rycina 1. Zalecane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raka podstawnomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*) i kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) skóry; RT — radioterapia

Leczenie chorego na raka skóry

— leczenie podstawowe

Wycięcie z oceną histologiczną marginesów chirurgicznych

Jest to najczęściej stosowana metoda leczenia chorych na raka skóry (zarówno w przypadku wysokiego, jak i niskiego ryzyka nawrotu).

Zaleca się zachowanie marginesu operacyjnego wynoszącego co najmniej 4 mm w przypadku BCC i 6 mm w przypadku SCC (II, 2A).

W odniesieniu do raka należącego do grupy wysokiego ryzyka zaleca się śródoperacyjną kontrolę doszczętności (chirurgia mikrograficzna Mohsa).

Jeżeli nie ma takiej możliwości, rekomenduje się szersze marginesy wycięcia — 10 mm. W przypadku, gdy tak rozległe marginesy niezmienionej nowotworowo skóry wpływają na efekt kosmetyczny, można rozważyć wycięcie radykalne z mniejszym marginesem (margines R0), gdyż taki wymagany jest w przypadku operacji metodą chirurgii mikrograficznej Mohsa. Metoda ta polega na warstwowym wycinaniu guza ze śródoperacyjną oceną zamrożonych skrawków pochodzących z brzegów oraz dna łoży po guzie. Poszczególne wycinki są szczegółowo oznakowywane, aby w następstwie uzyskanych wyników poszerzyć wyłącznie te marginesy operacyjne, w których stwierdzono komórki nowotworowe. Procedura ta pozwala na radykalne wycięcie guza z możliwie największym zaoszczędzeniem tkanek zdrowych [1–6, 9, 11, 13, 24–27].

Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów raków skóry w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 1), potwierdzonych w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym.

Raport z badania histopatologicznego powinien być szczegółowy i zawierać wszelkie informacje niezbędne do oceny ryzyka nawrotu choroby, co pozwala na ustalenie konieczności zastosowania pooperacyjnej radioterapii [1, 6].

Radioterapia

W przypadku nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (BCC i SCC) radioterapia może być postępowaniem alternatywnym, jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego, istnieje wysokie ryzyko nieakceptowalnego efektu funkcjonalnego lub kosmetycznego lub też chory nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne (III, 2A). Jednocześnie radioterapia może być postępowaniem z wyboru w nowotworach nieoperacyjnych, a także można ją stosować w celu uzyskania lepszego efektu kosmetycznego i zachowania funkcji danego obszaru (głównie u chorych po 60. roku życia). Napromienianie powinno być rozważone w przypadku zmian powyżej 5 mm w okolicy ust, powiek, czubka/skrzydełek nosa oraz powyżej 2 cm w okolicy uszu, czoła i skalpu [28], zwłaszcza jeśli spodziewany jest poważny defekt kosmetyczny. Radioterapia jest leczeniem efektywnym, odsetek skuteczności 5-letniej wyniósł w badaniach retrospektywnych 94,4% dla BCC i 92,7% dla SCC, a 15-letniej odpowiednio 84,8% i 78,6% [29]. Odsetek wznów miejscowych w metaanalizach wynosi około 10%, zarówno dla SCC, jak i dla BCC [25, 28, 29]. Wyniki badań porównawczych wykazują przewagę leczenia chirurgicznego — 4-letnia częstość wznowy miejscowej wynosi 0,7% w grupie leczonej chirurgicznie i 7,5% po napromienianiu dla BCC [26, 27, 30, 31].

W samodzielnej radioterapii radykalnej nowotworów skóry wykorzystuje się zarówno schematy frakcjonowania konwencjonalnego (dawki 60–70 Gy przez 6–7 tygodni lub 45–55 Gy w ciągu 3–4 tygodni), jak i schematy hipofrakcjonowane (40–44 Gy przez 2 tygodnie lub 30 Gy w 5 frakcjach w ciągu 2–3 tygodni) [32]. Radioterapię uzupełniającą stosuje się w przypadkach zaawansowanych lokoregionalnie raków skóry (w szczególności gdy stwierdza się naciekanie okołonnerwowe), po limfadenektomii z powodu przerzutów SCC do regionalnych węzłów chłonnych, a także wówczas, gdy operacja była niedoszczętna i nie ma możliwości radykalizacji chirurgicznej. Zaleca się tę metodę także wtedy, gdy wycięcie raka skóry przeprowadzono nieradykalnie metodą mikrograficzną Mohsa. Dodatkowe czynniki ryzyka wznowy miejscowej to: lokalizacja nowotworu w regionie głowy i szyi, wielkość (> 2 cm), niskie zróżnicowanie, wznowa i immunosupresja [33]. W radioterapii adjuwantowej stosuje się dawki 50–66 Gy w ciągu 5–7 tygodni, większe dawki są stosowane w przypadku dodatnich marginesów i niezoperowanych przerzutów do węzłów chłonnych [1, 6, 32]. Radioterapia jest także wartościową metodą leczenia paliatywnego. U wyselekcjonowanych chorych z guzami powierzchniowymi (do 2 cm) oraz po nieradykalnych zabiegach wartościową metodą leczenia jest brachyterapia oraz radioterapia powierzchniowa/ortowoltowa. Podsumowanie wskazań do radioterapii uzupełniającej na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej podano w tabeli 9.

Wadą radioterapii jest ryzyko występowania późnych odczynów popromiennych. Należy do nich zespół powikłań klasyfikowanych jako późne popromienne zapalenie skóry, które związane są z włóknieniem oraz uszkodzeniem naczyń. Efekt kosmetyczny może tym samym ulec pogorszeniu wraz z upływem czasu. Bardzo rzadkim, ale istotnym powikłaniem jest potencjalna możliwość indukcji nowotworów związanych z przebytą radioterapią, przede wszystkim niebarwnikowych nowotworów skóry, zwłaszcza w przypadku napromieniania w młodym wieku [34–38]. Przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są (III, 2B):

- wiek chorego poniżej 60. roku życia (przeciwwskazanie względne);
- choroby tkanki łącznej (przeciwwskazanie względne): toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa;
- zespoły genetyczne związane z występowaniem nowotworów skóry: zespół Gorlina-Goltza (*nevroid basal cell carcinoma syndrome*), *xeroderma pigmentosum* (skóra pergaminowata barwnikowa);

Tabela 9. Pooperacyjna radioterapia

SCC	SCC i BCC	BCC
Zawsze: nieadekwatne marginesy (im większy guz, tym powinny być szersze!) gdy nie ma możliwości docięcia (z dowolnej przyczyny)	Zawsze: znaczne naciekanie okołonurkowe (kliniczne, obrazowe)	Opcjonalnie: nieadekwatne marginesy (im większy guz, tym powinny być szersze!) gdy nie ma możliwości docięcia (z dowolnej przyczyny)
Zawsze: wycięta wznowa po uprzedniej resekcji z ujemnym marginesem	Zawsze: po limfadenektomii z potwierdzonymi przerzutami (z wyjątkiem jednego zajętego węzła szyjnego po stronie zmiany pierwotnej bez przekraczania torebki < 3 cm)	Opcjonalnie: wycięta wznowa po uprzedniej resekcji z ujemnym marginesem
Zawsze: pT3 lub cT3 (> 4 cm lub zmiany mniejsze z czynnikami ryzyka wznowy — naciek grubszy niż 6 mm i/lub naciek tkanki tłuszczowej podskórnej i/lub naciekanie okołonurkowe i/lub niewielki naciek kości) oraz T4 (makroskopowy naciek kory kości lub naciek szpiku, naciek w obrębie szkieletu osiowego, podstawy czaszki lub otworów anatomicznych)		Opcjonalnie: zaawansowane miejscowo lub zaniedbane zmiany z naciekiem kości lub mięśni
Zawsze: podtyp naciekający lub desmoplastyczny u chorych z przewlekłą immunosupresją		

BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnomórkowy; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak kolczystokomórkowy

- rak podstawnomórkowy twardzinopodobny;
- wznowa po radioterapii (przeciwwskazanie względne, w niektórych sytuacjach jest możliwe zastosowanie ponownego napromieniania) [39].

Chemioterapia

Nie ma danych dotyczących chorych na SCC w fazie rozsiewu, które potwierdzałyby jednoznacznie skuteczność chemioterapii z cisplatyną w monoterapii lub w kombinacji z 5-fluorouracylem, interferonem, kwasem cis-retinowym. Dostępne są doniesienia o potencjalnej skuteczności inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR, epidermal growth factor receptor*) tj. cetuksymab, gefitynib, które wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań klinicznych [1–5].

Inhibitory ścieżki *Hedgehog*

U chorych z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC (zespół Gorlina-Goltza), u chorych na BCC w fazie rozsiewu, a także z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, należy rozważyć leczenie wismodegibem (drobnocząsteczkowym inhibitorem szlakiu *Hedgehog*) (II, 1). Lek ten (w dawce 150 mg/dobę) wydłużał czas do progresji choroby, z obiektywnymi odpowiedziami wynoszącymi 30–60%. W badaniu klinicznym ERIVANCE BCC oceniano skuteczność wismodegibu stosowanego w dawce 150 mg/dobę w grupie chorych na przerzutowego (mBCC, *metastatic BCC*) lub miejscowo zaawansowanego (laBCC, *locally advanced*; nieresekcyjnego lub niekwalifikującego się do radioterapii) BCC [40]. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*). Na podstawie niezależnej oceny

stwierdzono 33,3% ORR w grupie mBCC i 47,6% ORR w grupie laBCC [w tym 22,2% całkowitych odpowiedzi (CR, *complete response*)]; mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w ocenie badaczy — odpowiednio — 14,8 i 26,2 miesiąca; mediana czasu wolnego od progresji choroby w ocenie badaczy wyniosła 9,3 miesiąca w mBCC i 12,9 miesiąca w laBCC. U większości chorych obu grup stwierdzono zmniejszenie się rozmiarów zmian nowotworowych [41]. Odległe wyniki tego badania potwierdziły trwałość odpowiedzi i skuteczność wismodegibu w obu grupach chorych z ORR (w ocenie badaczy) — 48,5% w kohorcie mBCC i 60,3% w kohorcie laBCC. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniosła 33,4 miesiąca w kohorcie mBCC i nie uzyskano jej w kohorcie laBCC. Skuteczność terapii wismodegibem oceniono również na dużej grupie chorych (> 500) w badaniu STEVIE, które przyniosło porównywalne wyniki [42]. Podobne wyniki przyniosła również polska analiza chorych leczonych w ramach odpowiedniego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [43]. W kolejnym wieloośrodkowym badaniu II fazy (n = 41) z losowym doбором chorych i kontrolą placebo oceniano skuteczność wismodegibu w zespole Gorlina-Goltza [44]. W badaniu tym częstość występowania nowych BCC u chorych leczonych wismodegibem była istotnie mniejsza w porównaniu z placebo (odpowiednio 2 i 29 nowych przypadków w ciągu roku), stwierdzono również zmniejszenie wielkości istniejących BCC w grupie otrzymującej wismodegib; u żadnego z chorych leczonych wismodegibem nie obserwowano progresji BCC.

Wismodegib stosowany jest doustnie w dawce 150 mg raz dziennie do wystąpienia progresji choroby lub do nieakceptowalnej toksyczności — w Polsce w ramach

programu lekowego. Najczęstsze działania niepożądane terapii wismodegibem (u > 30% chorych) obejmują skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie i nudności [1–4, 38, 45–48]. W czasie terapii oraz 24 miesiące po jej zakończeniu zalecane jest stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Kolejnym inhibitorem szlaku *Hedgehog*, który uzyskał rejestrację w terapii laBCC, jest sonidegib, którego działanie oceniano w badaniu II fazy BOLT — lek nie-refundowany w Polsce [49].

Immunoterapia w leczeniu chorych na zaawansowanego SCC

Badanie I/II fazy potwierdziło aktywność immunoterapii anty-PD-1 cemiplimabem w leczeniu chorych na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) SCC. Odpowiedzi na leczenie wyniosły 50% w grupie 26 chorych w badaniu I fazy i 47% w grupie 59 chorych w badaniu II fazy. W grupie chorych odpowiadających na leczenie odpowiedzi były długotrwałe i przekraczały 6 miesięcy u 57% chorych. Działania niepożądane występowały u 15% chorych, a jedynie 7% chorych przerwało leczenie z tego powodu [50, 51]. Zaktualizowaną analizę wyników leczenia chorych na laCSCC włączonych do grupy drugiej w badaniu II fazy opublikowano w 2020 roku. Analizą objęto 78 osób. Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,3 miesiąca; ORR stwierdzono u 34 chorych [44%; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 32–55], u 10 z nich uzyskano CR i u 24 częściową odpowiedź (PR, *partial response*). Nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od nowotworu (PFS, *progression free survival*) ani mediany OS [52]. Lek ten został zarejestrowany w 2019 roku do leczenia dorosłych chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego SCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (II, 1) — w Polsce jest on dostępny w ramach programu lekowego. Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 591 chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe narządów litych, w tym 219 chorych na zaawansowanego SCC, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w dwóch badaniach klinicznych (R2810-ONC-1423 i R2810-ONC-1540) [50, 51]. W 2020 roku została opublikowana zaktualizowana analiza wyników leczenia cemiplimabem wszystkich chorych na zaawansowanego CSCC uczestniczących w badaniu II fazy (n = 193) [53]. Większość chorych (n = 128) nie była wcześniej leczona systemowo. W grupie chorych nieleczonych wcześniej systemowo odsetek ORR na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 57,8% (95% CI 48,8–66,5). W grupie 65 chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymali leczenie

przeciwnowotworowe, ORR wyniósł 47,7% (95% CI 35,1–60,5). Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (1,8–34,2 miesiąca). Szacunkowy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 2 latach wyniósł 76%. Nie osiągnięto mediany OS. Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 73,3%.

Immunoterapia w leczeniu chorych na zaawansowanego BCC po niepowodzeniu terapii inhibitorami szlaku Hedgehog

Wyniki badania klinicznego II fazy u 84 chorych na zaawansowanego BCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami szlaku *Hedgehog*, którzy zostali poddani terapii cemiplimabem, potwierdziły aktywność tego leku pod postacią między innymi obiektywnych odpowiedzi przekraczających 30% [54]. Na tej podstawie cemiplimab zarejestrowano do leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego BCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję inhibitora szlaku *Hedgehog* (III, 2A). Cemiplimab w drugiej linii leczenia BCC jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego.

Badania kliniczne

W przypadku chorych z BCC lub SCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie ich do udziału w badaniach klinicznych [1–5]. Od kilku lat pojawiają się publikacje na temat skuteczności immunoterapii (inhibitorami PD-1) w przypadku zaawansowanych BCC lub SCC [55–61].

Co więcej, Hauschild i wsp. [62] opisali przypadek chorego z *xeroderma pigmentosum* typu E, w przebiegu której odnotowano cztery czerniaki *de novo*, liczne SCC inwazyjne i nieinwazyjne, rozległe pola kanceryzacji, i u którego z powodu przerzutów czerniaka rozpoczęto leczenie pembrolizumabem. Autorzy zaobserwowali nie tylko pozytywną odpowiedź na leczenie choroby przerzutowej, ale również bardzo szybkie ustępowanie rozległych ognisk rogowacenia słonecznego i inwazyjnych SCC [62].

Terapia chorych na zaawansowane raki skóry z zastosowaniem napromieniania i/lub leczenia systemowego powinna odbywać się w wyspospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych.

Leczenie zewnętrzne chorych na raka skóry

W przypadku BCC i SCC charakteryzującego się małym ryzykiem nawrotu można rozważyć zastosowanie powierzchniowych metod leczenia. Ze względu na gorszą skuteczność tych metod ich użycie należy ograniczyć do chorych, u których istnieją przeciwwskazania do

stosowania metod podstawowych (przede wszystkim chirurgicznych). Leczenie powierzchowne można również rozważyć w odniesieniu do chorych z powierzchownym BCC o niskim ryzyku nawrotu, jeśli spodziewane efekty estetyczne będą lepsze (III, 2B).

5-fluorouracyl (0,5%)

Lek ma zastosowanie w terapii rogowacenia słonecznego, powierzchownego i AK/SCC *in situ* oraz BCC. Preparat stosuje się 2 razy dziennie przez okres 4, 6 lub 11 tygodni w przypadku powierzchownej postaci BCC (CR uzyskuje się u 90% chorych).

Imikwimod (5%)

Lek ma zastosowanie w terapii rogowacenia słonecznego, SCC *in situ*/choroby Bowena oraz nieinwazyjnych postaci typu powierzchownego BCC. Krem stosuje się obecnie dłużej, gdyż wyniki badania wykazały, że wydłużenie czasu leczenia z 6 do 12 tygodni i częstsza aplikacja (1–2 razy/dobę) zmniejszają ryzyko niepowodzenia leczenia (II, 2A). Zastosowanie leku w okluzji w przypadku powierzchownej i guzkowej postaci BCC do 2 cm średnicy wiąże się z porównywalną skutecznością dla obu tych typów BCC, na przykład 5 lat bez objawów choroby przeżywało 84% chorych z postacią powierzchowną BCC. U chorych immunokompetentnych można stosować wyłącznie krem, zaś w przypadku chorych poddanych immunosupresji leczenie imikwimodem powinno być skojarzone z kriochirurgią, mikrochirurgią Mohsa lub metodą PDT [1–6, 11–13, 24, 25, 63].

Metoda fotodynamiczna (PDT)

Stosowanie metody PDT w leczeniu chorego na NMSC jest związane z obostrzeniami rejestracyjnymi dotyczącymi zarówno substancji fotouczulającej (które mogą różnić się na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy), jak i źródła światła (określona długość światła/określone urządzenie), które stanowią protokół terapeutyczny [63]. Należy podkreślić, że PDT jest leczeniem drugiego rzutu chorych na BCC o niskim ryzyku nawrotów i jest zarezerwowana dla odmian powierzchownych BCC (II, 2A) oraz choroby Bowena (II, 2A), stąd odstępując od leczenia chirurgicznego, należy dysponować adekwatnym wynikiem badania histopatologicznego.

Skuteczność metody PDT w leczeniu chorych na BCC (typu powierzchownego i/lub o wymiarze poniżej 2 cm) została oceniona w licznych badaniach, które wykazały wyższą skuteczność i niższy odsetek wznów (14% vs. 30,7%) przy zastosowaniu MAL/PDT (Metvix; lek obecnie niedostępny na terenie RP) w porównaniu

z ALA/PDT [64, 65]. W badaniu przeprowadzonym przez Christiansena i wsp. [66] charakteryzującym się najdłuższym dotychczas opublikowanym okresem obserwacji po leczeniu — wynoszącym 10 lat — wykazano: 75-procentowy ogólny wskaźnik całkowitych odpowiedzi dla wybranych podtypów BCC leczonych ALA/PDT; 60% CR po jednokrotnym naświetlaniu i odpowiednio 87% po dwukrotnym naświetlaniu. Zou i wsp. [67] przedstawili zaś wyniki metaanalizy porównującej PDT z wycięciem chirurgicznym, potwierdzając jej podobną efektywność, lepszy efekt kosmetyczny, ale wyższy odsetek wznów — 14% vs. 4% w okresie 5-letniej obserwacji w jednym z badań. Vinciullo i wsp. [68] oceniali skuteczność MAL/PDT w „trudnych do leczenia” BCC definiowanych jako: dużych rozmiarów lub zlokalizowanych w strefie H charakteryzującej się najwyższym wskaźnikiem wznów lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań pooperacyjnych. W badaniu wykazano wskaźnik niepowodzeń terapeutycznych w 18% zmian po 12 miesiącach i w 24% po 24 miesiącach. W 2013 roku opublikowano konsensus leczenia metodą PDT ognisk BCC u chorych z zespołem Gorlina-Goltza [69]. Na podstawie analizy dziewięciu prac przeglądowych podsumowujących wyniki uzyskane u 83 chorych uznano przydatność metody PDT jako bezpiecznej i skutecznej w leczeniu chorych na BCC szerzących się powierzchownie i BCC guzkowych o głębokości nacieku poniżej 2 mm. Autorzy konsensusu zalecali, aby częstość wizyt kontrolnych była uzależniona od liczby ognisk BCC, częstości nawrotów oraz lokalizacji zmian. Jako istotną zaletę metody PDT podkreślono możliwość jednoczesnego leczenia wielu zmian.

W leczeniu choroby Bowena również może być zastosowana MAL/PDT, ale charakteryzuje się odmiennym protokołem terapeutycznym [70]. Należy podkreślić, że nie przeprowadzono jak dotąd badań na dużej liczbie chorych, których wyniki mogłyby być ze sobą porównane. Należy liczyć się z około 80-procentowymi wskaźnikami odpowiedzi po około rocznym okresie obserwacji oraz nawet z 50-procentowym odsetkiem wznów po około 40-miesięcznym okresie obserwacji [70]. Wyniki leczenia chorych na SCC *in situ* metodą PDT charakteryzują się jednak wyższymi wskaźnikami odpowiedzi po rocznej obserwacji niż krioterapia i 5-fluorouracyl — 85–72% vs. 48–69% [71, 72]; 68–89-procentowy wskaźnik czystości onkologicznej po okresie 17–50 miesięcy może być osiągnięty po średnio trzech naświetlaniach danej zmiany [73–75]. Zważywszy na wyższy od BCC potencjał przerzutowania SCC oraz powyższe dane, kwalifikacja do leczenia metodą PDT powinna być rozważna, a chory ściśle monitorowany z użyciem dermoskopu.

Kriochirurgia

To technika prowadząca do martwicy komórek guza poprzez obniżenie temperatury tkanek od -50 do -60°C . Ma ona zastosowanie w leczeniu postaci powierzchownych raków skóry o niskim ryzyku nawrotu i rozmiarach do 2 cm, a także ognisk rógowacenia słonecznego. Nie zaleca się jej stosowania w zmianach guzkowych. Zróżnicowanie stosowanych technik krioterapii powoduje, że *de facto* nie da się porównywać skuteczności tej metody przedstawianej w różnych badaniach (IV, 2B) [1–6].

Komentarz

Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych, wykazujących skuteczność leczenia chorych na raka skóry metodą żyzeczowania i elektrodestrukcji, nie rekomenduje się stosowania tej metody.

Z tych samych powodów nie zaleca się stosowania innych metod destrukcji tkanki nowotworowej, przy zastosowaniu: laseroterapii, dermabrazji i peelingu chemicznego (kwasem trójchłoroctowym), które uniemożliwiają kontrolę doszczętności leczenia [15, 16].

Nieliczne randomizowane badania oceniające skuteczność leczenia metodą doogniskowych iniekcji interferonu w BCC, chociaż wykazywały pewną efektywność w leczeniu chorych na powierzchowne i guzkowe BCC o niewielkich rozmiarach, wiązały się z wysokim odsetkiem (ok. 30%) wczesnych niepowodzeń i częstymi działaniami niepożądanymi [1–6]. Wismodegib stanowi obecnie standard terapeutyczny wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono: objawowego BCC z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego BCC niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii i jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego (II, 1), a w drugiej linii terapii lekiem z wyboru jest cemiplimab, również refundowany w Polsce (II, 1). Lekiem z wyboru w przypadku nieresekcyjnego/przerzutowego SCC jest cemiplimab, także dostępny w ramach programu lekowego (II, 1).

Obserwacja po zakończonym leczeniu onkologicznym [1–6]

Konieczność ścisłego monitorowania chorych na raka skóry wynika między innymi z następujących przesłanek:

- u 30–50% chorych, którzy przeżyli raka skóry, w ciągu 5 lat rozwinie się kolejne ognisko podobnego nowotworu;
- 70–80% nawrotów SCC ujawnia się w ciągu pierwszych 2 lat kontroli;

- osoby, które zachorowały na raka skóry, charakteryzują się 10-krotnie większym ryzykiem rozwoju raka skóry w porównaniu z populacją ogólną;
- chorzy, którzy chorowali na raka skóry, odznaczają się większym ryzykiem wystąpienia czerniaka skóry;
- chorzy w trakcie przewlekłej immunosupresji cechują się wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnych postaci SCC.

Każde podejrzenie wznowy raka skóry powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. Badanie dermoskopowe umożliwia precyzyjne określenie miejsca pobrania biopsji oraz rozpoznanie wznowy we wcześniejszym stadium.

W przypadku stwierdzenia powiększonych węzłów chłonnych regionalnych należy wykonać biopsję cienkoigłową (rzadziej pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego) oraz przeprowadzić badania obrazowe (TK, MR) w celu oceny zaawansowania choroby.

Zasady obserwacji po leczeniu (V, 2B)

1. Rak podstawnkomórkowy lub SCC:
 - całoroczna fotoprotekcja z zastosowaniem preparatów o współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF, *sun protection factor*) 30–50+;
 - samokontrola chorego raz w miesiącu;
 - badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 4–6 miesięcy przez 5 lat, następnie co 6–12 miesięcy do końca życia.
2. Rak podstawnkomórkowy lub SCC zaawansowany regionalnie/w stadium rozsiewu:
 - całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+;
 - samokontrola chorego raz w miesiącu;
 - badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 1–3 miesiące przez pierwszy rok, co 2–4 miesiące w drugim roku, co 4–6 miesięcy w trzecim roku, a następnie co 6–12 miesięcy do końca życia;
 - opieka wielospecjalistyczna (m.in. dermatologiczna, onkologiczna, radioterapeutyczna, neurologiczna, okulistyczna).
3. Nadzór nad chorymi po transplantacji narządów w trakcie przewlekłej immunosupresji:
 - całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+;
 - samokontrola chorego raz w miesiącu;
 - badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała co 6–12 miesięcy do końca życia;
 - w przypadku stwierdzenia raka skóry zaleca się kontrole co 3–6 miesięcy do końca życia.
4. Nadzór nad chorymi z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do rozwoju raka skóry:
 - całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+;

- samokontrola chorego raz w miesiącu;
- badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała co 3–6 miesięcy do końca życia;
- u chorych z *xeroderma pigmentosum* rozważenie odwrócenia rytmu dobowego oraz bezwzględne unikanie narażenia na promieniowanie UV, IR, X podczas pracy zawodowej.

Zapobieganie zachorowaniu na raka skóry

1. Prewencja pierwotna:
 - ścisły nadzór dermatologiczny nad chorymi z genetyczną predyspozycją do zachorowania na raka skóry indukowaną przez promieniowanie UV;
 - edukacja społeczeństwa na temat właściwego stosowania fotoprotekcji oraz możliwości wczesnego wykrywania nowotworów skóry.
2. Prewencja wtórna:
 - edukacja chorego na temat właściwego stosowania fotoprotekcji;
 - edukacja chorego na temat objawów nowotworów skóry i konieczności wykonywania samobadania;
 - regularne dermatologiczne wizyty monitorujące, połączone z badaniem dermoskopowym według ustalonego schematu;
 - u chorych w trakcie przewlekłej immunosupresji, u których stwierdza się występowanie objawów rogowacenia słonecznego i/lub NMSC, rozważenie modyfikacji leczenia poprzez redukcję dawek leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny i/lub antymetabolicznych na korzyść leków z grupy mTOR.

Rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny rak skóry)

Rak z komórek Merkla (MCC, *Merkel cell carcinoma*) jest rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości, wywodzącym się prawdopodobnie z komórek neuroendokrynnych (komórek Merkla) [76, 77].

Zapadalność na MCC jest niska, ocenia się ją na 0,25–0,32/100 tys. mieszkańców rocznie. Częstość występowania jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 1,5:1). Nowotwór zdecydowanie częściej dotyka przedstawicieli rasy kaukaskiej niż osób innych ras. Ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem. Częstość MCC u chorych poniżej 50. roku życia jest bardzo niska. Rośnie wyraźnie między 50. a 65. rokiem życia. U mężczyzn nowotwór ten występuje średnio 5 lat wcześniej niż u kobiet. Najczęstszą jego lokalizacją jest skóra głowy

i szyi (44–48% przypadków), następnie skóra kończyn górnych (ok. 19% przypadków) i dolnych (16–20% przypadków) [78, 79].

Większość przypadków MCC dotyczy skóry. Inne lokalizacje są rzadkie (np. błony śluzowe lub rozsiew MCC z nieznanego ogniska pierwotnego) [80]. Dermoskopia w raku neuroendokrynnym nie wykazuje obecności charakterystycznych struktur; stwierdza się zazwyczaj mlecznoczerwone obszary bezstrukturalne, białe lśniące pasma, współwystępujące z strukturami naczyniowymi: naczyniami linijnymi nieregularnymi, naczyniami drzewkowatymi, naczyniami typu kropek lub kłębuszkowatych, czerwonymi grudkami/nieostro widocznymi czerwonymi globulami [81–83].

Etiologia

Etiologia nowotworu jest nieznana, niemniej istnieją dobrze zidentyfikowane czynniki predysponujące do wystąpienia MCC. Spośród nich wymienia się przede wszystkim:

- ekspozycję na promieniowanie UV [naturalne lub sztuczne, np. po leczeniu łuszczycy z użyciem fototerapii i psolarenów (PUVA, *psolaren ultraviolet A*)] [84, 85];
- choroby przebiegające z upośledzeniem odporności, takie jak:
 - zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*)/zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) (ryzyko zachorowania wzrasta 11-krotnie) [86],
 - immunosupresja po przeszczepieniu narządów (ryzyko zachorowania wzrasta 5-krotnie) [87, 88],
 - przewlekła białaczka limfocytowa;
- niektóre infekcje wirusowe, spośród których największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem polioma [odmiana charakterystyczna dla MCC: poliowirus raka Merkla (MCPyV, *Merkel cell polyoma virus*)] [89, 90].

Diagnostyka

Rak z komórek Merkla najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry, często w kolorze od czerwonego do fioletowego. Owrzodzenie występuje rzadko. Niekiedy dochodzi do szybkiego szerzenia się nowotworu drogą lokalnych naczyń chłonnych, co prowadzi do powstania ognisk satelitarnych. Guzowi zwykle nie towarzyszą inne dolegliwości — w większości przypadków jest on niebolesny [91]. Niecharakterystyczny obraz kliniczny powoduje, że podejrzenie MCC rzadko ustala się przed uzyskaniem

wyniku badania histopatologicznego z biopsji wycinającej lub wycinka.

W anglosaskim piśmiennictwie zaproponowano mnemotechniczny akronim mający ułatwić diagnostykę MCC — *AEIOU* [A — *asymptomatic* (bezobjawowy); E — *expanding rapidly* (szybko rosnący); I — *immune suppressed* (z immunosupresją, bez towarzyszącego stanu zapalnego); O — *older than 50 years* (w wieku > 50 lat); U — *UV-exposed skin* (na skórze ekspozowanej na promieniowanie UV)]. Jedynie około 7% chorych na MCC spełnia wszystkie powyższe kryteria, ale u około 90% można zaobserwować co najmniej trzy spośród nich [91].

Obraz kliniczny oraz krótki wywiad, które mogą sugerować złośliwy charakter zmiany, powinny być wskazaniem do biopsji wycinającej, wykonanej zgodnie z powszechnie obowiązującymi zasadami. Badanie histopatologiczne wraz z wykorzystaniem barwień immunohistochemicznych jest konieczne do ustalenia rozpoznania i przeprowadzenia diagnostyki różnicowej z pierwotnymi i przerzutowymi nowotworami o morfologii zbliżonej do MCC. W badaniu patomorfologicznym rak z komórek Merkla zbudowany jest z małych i średniej wielkości (rzadziej dużych) komórek, o skąpej cytoplazmie, ziarnistej chromatynie jądrowej (typu neuroendokrynnego — obraz „soli z pieprzem”). Często obserwowany jest silnie wyrażony artefakt zgniecenia. Ponadto widoczne są liczne figury podziału i ciała apoptotyczne. W różnicowaniu z innymi nowotworami drobnookrągłokomórkowymi pomocne są badania immunohistochemiczne. Typowym immunoprofilem MCC jest CKAE1/AE3(+), CK20(+) (reakcja punktowa typu „dot-like”), SATB2(+), CD56(+), synaptofizyna(+/-), chromogranina(+/-), NSE(+), INSM1(+/-), LCA(-), TTF1(-), CDX2(-), p40(-). W diagnostyce histopatologicznej należy również uwzględnić konieczność stosowania jednolitych protokołów raportowania dla węzłów chłonnych wartowniczych. Do ich oceny konieczne jest wykorzystanie dodatkowych barwień immunohistochemicznych (CKAE1/AE3, SATB2) w celu uwidocznienia ognisk mikroprzerzutów. W badaniu patomorfologicznym rak z komórek Merkla zbudowany jest z drobnych okrągłych komórek o skąpej cytoplazmie, chromatyna jądrowa jest ziarnista (typu neuroendokrynnego), obserwuje się też wysoką aktywność mitotyczną. W różnicowaniu z innymi nowotworami drobnookrągłokomórkowymi pomocne są badania immunohistochemiczne. Typowym immunoprofilem MCC jest CKAE1/AE3(+), CK20(+), CD56(+), synaptofizyna(+/-), chromogranina(+/-), NSE(+), LCA(-), TTF1(-), CDX2(-), p40(-) [92–94].

W przypadku stwierdzenia utkania raka z komórek Merkla wskazane jest wykonanie badania przedmiotowego i badań obrazowych w celu oceny stopnia zaawansowania. W zależności od indywidualnych wskazań znajdują tu zastosowanie całościowe badania radiologiczne (TK, MR) połączone z ewentualną diagnostyką patologiczną lub cytologiczną (aspiracyjna biopsja cienkoigłowa) podejrzanych ognisk.

W niektórych przypadkach, gdy histopatologiczne rozpoznanie jest wątpliwe i podejrzewa się istnienie pozaskórnego ogniska pierwotnego nowotworu (przerzuty do skóry nowotworów neuroendokrynnych innych niż MCC, np. drobnookrągłokomórkowego raka płuca), mogą zaistnieć wskazania do poszerzenia diagnostyki o badanie PET w połączeniu z TK [92].

Stopnie zaawansowania klinicznego, rokowanie

Obecnie stosuje się system opracowany w 2017 roku przez AJCC, wersja 8., opierający się na typowych kryteriach TNM (*tumor, node, metastases* — guz, węzeł, przerzut) (tab. 10 i 11) [80, 92, 95–97]. Wydaje się jednak, że do czynników o największej rokowniczej wartości należą wielkość pierwotnego guza, obecność przerzutów w chwili rozpoznania oraz zakres przerzutów do węzłów chłonnych.

Aktualnie (kwiecień 2025 roku) 10-letnie całkowite przeżycie chorych na MCC szacuje się na około 65% u kobiet i 50,5% u mężczyzn (średnio ok. 57% dla wszystkich chorych). W zależności od wielkości guza pierwotnego przeżycia 10-letnie wynoszą dla raków o średnicy 2 cm lub mniejszych 61%, podczas gdy dla większych niż 2 cm tylko 39% [80].

Leczenie

Podstawą terapii w przypadkach o zaawansowaniu lokoregionalnym jest leczenie chirurgiczne; leczenie chorych na MCC powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych [13, 92, 98–100] (ryc. 2). Alternatywnym postępowaniem w grupie wyselekcjonowanych chorych jest radykalna radioterapia, która pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka kontroli miejscowych z uwagi na znaczną promienioczułość tego nowotworu.

I i II stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku braku wykrywalnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję węzła wartowniczego oraz szerokie (do uzyskania

Tabela 10. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka z komórek Merkla (2017 r.)

Guz pierwotny (T)	
TX	Pierwotny guz poza możliwością oceny
T0	Bez obecności pierwotnego guza
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm i ≤ 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm
T4	Naciek guza na struktury głębokie, np. chrząstkę, kość, mięśnie szkieletowe, powięź
Regionalne węzły chłonne (N)	
NX	Regionalne węzły chłonne poza możliwością oceny
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	
N1a (sn)	Mikroprzerzuty (wykryte w biopsji węzła wartowniczego)
N1a	Mikroprzerzuty w węźle chłonnym
N1b	Makroprzerzuty stwierdzone klinicznie, potwierdzone mikroskopowo
N2	Przerzuty <i>in transit</i> bez przerzutów do węzłów chłonnych
N3	Przerzuty <i>in transit</i> z przerzutami do węzłów chłonnych
Przerzuty do odległych narządów (M)	
M0	Brak przerzutów
M1	
M1a	
M1b	Przerzuty do płuc
M1c	Pozostałe lokalizacje przerzutów

marginesu co najmniej 1–2 cm) wycięcie blizny, skojarzone z uzupełniającą radioterapią (III, B). Wynika to z obserwacji, że przerzuty w wartowniczych węzłach chłonnych występują u 25–35% chorych z brakiem klinicznych objawów przerzutów [101]. Ryzyko powstania mikroprzerzutów wzrasta znacząco u chorych z pierwotnym ogniskiem o średnicy powyżej 1 cm [97, 98]. Zastosowanie uzupełniającej radioterapii wydłuża całkowite przeżycie u chorych na MCC w stosunku do samodzielnej chirurgii w I i II stopniu zaawansowania choroby, nie przynosi natomiast istotnej korzyści w przeżyciu w III stopniu zaawansowania [102–105].

III stopień zaawansowania klinicznego

W przypadkach obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (zarówno mikro-, jak i makroprzerzutów; stopień zaawansowania III) istnieją wskazania do wycięcia regionalnych węzłów chłonnych.

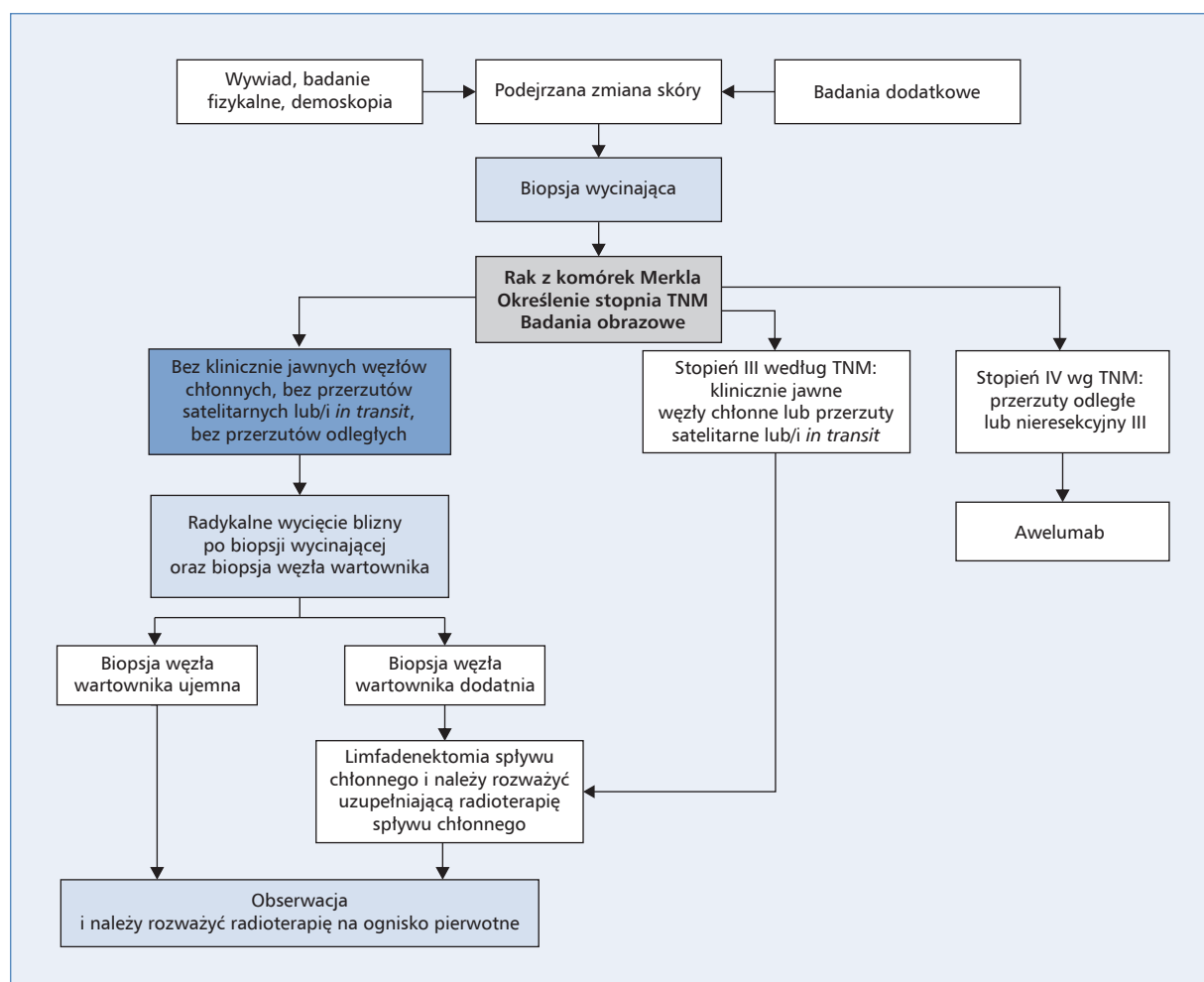
Tabela 11. Stopnie zaawansowania klinicznego — grupy prognostyczne (rak z komórek Merkla)

Stopień zaawansowania			
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2–T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T0	N1b	M0
	Każde T	N1a(sn)/N1a	M0
IIIB	Każde T	N1b–N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Pomimo braku dowodów z badań z losowym doбором chorych większość prac retrospektywnych wskazuje na poprawę kontroli lokoregionalnej i przeżyć chorych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii na łożę po usunięciu regionalnych węzłów chłonnych (w dawce 50–60 Gy) (III, 2A) [106–108]. Niektórzy autorzy postulują, by u chorych z masywnym zajęciem węzłów chłonnych rozważyć chemioterapię. Nie ustalono typowego systemowego leczenia w tej grupie chorych — leczenie może być przeprowadzone jako przedoperacyjne lub pooperacyjne. W niektórych ośrodkach limfadenektomia u tych chorych jest wykonywana pomiędzy cyklami chemioterapii. Dane dostępne w piśmiennictwie nie pozwalają jednak na jednoznaczne określenie, czy leczenie systemowe wpływa na poprawę całkowitych przeżyć w tej grupie chorych [103, 106]. Zachęcające są wstępne wyniki zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu przedoperacyjnym chorych na MCC. W 2018 roku opublikowano wyniki badania I/II fazy (CheckMate 358) z zastosowaniem niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym chorych na MCC w stadium IIa–IV [109]. W ocenie patologicznej całkowitą odpowiedź uzyskano u 47% chorych, a większą odpowiedź patologiczną ($\leq 10\%$ żywych komórek nowotworowych) u 18% chorych. U niektórych chorych uzyskana odpowiedź pozwoliła na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego o mniejszym zakresie. Nie osiągnięto mediany czasu PFS ani mediany czasu OS. U żadnego spośród chorych, którzy uzyskali całkowitą lub większą odpowiedź patomorfologiczną, nie stwierdzono wznowy choroby po 12 miesiącach [109].

IV stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnego leczenia systemowego, chociaż brakuje



Rycina 2. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raka z komórek Merkla

obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia (chemioterapii) na przeżycia całkowite tych chorych, z wyjątkiem immunoterapii [92, 110]. Wiele obserwacji wskazuje na chemiowrażliwość MCC, choć z reguły czas trwania odpowiedzi nie przekracza 8–10 miesięcy, a odsetki długotrwałych przeżyć całkowitych wynoszą 0–18%. Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozyny, a także 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu. W uzasadnionych przypadkach mogą być również stosowane paliatywne zabiegi chirurgiczne i/lub radioterapia.

W związku z wysoką aktywnością inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, takich jak anty-PD-1 i anty-PD-L1 w leczeniu chorych na MCC z przerzutami, potwierdzoną w badaniach klinicznych II fazy, obecne rekomendacje zalecają stosowanie tych leków z wyboru w leczeniu chorych na MCC z przerzutami (II, 1).

Lekami zarejestrowanymi w Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu dorosłych chorych na MCC z przerzutami są awelumab i retifanlimab (II, 1).

U chorych z chorobą uogólnioną należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego.

W jednoramiennym badaniu II fazy Javelin Merkel 200 wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu chorych na MCC z przerzutami, co stanowiło podstawę rejestracji leku zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia (pierwotnie w dawce 10 mg/kg masy ciała dożylnie co 2 tygodnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, aktualnie w dawce stałej 800 mg co 2 tygodnie). W grupie chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego (część A badania Javelin Merkel 200) odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 31,8% (95% CI 21,9–43,1%; 28 chorych), w tym 8 odpowiedzi całkowitych (9%) i 20 odpowiedzi częściowych (23%), dodatkowo u 9 chorych (10%) obserwowano stabilizację

choroby [111]. Odpowiedzi na leczenie były trwałe i w chwili analizy utrzymywały się u 23 (82%) chorych. Długość trwania odpowiedzi wynosiła co najmniej 6 miesięcy w 92% przypadków. Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca (95% CI 1,4–6,9), a odsetek chorych wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach — 40%. Krzywa PFS osiągnęła plateau. Odsetek 6-miesięcznych OS wyniósł 69% (95% CI 58–78), a mediana OS 11,3 miesiąca (95% CI 7,5–14,0). Obiektywne odpowiedzi uzyskano u 20 z 58 chorych (34,5%) z pozytywną ekspresją PD-L1 i u 3 z 16 chorych (18,8%) PD-L1(–) oraz u 12 z 46 chorych (26,1%) MCPyV(+) i 11 z 31 (35,5%) MCPyV(–). Więcej odpowiedzi uzyskano u chorych, którzy wcześniej przebyli tylko jedną linię leczenia. W kolejnej analizie tego badania wykazano, że odsetek 12-miesięcznych OS wyniósł 26% (95% CI 17–36), natomiast mediana OS — 12,6 miesiąca (95% CI 7,5–17,1) [112, 113]. Leczenie awelumabem było generalnie dobrze tolerowane. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 62 (70%) z 88 chorych. U czterech chorych obserwowano pięć działań niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3. (5%): limfopenię u 2 chorych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 1 chorego, zwiększenie aktywności aminotransferaz u 1 chorego i zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi u 1 chorego. Nie obserwowano działań niepożądanych w 4. stopniu nasilenia ani zgonów związanych z leczeniem. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 5 chorych (6%): zapalenie jelit, reakcję związaną z wlewem leku, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie błony maziowej i zapalenie śródmiąższowe nerek (po 1 przypadku). Potencjalne działania niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym obejmowały niedoczynność tarczycy — u 3 chorych (3%), nadczynność tarczycy — u 2 chorych (2%), zapalenie płuc — u 1 chorego (1%) i cukrzycę typu 1 — u 1 chorego (1%). Dwóch chorych trwale zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych (2%). Zaktualizowane wyniki z medianą obserwacji 18 i 24 miesiące opublikowane w 2018 roku potwierdzają skuteczność awelumabu w tym wskazaniu. Na podstawie analizy danych uzyskanych od 88 chorych, których poddano obserwacji z medianą 29,2 miesiąca (24,8–38,1) stwierdzono, iż mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI 7,5–17,1), wskaźnik przeżyć 2-letnich wyniósł 36% (50% przeżyć po 1 roku i 39% po 1,5 roku). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (2,8–31,8 miesiąca; 95% CI 18,0–nie osiągnięto). Długotrwałe odpowiedzi na leczenie awelumabem warunkują stabilne wartości PFS w ocenie po 1 roku obserwacji (29%), po 1,5 roku (29%) i po 2 latach obserwacji (26%) [112, 113]. Odległe dane potwierdziły medianę OS 12,6 miesiąca, a odsetek

przeżyć po 42 miesiącach wyniósł 31% [114, 115]. W badaniu II fazy Javelin Merkel 200 oceniano również skuteczność awelumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na MCC z przerzutami (część B badania Javelin Merkel 200). Estymowane dane dotyczące przeżycia tych chorych, opublikowane w 2018 roku, wskazują na średnią przeżycia wynoszącą 49,9 miesiąca (6,3; 179,4) oraz wskaźniki przeżyć 1 i 5 lat odpowiednio 66% i 23% [116]. W 2019 roku opublikowano wyniki ponad 15-miesięcznej obserwacji chorych uczestniczących w części B tego badania (pierwsza linia leczenia). Łącznie awelumabem leczono 116 chorych, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,5 miesiąca (0,5–35,4) z medianą obserwacji 21,1 (14,9–36,6). Wskaźnik ORR wyniósł 39,7% (95% CI 30,7–49,2%). U 19 chorych obserwowano CR (16,4%), a u 27 (23,3%) PR. Mediana czasu trwania odpowiedzi w całej grupie chorych uczestniczących w badaniu wyniosła 18,2 miesiąca [117]. W opublikowanym w 2016 roku badaniu klinicznym II fazy wykazano aktywność przeciwciała anti-PD-1 pembrolizumabu w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB–IVC bez wcześniejszej terapii systemowej [118]. W badaniu tym 26 chorych otrzymało pembrolizumab (w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie) w pierwszej linii terapii przerzutowego MCC — odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56% (4 całkowite i 10 częściowych odpowiedzi), a progresja choroby wystąpiła jedynie u 2 z 14 odpowiadających na leczenie chorych, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 33 tygodnie. Podobnie jak w przypadku awelumabu, odpowiedzi na pembrolizumab występowały niezależnie od statusu MCPyV. Odsetek PFS po 6 miesiącach wyniósł 67%. Podobnie w badaniu z awelumabem obserwowano tendencję w kierunku większych odsetków odpowiedzi na leczenie w sytuacji mniejszej liczby wcześniejszych linii leczenia, co wskazuje, przy uwzględnieniu wyników badań z pembrolizumabem, że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii leczenia [119]. We wszystkich tych badaniach stwierdzono odpowiedzi u chorych MCPyV-dodatnich i -ujemnych oraz potwierdzono, że leczenie to można stosować również w wieku podeszłym, co jest charakterystyczne dla występowania MCC. Obecnie immunoterapia anti-PD-1/anti-PD-L1 zgodnie z zaleceniami polskimi i międzynarodowymi stanowi standard leczenia systemowego chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego MCC, a awelumab zarejestrowany w tym wskazaniu w Unii Europejskiej jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego.

Retifanlimab został zarejestrowany w Unii Europejskiej na podstawie wyników badania klinicznego II fazy POD1UM-201, w którym leczenie nim związane było z ORR wynoszącym 52% (95% CI 40–65) u chorych

nieleczonych wcześniej chemioterapią (CR — 18% i PR — 34%) [120]. Lek ten nie jest jednak refundowany w Polsce.

W przypadku choroby przerzutowej nadal w leczeniu chorych na MCC pozostaje propozycja udziału w badaniu klinicznym.

Leczenie miejscowych wznów i nawrotów w regionalnych węzłach chłonnych

Najczęstszą formą nawrotu choroby są miejscowe wznowy. Dotyczy to około 30% chorych leczonych chirurgicznie (pooperacyjna radioterapia zmniejsza ten odsetek do ok. 11%) [121]. Kontrola po leczeniu lokoregionalnym u chorych na MCC powinna obejmować pełne badanie przedmiotowe i badania obrazowe pod kątem przerzutów odległych i powinny być one prowadzone co 3–6 miesięcy (V, 2B).

Miejscowe wznowy mogą być leczone jak pierwotny MCC o odpowiednim stopniu klinicznego zaawansowania (I–III). Jeśli to możliwe, ogniska nowotworu powinny być wycięte z marginesem zdrowych tkanek, poddane uzupełniającej radioterapii, o ile nie była ona stosowana podczas leczenia ogniska pierwotnego. Nawrót choroby wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym należy również rozważyć uzupełniające leczenie systemowe, chociaż nie ma dowodów potwierdzających jego skuteczność [92].

Inne rzadkie raki skóry

Rak wywodzący się z gruczołów łojowych (*sebaceous carcinoma*)

Występuje głównie w 7. dekadzie życia, w okolicy oka, również jako składowa zespołu Muira-Torre'a. We wczesnym stadium nowotwór przypomina gradówkę lub stan zapalny powieki, co często powoduje opóźnienie rozpoznania [122]. Pierwotne ognisko nowotworu zazwyczaj jest leczone operacyjnie. Ze względu na 40-procentowe ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w niektórych ośrodkach wykonuje się biopsję węzłów wartowniczych z ewentualną następową uzupełniającą limfadenektomią [123, 124]. Brak skutecznych metod jego systemowego leczenia. U około 22% chorych dochodzi do zgonu na skutek uogólnienia procesu nowotworowego [125, 126]. Rola okołoperacyjnej i radykalnej radioterapii nie jest zdefiniowana, jednak z uwagi na dużą agresywność tego

nowotworu należy rozważyć napromienianie w każdym przypadku choroby o zaawansowaniu lokoregionalnym. Podsumowanie wskazań do radioterapii zamieszczono w tabeli 12.

Gruczolakorak apokrynowy (*apocrine adenocarcinoma*)

Rozwija się w skórze okolicy oka, pach, odbytu i narządów płciowych. Ognisko nowotworu powstaje często w sąsiedztwie choroby Pageta o lokalizacji poza piersią. Obserwowano przerzuty do węzłów chłonnych oraz tendencję do wznów, dlatego oprócz radykalnego chirurgicznego wycięcia z szerokim marginesem zalecana jest również biopsja węzła wartowniczego [126–128]. Rola okołoperacyjnej radioterapii nie jest określona.

Raki gruczołów potowych (*eccrine carcinoma*)

Mają postać zmian guzowatych o różnej dynamice wzrostu, powstają najczęściej w skórze głowy i kończyn górnych. Dotyczą zazwyczaj osób po 50. roku życia. Wyróżnia się kilka podtypów, które różnią się częstością występowania i agresywnością przebiegu klinicznego (MAC — *microcystic adnexal carcinoma*; *eccrine porocarcinoma*; *hidradenocarcinoma*; *spiradenocarcinoma*; *eccrine mucinous carcinoma*; *malignant eccrine spiradenoma*; *malignant mixed tumor*; *malignant cylindroma*; *syringoid carcinoma*) [129, 130]. Najczęściej występujący podtyp, MAC, wymaga szerokiego, radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego (III, 2A) lub przeprowadzenia procedury MMS, ze względu na tendencję do agresywnego miejscowego wzrostu i częstych nawrotów [131]. W leczeniu zmian nieoperacyjnych stosowano radioterapię. W pozostałych podtypach raków gruczołów potowych rozsiew choroby nowotworowej do węzłów chłonnych i narządów odległych obserwowano w około 60% przypadków. Nieliczne doniesienia z piśmiennictwa wskazują na niewielką efektywność leczenia systemowego cytostatykami [132].

Raki wywodzące się z mieszka włosowego

Raki tego typu to: *trichilemmal carcinoma*, *trichoblastic carcinoma*, *malignant proliferating trichilemmal cyst*, *pilomatrix carcinoma* [133]. Podstawą leczenia jest chirurgia (III, 2A). Ze względu na rzadkość występowania nie ma istotnych danych na temat skuteczności leczenia systemowego.

Tabela 12. Zasady radioterapii raka wywodzącego się z gruczołów łojowych

Zasady radioterapii w raku wywodzącym się z gruczołów łojowych			
Ogólne zasady	Radioterapia jako leczenie wyłączone	Radioterapia pooperacyjna	Nawroty miejscowe po leczeniu pierwszej linii
Biorąc pod uwagę ograniczone dowody dotyczące schematu frakcjonowania, zaleca się konsultację z onkologiem-radioterapeutą specjalizującym się w leczeniu raków wywodzących się z gruczołów łojowych	Radioterapia jako leczenie wyłączone jest zarezerwowana dla chorych, u których operacja jest niemożliwa oraz do leczenia paliatywnego (III, 2B)	W przypadku raka wywodzącego się z gruczołów łojowych zlokalizowanego poza okolicą oczodołu, radioterapia może być rozważana w przypadku naciekania przestrzeni okołonерwowych lub dodatknych marginesów pooperacyjnych (III, 2B)	Po ponownej resekcji nawrotu miejscowego można rozważyć radioterapię uzupełniającą (adjuwantową) (III, 2B)
Jeżeli podjęta zostaje decyzja o radioterapii, należy pamiętać, że dłuższe konwencjonalne frakcjonowane schematy leczenia wiążą się z lepszym efektem kosmetycznym i powinny być brane pod uwagę, zwłaszcza w przypadku napromieniania obszarów o słabym ukrwieniu	W przypadku raka wywodzącego się z gruczołów łojowych zlokalizowanego poza okolicą oczodołu można rozważyć dawkę całkowitą 50–70 Gy we frakcjach po 2 Gy i z marginesem zdrowych tkanek wynoszącym 2 cm (III, 2B)	W przypadku raka wywodzącego się z gruczołów łojowych zlokalizowanego w okolicy oczodołowej, jeśli doszło do naciekania przestrzeni okołonерwowych, można rozważyć dawkę całkowitą 50–60 Gy we frakcjach po 2 Gy, z marginesem zdrowych tkanek dostosowanym do sąsiednich struktur anatomicznych (III, 2B)	
Przeciwwskazaniami do radioterapii są: wcześniejsze napromienianie danego obszaru oraz genetyczne predyspozycje do nowotworów skóry (np. <i>xeroderma pigmentosum</i>). Radioterapię należy stosować ostrożnie u chorych z chorobami tkanki łącznej	W przypadku raka wywodzącego się z gruczołów łojowych zlokalizowanego w okolicy oczodołowej można rozważyć dawkę całkowitą 56–70 Gy podawaną we frakcjach po 2 Gy. Margines tkanek zdrowych ustalany jest na podstawie sąsiednich struktur anatomicznych. Może wystąpić znaczna toksyczność oczna, zwłaszcza w przypadku górnej powieki i przy wysokich dawkach całkowitych (III, 2B)	Regionalne węzły chłonne: U chorych z rakiem wywodzącym się z gruczołów łojowych zlokalizowanym w okolicy oczodołowej i dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego można zastosować radioterapię w obrębie szyjnego spływu chłonnego zamiast pełnej limfadenektomii (III, 2B). U chorych z klinicznymi objawami przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych można rozważyć radioterapię szyjnego spływu chłonnego po terapeutycznej limfadenektomii (III, 2B)	

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Brak.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

P.R.: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze od firm: Novartis, Bristol Myers

Squibb, MSD, Pierre Fabre Médicament, Merck, Sanofi, Medison Pharma, Genesis Pharma, Blueprint Medicines. M.D.-Ś.: zatrudnienie i udziały dotyczące własności firm: Incyte Biosciences International Sarl; doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firm: Medison, Merck, Sanofi. G.K.-W.: właściciel firm: All4Skin Ośrodek Diagnostyki i Leczenia Chorób Skóry; recenzent wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia raków skóry.

H.K.-P.: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firm: MSD, Bristol Myers Squibb;

uczestniczyła w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka jako badacz.

A.L.: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firm: NCN; współautor wytycznych PTD.

J.M.: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firm: Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Pierre Fabre Médicament; udział w licznych badaniach klinicznych dotyczących czerniaka.

J.N.: współautor wytycznych PTO.

M.Słowińska: honoraria za wykłady, badania kliniczne, projekty badawcze firm: Almirall, Bristol Myers Squibb, Merck, Eli Lilly, Sanofi, Incyte, Amgen, MSD, Novartis, Astellas, Takeda, ABM.

M.Spalek: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firm: Fundacja im. J. hr. Potockiego, NCBiR LIDER, Merck.

A.S.-C.: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firm: NADINA, Biotech, Ayala, Roche, MSD; udział w opracowywaniu wytycznych dotyczących czerniaków PTOK.

W.M.W.: doradztwo, honoraria, granty, badania kliniczne, projekty badawcze firmy Medicover; udział w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka; udział w opracowywaniu zaleceń dotyczących raków skóry w ramach PTO.

Żadna z tych aktywności nie miała wpływu na treść wytycznych.

K.D., A.J., D.K., L.K., A.M., D.M., D.N., W.O., L.R., T.Ś., H.T.-K., M.Zdziniecki, M.Ziętek: deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer, 3.2024. www.nccn.org.
2. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 2014; 24(3): 312–329, doi: [10.1684/ejd.2014.2271](https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2271), indexed in Pubmed: [24723647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723647/).
3. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. French Dermatology Recommendations Association (aRED). Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25 Suppl 5: 1–51, doi: [10.1111/j.1468-3083.2011.04296.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04296.x), indexed in Pubmed: [22070399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070399/).
4. Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2): CD003412, doi: [10.1002/14651858.CD003412](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003412), indexed in Pubmed: [12804465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804465/).
5. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, et al. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(6): CD007281, doi: [10.1002/14651858.CD007281.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007281.pub2), indexed in Pubmed: [23794286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794286/).
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer 2.2024. www.nccn.org.
7. Marghoob AM, Malvey J, Braun RP. Atlas of dermoscopy. Second edition. Informa healthcare 2012.
8. Argenziano G, Zalaudek I, Giacomel J. Preface. *Dermoscopy*. *Dermatol Clin*. 2013; 31(4): xiii–xiv, doi: [10.1016/j.det.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.det.2013.07.002), indexed in Pubmed: [24075555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075555/).
9. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, et al. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(22): 389–395, doi: [10.3238/arztebl.2014.0389](https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389), indexed in Pubmed: [24980564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980564/).
10. Rutkowski P, Owczarek W, Nejcz D, et al. Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16(4): 143–162, doi: [10.5603/ocp.2020.0018](https://doi.org/10.5603/ocp.2020.0018).
11. Bologni JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Elsevier Saunders 2012.
12. Nawrocka A, Owczarek W. Zasady diagnostyki u pacjentów z nowotworem skóry. *Chirurgia Po Dyplomie*. 2014.
13. Rutkowski P, Owczarek W. *Dermatochirurgia*. Via Medica, Gdańsk 2018.
14. 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/> (12.07.2024).
15. Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, et al. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society. *Dermatology Review*. 2019; 106(2): 107–126, doi: [10.5114/dr.2019.85572](https://doi.org/10.5114/dr.2019.85572).
16. Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, et al. Squamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review*. 2019; 106(2): 127–149, doi: [10.5114/dr.2019.85573](https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573).
17. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. International League of Dermatological Societies, European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(11): 2069–2079, doi: [10.1111/jdv.13180](https://doi.org/10.1111/jdv.13180), indexed in Pubmed: [26370093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370093/).
18. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 Suppl 2: 5–7, doi: [10.1111/jdv.14151](https://doi.org/10.1111/jdv.14151), indexed in Pubmed: [28263020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263020/).
19. Garrett GL, Yuan JT, Shin TM, et al. Transplant Skin Cancer Network (TSCN). Validity of skin cancer malignancy reporting to the Organ Procurement Transplant Network: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(2): 264–269, doi: [10.1016/j.jaad.2017.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.003), indexed in Pubmed: [29031659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031659/).
20. Choudhury K, Volkmer B, Greinert R, et al. Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol*. 2012; 167 Suppl 2: 94–98, doi: [10.1111/j.1365-2133.2012.11091.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11091.x), indexed in Pubmed: [22881593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22881593/).
21. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019; 118: 10–34, doi: [10.1016/j.ejca.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003), indexed in Pubmed: [31288208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288208/).
22. Patel G, Armstrong AW, Eisen DB. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(12): 1281–1288, doi: [10.1001/jamadermatol.2014.1253](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1253), indexed in Pubmed: [25162181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162181/).
23. Owczarek W, Rutkowski P, Słowińska M, et al. Recommendations on the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma prepared by the Oncology Department of the Polish Dermatology Society and the Melanoma Academy Department of the Polish Society of Oncological Surgery. *Oncol Clin Pract*. 2015; 11(5): 246–255.
24. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(12): CD004415, doi: [10.1002/14651858.CD004415.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004415.pub2), indexed in Pubmed: [23235610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235610/).
25. McGillis ST, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. *Semin Cutan Med Surg*. 2004; 23(3): 174–183, doi: [10.1016/j.sder.2004.06.005](https://doi.org/10.1016/j.sder.2004.06.005), indexed in Pubmed: [15584683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15584683/).
26. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989; 15(4): 424–431, doi: [10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x), indexed in Pubmed: [2925988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2925988/).
27. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26(6): 976–990, doi: [10.1016/0190-9622\(92\)70144-5](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70144-5), indexed in Pubmed: [1607418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1607418/).
28. Hansen EK, Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 2nd ed. Springer, New York 2010.

29. Hernández-Machin B, Borrego L, Gil-García M, et al. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol*. 2007; 46(5): 453–459, doi: [10.1111/j.1365-4632.2006.03108.x](#), indexed in Pubmed: [17472670](#).
30. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989; 15(3): 315–328, doi: [10.1111/j.1524-4725.1989.tb03166.x](#), indexed in Pubmed: [2646336](#).
31. Petit JY, Avril MF, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1997; 76(1): 100–106, doi: [10.1038/bjc.1997.343](#), indexed in Pubmed: [9218740](#).
32. Garbutcheon-Singh KB, Veness MJ. The role of radiotherapy in the management of non-melanoma skin cancer. *Australas J Dermatol*. 2019; 60(4): 265–272, doi: [10.1111/ajd.13025](#), indexed in Pubmed: [30931531](#).
33. Fort M, Guet S, Colson-Durand L, et al. Role of radiation therapy in non-melanoma cancers, lymphomas and sarcomas of the skin: Systematic review and best practice in 2016. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 200–213, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.01.001](#), indexed in Pubmed: [26839172](#).
34. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(24): 1848–1853, doi: [10.1093/jnci/88.24.1848](#), indexed in Pubmed: [8961975](#).
35. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000; 136(8): 1007–1011, doi: [10.1001/archderm.136.8.1007](#), indexed in Pubmed: [10926736](#).
36. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 3733–3741, doi: [10.1200/JCO.2005.06.237](#), indexed in Pubmed: [15923570](#).
37. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020; 10(1): 8–20, doi: [10.1016/j.prro.2019.10.014](#), indexed in Pubmed: [31831330](#).
38. Spalek M. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9: 473–482, doi: [10.2147/CCID.S94320](#), indexed in Pubmed: [28003769](#).
39. Miszczyk M, Suleja A, Sobel S, et al. Salvage re-irradiation in non-melanoma skin cancers: A multicenter analysis. *Radiother Oncol*. 2023; 189: 109945, doi: [10.1016/j.radonc.2023.109945](#), indexed in Pubmed: [37806558](#).
40. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2171–2179, doi: [10.1056/NEJMoa1113713](#), indexed in Pubmed: [22670903](#).
41. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al. ERIVANCE BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 332, doi: [10.1186/s12885-017-3286-5](#), indexed in Pubmed: [28511673](#).
42. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017; 86: 334–348, doi: [10.1016/j.ejca.2017.08.022](#), indexed in Pubmed: [29073584](#).
43. Słowińska M, Dudzisz-Śledź M, Sobczuk P, et al. Analysis of efficacy and safety of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma - real world multicenter cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(8): 1219–1228, doi: [10.1111/jdv.18070](#), indexed in Pubmed: [35279879](#).
44. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2180–2188, doi: [10.1056/NEJMoa1113538](#), indexed in Pubmed: [22670904](#).
45. Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, et al. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(4): 743–756, doi: [10.1185/03007995.2015.1018988](#), indexed in Pubmed: [25690490](#).
46. Peris K, Licitra L, Ascierto PA, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future Oncol*. 2015; 11(4): 703–712, doi: [10.2217/fon.14.281](#), indexed in Pubmed: [25686123](#).
47. Proctor AE, Thompson LA, O'Bryant CL. Vismodegib: an inhibitor of the Hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(1): 99–106, doi: [10.1177/1060028013506696](#), indexed in Pubmed: [24259609](#).
48. Dreno B, Basset-Séguin N, Caro I, et al. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist*. 2014; 19(8): 790–796, doi: [10.1634/theoncologist.2014-0003](#), indexed in Pubmed: [25001266](#).
49. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(3): 372–381, doi: [10.1111/jdv.14542](#), indexed in Pubmed: [28846163](#).
50. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(4): 341–351, doi: [10.1056/NEJMoa1805131](#), indexed in Pubmed: [29863979](#).
51. Migden MR, Khushalani NI, Chang AL, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 294–305, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](#), indexed in Pubmed: [31952975](#).
52. Migden MR, Khushalani NI, Chang AL, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 294–305, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](#), indexed in Pubmed: [31952975](#).
53. Rischin D, Khushalani N, Schmults C, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 10018–10018, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10018](#).
54. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 848–857, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](#), indexed in Pubmed: [34000246](#).
55. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017; 5: 23, doi: [10.1186/s40425-017-0228-3](#), indexed in Pubmed: [28344809](#).
56. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genom Med*. 2016; 1: 16037–16037, doi: [10.1038/npg-genomed.2016.37](#), indexed in Pubmed: [27942391](#).
57. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(4): 299–303, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.5118](#), indexed in Pubmed: [28259107](#).
58. Ran X, Yang K. Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 2007–2014, doi: [10.2147/DDDT.S140687](#), indexed in Pubmed: [28721019](#).
59. Nagasaka M, Zaki M, Kim H, et al. PD1/PD-L1 inhibition as a potential radiosensitizer in head and neck squamous cell carcinoma: a case report. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 83, doi: [10.1186/s40425-016-0187-0](#), indexed in Pubmed: [27895920](#).
60. Tran DC, Colevas AD, Chang AL. Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(1): 92–94, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.3884](#), indexed in Pubmed: [27784038](#).
61. Ran X, Yang K. Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 2007–2014, doi: [10.2147/DDDT.S140687](#), indexed in Pubmed: [28721019](#).
62. Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 84–87, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.026](#), indexed in Pubmed: [28365530](#).
63. Arits AH, Mosterd K, Essers BAB, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(7): 647–654, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70143-8](#), indexed in Pubmed: [23683751](#).
64. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(12): 2225–2238, doi: [10.1111/jdv.16017](#), indexed in Pubmed: [31779042](#).
65. Cohen DK, Lee PK. Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancers. *Cancers (Basel)*. 2016; 8(10), doi: [10.3390/cancers8100090](#), indexed in Pubmed: [27782043](#).
66. Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic

- therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 2012; 166(6): 1342–1348, doi: [10.1111/j.1365-2133.2012.10878.x](#), indexed in Pubmed: [23209486](#).
67. Zou Y, Zhao Y, Yu J, et al. Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2016; 15(4): 374–382, doi: [10.1111/jocd.12236](#), indexed in Pubmed: [27363535](#).
 68. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4): 765–772, doi: [10.1111/j.1365-2133.2005.06484.x](#), indexed in Pubmed: [15840111](#).
 69. Basset-Seguín N, Bissonnette R, Girard C, et al. Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolaevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(5): 626–632, doi: [10.1111/jdv.12150](#), indexed in Pubmed: [23581795](#).
 70. Cabete J, Rafael M, Cravo M, et al. Long-term recurrence of non-melanoma skin cancer after topical methylaminolaevulinate photodynamic therapy in a dermatology-oncology department. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(6): 846–850, doi: [10.1590/abd1806-4841.20154080](#), indexed in Pubmed: [26734866](#).
 71. Morton CA, Horn M, Leman J, et al. A randomized, placebo-controlled, European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluorouracil in subjects with Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 729–735.
 72. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007; 156(5): 793–801, doi: [10.1111/j.1365-2133.2007.07833.x](#), indexed in Pubmed: [17419691](#).
 73. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleita B, et al. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(7): 868–874, doi: [10.1111/j.1468-3083.2011.04175.x](#), indexed in Pubmed: [21740466](#).
 74. Cavicchini S, Serini SM, Fiorani R, et al. Long-term follow-up of methyl aminolaevulinate (MAL)-PDT in difficult-to-treat cutaneous Bowen's disease. *Int J Dermatol.* 2011; 50(8): 1002–1005, doi: [10.1111/j.1365-4632.2011.04962.x](#), indexed in Pubmed: [21781078](#).
 75. López N, Meyer-Gonzalez T, Herrera-Acosta E, et al. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat.* 2012; 23(6): 428–430, doi: [10.3109/09546634.2011.590789](#), indexed in Pubmed: [21787214](#).
 76. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972; 105(1): 107–110, indexed in Pubmed: [5009611](#).
 77. Wolf-Peeters CDe, Marien K, Mebis J, et al. A cutaneous apudoma or merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer.* 1980; 46(8): 1810–1816, doi: [10.1002/1097-0142\(19801015\)46:8<1810::aid-cnrc2820460819>3.0.co;2-7](#).
 78. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(5): 832–841, doi: [10.1016/s0190-9622\(03\)02108-x](#), indexed in Pubmed: [14576661](#).
 79. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *Eur J Cancer.* 2011; 47(4): 579–585, doi: [10.1016/j.ejca.2010.11.002](#), indexed in Pubmed: [21144740](#).
 80. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010; 37(1): 20–27, doi: [10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x](#), indexed in Pubmed: [19638070](#).
 81. Sadeghinia A, Ghanadan A, Ehsani A, et al. Can dermoscopy open a new way to diagnosing Merkel cell carcinoma? *Int J Dermatol.* 2019; 58(3): e68–e71, doi: [10.1111/jid.14386](#), indexed in Pubmed: [30675720](#).
 82. Michalak-Stoma A, Małkińska K, Krasowska D. Usefulness of Dermoscopy to Provide Accurate Assessment of Skin Cancers. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2021; 14: 733–746, doi: [10.2147/CCID.S305924](#), indexed in Pubmed: [34234499](#).
 83. Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, et al. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology.* 2012; 224(2): 140–144, doi: [10.1159/000337411](#), indexed in Pubmed: [22487601](#).
 84. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(2): 153–158, indexed in Pubmed: [10067813](#).
 85. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 1998; 339(17): 1247–1248, doi: [10.1056/NEJM199810223391715](#), indexed in Pubmed: [9786759](#).
 86. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002; 359(9305): 497–498, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)07668-7](#), indexed in Pubmed: [11853800](#).
 87. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation.* 1999; 68(11): 1717–1721, doi: [10.1097/00007890-199912150-00015](#), indexed in Pubmed: [10609948](#).
 88. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10): 3231–3235, doi: [10.1093/ndt/gfp334](#), indexed in Pubmed: [19586970](#).
 89. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008; 319(5866): 1096–1100, doi: [10.1126/science.1152586](#), indexed in Pubmed: [18202256](#).
 90. Kassem A, Schöpflin A, Diaz C, et al. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res.* 2008; 68(13): 5009–5013, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-0949](#), indexed in Pubmed: [18593898](#).
 91. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(3): 375–381, doi: [10.1016/j.jaad.2007.11.020](#), indexed in Pubmed: [18280333](#).
 92. Merkel Cell Carcinoma. NCCN Guidelines. Version 1. 2024.
 93. Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of merkel cell carcinoma in correlation to merkel cell polyomavirus status. *J Skin Cancer.* 2012; 2012: 983421, doi: [10.1155/2012/983421](#), indexed in Pubmed: [22649735](#).
 94. Szumera-Cieckiewicz A, Massi D, Cassisa A, et al. SATB2, CKA1/AE3, and synaptophysin as a sensitive immunohistochemical panel for the detection of lymph node metastases of Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch.* 2024; 484(4): 629–636, doi: [10.1007/s00428-023-03691-7](#), indexed in Pubmed: [38066198](#).
 95. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg.* 1999; 229(1): 97–105, doi: [10.1097/0000658-199901000-00013](#), indexed in Pubmed: [9923806](#).
 96. Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson T, et al. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition.* Springer 2017.
 97. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(11): 3564–3571, doi: [10.1245/s10434-016-5266-4](#), indexed in Pubmed: [27198511](#).
 98. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open.* 2024; 9(5): 102977, doi: [10.1016/j.esmoop.2024.102977](#), indexed in Pubmed: [38796285](#).
 99. Oram CW, Bartus CL, Purcell SM. Merkel cell carcinoma: a review. *Cutis.* 2016; 97(4): 290–295, indexed in Pubmed: [27163912](#).
 100. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015; 51(16): 2396–2403, doi: [10.1016/j.ejca.2015.06.131](#), indexed in Pubmed: [26257075](#).
 101. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006; 142(6): 685–690, doi: [10.1001/archderm.142.6.685](#), indexed in Pubmed: [16785370](#).
 102. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2300–2309, doi: [10.1200/JCO.2005.02.329](#), indexed in Pubmed: [15800320](#).
 103. Strom T, Carr M, Zager JS, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(11): 3572–3578, doi: [10.1245/s10434-016-5293-1](#), indexed in Pubmed: [27251134](#).
 104. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019; 134: 211–219, doi: [10.1016/j.radonc.2019.02.015](#), indexed in Pubmed: [31005218](#).
 105. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(9), doi: [10.1093/jnci/djw042](#), indexed in Pubmed: [27245173](#).
 106. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1): 166–169, doi: [10.1016/j.jaad.2007.03.011](#), indexed in Pubmed: [17482714](#).

107. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study--TROG 96.07. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4371–4376, doi: [10.1200/JCO.2003.03.154](#), indexed in Pubmed: [14645427](#).
108. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(1): 114–119, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.04.042](#), indexed in Pubmed: [16125873](#).
109. Topalian S, Bhatia S, Kuchchadkar R, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): 9505–9505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9505](#).
110. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017; 71: 53–69, doi: [10.1016/j.ejca.2016.10.022](#), indexed in Pubmed: [27984768](#).
111. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](#), indexed in Pubmed: [27592805](#).
112. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): 9507–9507, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9507](#).
113. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 7, doi: [10.1186/s40425-017-0310-x](#), indexed in Pubmed: [29347993](#).
114. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000674](#), indexed in Pubmed: [32414862](#).
115. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after > 5 years of follow-up. *ESMO Open*. 2021; 6(6): 100290, doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100290](#), indexed in Pubmed: [34715570](#).
116. Bullement A, D'Angelo S, Amin A, et al. Predicting overall survival in patients (pts) with treatment-naïve metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): e21620–e21620, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21620](#).
117. D'Angelo SP, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after ≥15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. *SITC*. 2019; P362.
118. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542–2552, doi: [10.1056/NEJMoa1603702](#), indexed in Pubmed: [27093265](#).
119. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019; 37(9): 693–702, doi: [10.1200/JCO.18.01896](#), indexed in Pubmed: [30726175](#).
120. Grignani G, Rutkowski P, Lebbe C, et al. 545 A phase 2 study of retifanlimab in patients with advanced or metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (POD1UM-201). Regular and Young Investigator Award Abstracts. 2021: A574–A575, doi: [10.1136/jitc-2021-sitc2021.545](#).
121. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(3): 204–208, doi: [10.1007/s10434-001-0204-4](#), indexed in Pubmed: [11314935](#).
122. Nelson BR, Hamlet KR, Gillard M, et al. Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33(1): 1–15; quiz 16, doi: [10.1016/0190-9622\(95\)90001-2](#), indexed in Pubmed: [7601925](#).
123. Nijhawan N, Ross MI, Diba R, et al. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004; 20(4): 291–295, doi: [10.1097/01.iop.0000131733.36054.36](#), indexed in Pubmed: [15266143](#).
124. Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol*. 2005; 50(2): 103–122, doi: [10.1016/j.survophthal.2004.12.008](#), indexed in Pubmed: [15749305](#).
125. Song A, Carter KD, Syed NA, et al. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2008; 24(3): 194–200, doi: [10.1097/IOP.0b013e31816d925f](#), indexed in Pubmed: [18520834](#).
126. Paties C, Taccagni G, Papotti M, et al. Apocrine carcinoma of the skin. A clinicopathologic, Immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer*. 1993; 71(2): 375–381, doi: [10.1002/1097-0142\(19930115\)71:2<375::aid-cnrcr2820710218>3.0.co;2-4](#).
127. Mehta NJ, Torno R, Sorra T. Extramammary Paget's disease. *South Med J*. 2000; 93(7): 713–715, indexed in Pubmed: [10923963](#).
128. Pucevich B, Catinchi-Jaime S, Ho J, et al. Invasive primary ductal apocrine adenocarcinoma of axilla: A case report with immunohistochemical profiling and a review of literature. *Dermatol Online J*. 2008; 14(6), doi: [10.5070/d33zc2p6qn](#).
129. Chiller K, Passaro D, Scheuller M, et al. Microcystic adnexal carcinoma: forty-eight cases, their treatment, and their outcome. *Arch Dermatol*. 2000; 136(11): 1355–1359, doi: [10.1001/archderm.136.11.1355](#), indexed in Pubmed: [11074698](#).
130. Plachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, et al. Current Diagnosis and Treatment Options for Cutaneous Adnexal Neoplasms with Apocrine and Eccrine Differentiation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(10), doi: [10.3390/ijms22105077](#), indexed in Pubmed: [34064849](#).
131. Mehregan A. Eccrine Adenocarcinoma. *Archives of Dermatology*. 1983; 119(2): 104, doi: [10.1001/archderm.1983.01650260012008](#).
132. Yeung KY, Stinson J. Mucinous (adenocystic) carcinoma of sweat glands with widespread metastasis: Case report with ultrastructural study. *Cancer*. 1977; 39(6): 2556–2562, doi: [10.1002/1097-0142\(197706\)39:6<2556::aid-cnrcr2820390637>3.0.co;2-d](#).
133. Plachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, et al. Current Diagnosis and Treatment Options for Cutaneous Adnexal Neoplasms with Follicular Differentiation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9), doi: [10.3390/ijms22094759](#), indexed in Pubmed: [33946233](#).

Tomasz Marjański¹, **Jacek Fijuth^{2, 3}**, **Dariusz Kowalski⁴**, **Maciej Krzakowski⁴**,
Jarosław Kuźdzał⁵, **Renata Langfort⁶**, **Tadeusz Orłowski⁷**, **Cezary Piwkowski^{8, 9}**,
Rodryg Ramlau¹⁰, **Witold Rzyman¹**, **Łukasz Szyłberg^{11, 12}**

¹Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Zakład Teleradioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

⁴Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁵Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁶Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁷Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁸Klinika Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁹Oddział Torakochirurgii, Wojewódzkie Centrum Pneumonologii i Torakochirurgii w Poznaniu

¹⁰Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹¹Zakład Patologii Nowotworów i Patomorfologii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

¹²Katedra Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Zalecenia ekspertów dotyczące radykalności resekcji w niedrobnokomórkowym raku płuca

Expert recommendations on the extent of resection in non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Tomasz Marjański
Katedra i Klinika Chirurgii
Klatki Piersiowej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Mariana Smoluchowskiego 17,
80-214 Gdańsk
e-mail: marjanski@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Całkowita resekcja nowotworu z marginesem zdrowych tkanek jest kluczowa w chirurgii onkologicznej, zapewniając największe korzyści kliniczne. Leczenie chorych na wczesnego raka płuca wymaga wielospecjalistycznego podejścia. Nowe dowody naukowe pozwalają na indywidualne dostosowanie resekcji, leczenia systemowego i radioterapii, co poprawia wyniki leczenia w grupach chorych, dla których chirurgia nie była wcześniej rozważana. Wykładowiki radykalnej resekcji (R0) według 9. klasyfikacji TNM obejmują:

- marginesy wolne od nacieków nowotworowych;
 - usunięcie co najmniej 6 węzłów chłonnych/stacji (w tym węzłów rozwidlenia tchawicy i dwóch innych stacji śródpiersia oraz węzłów wnęki i wewnątrzplucnych);
 - nieobecność przekraczania torebek w zmienionych przerzutowo węzłach chłonnych śródpiersia i wnęki.
- Badanie patomorfologiczne powinno obejmować wszystkie struktury stanowiące margines operacyjny. W przypadku zmian usuniętych z mięszem płuca ważna jest ocena brzegów odcięcia oskrzeli, naczyń i mięszu. Każdy dodatkowy fragment tkanki, mogący stanowić margines, powinien być oznaczony przez chirurga dla identyfikacji przez patomorfologa. Określenie radykalności wymaga współpracy chirurga i patomorfologa. Oznaczenie marginesów chirurgicznych oraz opis stacji i liczby pobranych węzłów są kluczowe dla oceny materiału. Ze względu na specyfikę limfadenektomii, która może utrudniać ocenę mikroskopową, istotna jest współpraca wielospecjalistyczna. Analiza przypadków budzących wątpliwości w ocenie radykalności powinna pozwolić na wybór najlepszego dalszego leczenia chorych.

Słowa kluczowe: rak płuca, leczenie chirurgiczne, limfadenektomia, radykalność, leczenie operacyjne, leczenie uzupełniające

ABSTRACT

Complete tumor resection with clear margins of healthy tissue is crucial in oncological surgery, providing the greatest clinical benefit. The treatment of patients with early-stage lung cancer requires a multidisciplinary approach. New scientific evidence allows for the individualized adaptation of resection, systemic therapy, and radiotherapy, improving outcomes in patient groups for whom surgery was not previously considered. Indicators of radical resection (R0), according to the 9th TNM classification, include:

- tumor-free resection margins;
- removal of at least six lymph nodes/stations (including the subcarinal lymph nodes and two other mediastinal stations, as well as hilar and intrapulmonary lymph nodes);

— the absence of extracapsular extension in metastatic mediastinal and hilar lymph nodes.

Pathological examination should include all structures constituting the surgical margin. In the case of resections involving lung parenchyma, it is essential to assess the bronchial, vascular, and parenchymal resection margins. Any additional tissue fragments that may constitute margins should be labeled by the surgeon for identification by the pathologist. Determining the radicality of the resection requires close collaboration between the surgeon and the pathologist. The documentation of surgical margins and the description of the stations and number of lymph nodes retrieved are critical for specimen evaluation. Given the specifics of lymphadenectomy, which can complicate microscopic assessment, multidisciplinary cooperation is essential. The analysis of cases raising doubts about the radicality of resection should guide the choice of the best subsequent treatment for patients.

Keywords: lung cancer, surgical treatment, lymphadenectomy, radicality, surgical resection, adjuvant treatment

Onkol Prakt Klin Edu 2025; 11, 6: 448–463

Niniejsze wytyczne zawierają 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. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. *Jakość naukowych dowodów*

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

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

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

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

2. *Kategorie rekomendacji*

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

Wprowadzenie

Całkowita resekcja nowotworu wraz z marginesem zdrowych tkanek stanowi fundament chirurgii onkologicznej, umożliwiając osiągnięcie największych korzyści klinicznych. Dyskusja nad określeniem definicji radykalności resekcji toczy się na forum Międzynarodowego Stowarzyszenia do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*). Cecha R, będąca wyrazem radykalności resekcji, jest jednym z kilku niezależnych czynników prognostycznych [1]. Rozbieżności w ocenie tej cechy — wynikające z nieujednoliconych kryteriów publikowanych badań klinicznych oraz wątpliwości, które pojawiają się po ocenie retrospektywnej usuniętego materiału (w szczególności w odniesieniu do naciekania i przekraczania torebki węzła chłonnego przez nowotwór) — budzą istotne kontrowersje [2]. Patomorfolog ocenia radykalność

zabiegu chirurgicznego u chorych na raka płuca wspólnie z chirurgiem klatki piersiowej i radiologiem.

Leczenie chorych na raka płuca we wczesnych stopniach zaawansowania wymaga obecnie wielospecjalistycznego podejścia. Nowe dowody naukowe pozwalają na indywidualne dostosowanie rodzaju resekcji oraz leczenia systemowego i radioterapii w sposób, który umożliwia istotną poprawę wyników leczenia wśród określonych grup chorych, u których leczenie chirurgiczne nie było dotąd rozważane. Badania kliniczne prowadzące do rozszerzenia rejestracji immunoterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie stosują włączenia kryteria oparte na różnych systemach *Tumor–Node–Metastasis* (TNM), co utrudnia uniwersalną adaptację wyników [3–6]. Kryteria radykalności, które wynikają z protokołów badań, określane są w sposób niespójny, a niekiedy niejednoznaczny [7]. Podejmowanie decyzji

klinicznych powinno być oparte w tej sytuacji na ostatniej opublikowanej, 9. aktualizacji klasyfikacji TNM raka płuca [8], w której zawarte są zalecenia dotyczące kryteriów radykalności resekcji w raku płuca, różniące się istotnie w aspekcie doszczętności limfadenektomii w porównaniu z wcześniej obowiązującymi wytycznymi [9]. Pomimo jasnego określenia aktualizacji kryteriów radykalnej resekcji w raku płuca [9], ich akceptacja i wdrożenie do codziennej praktyki klinicznej są niskie [10].

Kryteria radykalności resekcji raka płuca — ocena patomorfologiczna

Aktualne wytyczne [9] korespondują z innymi publikowanymi dokumentami, proponującymi definicję radykalności resekcji w leczeniu chorych na raka płuca i stanowią istotny wkład w ocenę rokowania. Klasyfikacja stopnia radykalności resekcji (cecha R — *residual tumor*) stanowiła uzupełnienie systemu oceny zaawansowania nowotworu (TNM) już w pierwszej edycji klasyfikacji wydanej przez Amerykański Komitet Wspólny ds. Raka (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). W następnych latach — w oparciu o wyniki analiz bardzo dużej bazy danych chorych na raka płuca, opracowanych w ramach międzynarodowego projektu przeprowadzonego przez IASLC — dokonano aktualizacji oceny radykalności, której celem była możliwość precyzyjniejszego określenia doszczętności zabiegu [11]. Zaproponowana definicja radykalnej resekcji (*complete resection*) objęła 4 istotne cechy:

- brzegi odcięcia (marginesy chirurgiczne) oceniane badaniem mikroskopowym nie wykazują nacieku nowotworowego;
- wykonana limfadenektomia obejmuje wymaganą liczbę węzłów chłonnych;
- nie stwierdza się przekraczania torebki węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki przez naciek nowotworowy;
- w węźle chłonnym najwyższej usuniętej grupy nie stwierdza się przerzutów raka [12, 13].

Kwalifikacja naciekania torebki węzłów chłonnych, prowadzącego do stwierdzenia cechy R1, dotyczy węzłów chłonnych śródpiersia i węzłów chłonnych wnęki (grupa 10), natomiast nie dotyczy węzłów wewnętrznych (międzypłatowych, płatowych, segmentarnych i subsegmentarnych). Począwszy od 7. edycji systemu TNM, klasyfikacja radykalności chirurgicznej dla raka płuca — oprócz cech RX, R0, R1 i R2 — zawiera także cechę R(un) (*uncertain*), która oznacza nieobecność makroskopowych i mikroskopowych zmian

Tabela 1. Ocena radykalności zabiegu chirurgicznego (cecha R) według Międzynarodowego Stowarzyszenia do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*) z 2009 roku [14]

Cecha R	Definicja
RX	Nie można ocenić występowania utkania nowotworu
R0	Nie stwierdza się zachowanego utkania nowotworowego
R1	Badaniem mikroskopowym stwierdza się zachowane utkanie nowotworowe
R2	Badaniem makroskopowym stwierdza się utkanie nowotworowe
R(un)	Radykalność zabiegu jest niepewna

nowotworowych, przy jednoczesnym niespełnieniu patomorfologicznych kryteriów radykalności resekcji (tab. 1) [14].

W ostatniej, 9. edycji klasyfikacji TNM dla raka płuca, ogłoszonej przez *Union for International Cancer Control* (UICC) oraz IASLC i obowiązującej od 1 stycznia 2025 roku, kategoria R(un) została podzielona na dwie podgrupy, którymi są R0(un) i R1(un), co umożliwia zwiększenie precyzji oceny patomorfologicznej (tab. 2) [9, 15].

Należy podkreślić, że w wytycznych IASLC obecne są obszary niejasności, które wymagają dalszych badań oraz osadzenia w aktualnym kontekście klinicznym. Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) również nie są jednoznaczne [16]. Z jednej strony definicja radykalnej resekcji według NCCN wymaga marginesów resekcji wolnych od nacieku nowotworowego, systematycznego wycięcia lub samplingu węzłów chłonnych oraz nieobecności przerzutów w najwyższym węźle śródpiersia, z drugiej strony ogólna definicja nie jest spójna z definicjami R0/R1/R2 proponowanymi przez UICC w 1993 roku [17]. Według NCCN resekcję uznaje się za nieradykalną (a więc różną od R0), gdy występuje zajęcie marginesów resekcji, nie usunięto przerzutowych węzłów chłonnych lub są obecne komórki nowotworowe w wysięku opłucnowym lub osierdziowym [16]. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród patomorfologów i chirurgów klatki piersiowej wykazało, że ocena radykalności resekcji jest obszarem bardzo kontrowersyjnym, a aktualne zalecenia jej dotyczące są akceptowane przez mniejszość respondentów [10].

Ocena patomorfologiczna radykalności resekcji ma kluczowe znaczenie dla rokowania oraz podjęcia decyzji o dalszym leczeniu chorego z rakiem płuca [18].

Tabela 2. Ocena radykalności resekcji chirurgicznej (cecha R) według klasyfikacji *Tumor–Node–Metastasis* (TNM) z 2025 roku [9]

Cecha	Definicja
RX	Ocena doszczętności zabiegu nie jest możliwa
R0	Resekcja doszczętna Nie stwierdzono obecności guza resztkowego W marginesach chirurgicznych nie stwierdzono nacieku nowotworowego, przeprowadzono ocenę odpowiedniej z rekomendacjami liczby węzłów chłonnych/stacji (≥ 6) ¹ i nie stwierdzono przerzutów raka w najwyższym resekowanym węźle chłonnym
R0(un)	Radykalność niepewna Oceniona liczba węzłów chłonnych jest mniejsza od rekomendowanej Przerzut raka stwierdza się w najwyższym resekowanym węźle chłonnym
R1(un)	Radykalność niepewna R1(is) — w brzegu odcięcia oskrzela stwierdza się naciek raka <i>in situ</i> R1(cy+) — komórki raka obecne są w treści z jamy opłucnej (<i>pleural lavage</i>) pobranej w trakcie zabiegu operacyjnego
R1	Resekcja nieradykalna Badaniem mikroskopowym stwierdza się naciek nowotworowy w marginesach chirurgicznych (brzegach odcięcia) bez widocznego makroskopowo guza resztkowego Przerzut raka przekracza torebkę zajętego węzła wewnątrz płuca lub węzła śródpiersiowego ² Ogniska raka lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu, pod warunkiem spełnienia kryteriów resekcji dla R0
R2	Resekcja nieradykalna Makroskopowo widoczny lub palpacyjnie wyczuwalny guz resztkowy Zajęte węzły chłonne nie zostały usunięte

¹Rekomendowana minimalna liczba usuniętych węzłów chłonnych/stacji wynosi co najmniej 6, z uwzględnieniem stacji 7; ²Odnosi się do oceny mikroskopowej węzłów chłonnych niezależnie od sposobu resekcji (pojedynczo, we fragmentach, w bloku obejmującym całą stację z otaczającymi tkankami)

Kryteria radykalności resekcji raka płuca — ocena patomorfologiczna

Wykładnikami radykalnej resekcji (cecha R0) zgodnie z aktualną 9. klasyfikacją TNM według IASLC i UICC są:

- 1) chirurgiczne brzegi odcięcia (marginesy) wolne od nacieku nowotworowego;
- 2) usunięte regionalne węzły chłonne obejmujące minimum 6 węzłów chłonnych/stacji, w tym węzły rozwidlenia tchawicy (grupy 7) i dwie inne stacje węzłów śródpiersia oraz węzły chłonne okolicy wnęki i wewnątrzplucne;
- 3) stwierdzone przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia i wnęki płuca nie przekraczające torebki węzłów [9, 15].

Badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego powinno obejmować wszystkie struktury, które stanowią margines operacyjny. W odniesieniu do zmiany usuniętej z mięszem płuca, w zależności od rodzaju zabiegu, istotna jest ocena brzegów odcięcia oskrzela/oskrzeli, naczyń krwionośnych i mięszu płuca. Każdy dodatkowy fragment tkankowy, który może stanowić margines (np. opłucna ścienna, osierdzie, dodatkowy fragment sąsiedniego płata, przepona), powinien być oznaczony przez chirurga w sposób umożliwiający

patomorfologowi jego identyfikację. W przypadku guzów zlokalizowanych blisko brzegu odcięcia oskrzela konieczna jest ocena marginesu, obejmująca brzeg odcięcia z częścią dochodzącą do zmiany. Ocena marginesu pozwala nie tylko na określenie odległości raka od brzegu odcięcia, ale także umożliwia wykrycie zmian niedostrzegalnych badaniem makroskopowym (np. raka płaskonabłonkowego *in situ*) [18–21].

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) podkreślają, że aby uzyskać resekcję R0 należy usunąć minimum 6 węzłów/stacji, z których 3 powinny obejmować węzły śródpiersiowe (w tym stację podostrogową), a w najwyższym pobranym węźle chłonnym nie powinno być przerzutów nowotworu. Szczegółowe kryteria resekcji różnej od R0 nie są określone, przy czym w przypadku resekcji R1 (dodatni margines resekcji, ściana klatki piersiowej) należy rozważyć radioterapię pooperacyjną [22].

Kluczowe znaczenie dla prawidłowej oceny mikroskopowej ma właściwe oznaczenie przez chirurga pobranych stacji węzłów chłonnych, zgodnie z wytycznymi IASLC, niezależnie od tego, czy węzły zostały zabezpieczone pojedynczo, czy usunięte w bloku z otaczającymi tkankami. Ocena mikroskopowa węzłów chłonnych powinna obejmować zarówno węzły pobrane metodą

inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej (np. metodą bronchofiberoskopii z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową z przezoskrzelową biopsją aspiracyjną lub podczas mediastnoskopii), jak i stacje węzłowe pobrane w trakcie zabiegu operacyjnego [9].

Stacja węzłowa jest uznana za poddaną ocenie nawet w przypadku braku utkania węzłów chłonnych w pobranym materiale, z zastrzeżeniem, że fakt ten został jednoznacznie udokumentowany w protokole operacyjnym. Podobna sytuacja dotyczy stacji N1 i węzłów chłonnych pobieranych przez patomorfologa z materiału operacyjnego. Informacja o przebadaniu stacji węzłowych i niestwierdzeniu utkania węzła powinna znaleźć się w raporcie badania patomorfologicznego [9].

W przypadku diagnostyki metodą ultrasonografii przezoskrzelowej i/lub przezprzełykowej stacja węzłowa jest uznawana za ocenioną, o ile w dokumentacji medycznej znajdzie się zapis mówiący o braku węzłów chłonnych danej stacji lub znalezione węzły chłonne nie przekraczają średnicy 5 mm [9].

Jeżeli materiał pobrany z danej stacji węzłowej nie zawiera utkania węzła chłonnego lub jest niewystarczający do ustalenia jednoznacznego rozpoznania, to wynik oceny takiej stacji jest uznawany za negatywny (np. w cytologii aspiracyjnej materiał został określony jako niediagnostyczny, nieadekwatny). Takie rozwiązanie zakłada, że klinicysta rozważy konieczność wykonania ponownego badania i ocenę danej stacji, zwłaszcza gdy istnieje podejrzenie wyniku nieprawdźwie ujemnego [9].

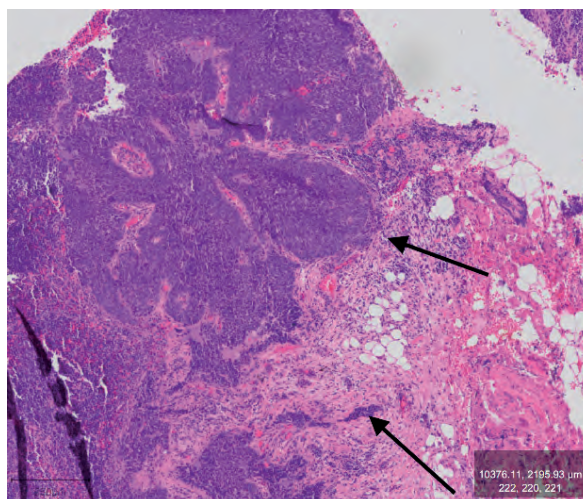
Rekomendacje

1. Stacja węzłowa jest uznana za poddaną ocenie nawet w przypadku braku utkania węzłów chłonnych w pobranym materiale operacyjnym z zastrzeżeniem, że fakt ten został jednoznacznie udokumentowany w protokole zabiegu chirurgicznego (IV, C).
2. W ocenie stopniującej zaawansowanie nowotworu w węzłach chłonnych uwzględnia się materiał pobrany przedoperacyjnie i śródoperacyjnie (III, C).

Radykalność niepewna R0(un)

Margines resekcji należy określić jako niepewny R0(un), jeżeli:

- liczba pobranych i ocenionych mikroskopowo stacji węzłów jest niższa niż rekomendowana, obejmuje mniej niż 6 węzłów chłonnych/stacji, nie zawiera węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy (grupy 7);
- węzeł chłonny najwyższej resektowanej stacji jest objęty przerzutem raka [9, 15].



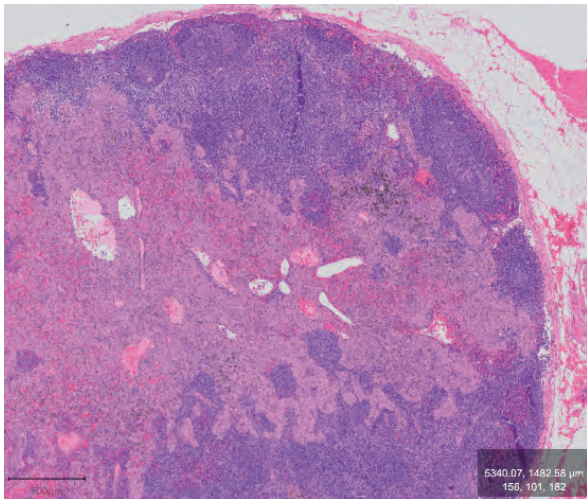
Rycina 1. Węzeł chłonny śródpiersia z przerzutem niedrobnokomórkowego raka płuca przekraczającego torebkę i naciekającego tkankę otaczającą (czarne strzałki). Mikrofotografia, barwienie hematoxyliną + eozyną (HE)

Istotnym elementem radykalności resekcji jest ocena torebki węzłów chłonnych śródpiersia i okolicy wnęki płuca, niezależnie od sposobu pobrania węzłów. Naciekanie i przekraczanie torebki węzła nie odnosi się do węzłów chłonnych wewnątrzplucnych (grupy 11–14).

Definicja przekraczania torebki węzła przez nowotwór obejmuje naciekanie otaczających tkanek oraz stwierdzenie komórek raka w naczyniach limfatycznych lub tkance tłuszczowej okołowęzłowej (ryc. 1). Znalezienie pojedynczych komórek raka (tzw. izolowanych komórek raka o średnicy < 0,2 mm — *isolated tumor cells*) w materiale z wnęki płuca i/lub śródpiersia nie wpływa na cechę R, natomiast mikroprzerzuty (depozyty komórek raka o średnicy 0,2–2 mm w tkance okołowęzłowej) są kwalifikowane jako naciekanie poza torebkę węzła i wpływają na cechę R [9, 19–21].

Naciekanie węzła chłonnego bezpośrednio przez pierwotny guz nie jest naciekiem pozawęzłowym i nie zmienia cechy R [9, 15].

Jeśli ocena naciekania i przekraczania torebki węzła chłonnego przez przerzut nie jest możliwa ze względu na rozfragmentowanie materiału tkankowego i brak zachowanej torebki węzła, wówczas radykalność jest niepewna i opisywana cechą R0(un) [9, 15]. Zachowana torebka łącznotkankowa jest dla patomorfologa jedynym punktem odniesienia umożliwiającym stwierdzenie radykalności usuniętych przerzutów w węzłach chłonnych [19, 21] (ryc. 2). Brak torebki w węzłach w całości objętych przerzutem nowotworowym nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, czy rzeczywiście naciekanie raka znajduje się poza nią, zajmując otaczające tkanki (ryc. 3).



Rycina 2. Wzłęd chłonnny śródpiersia bez przerzutu raka z widoczną zachowaną torebką łącznotkankową. Mikrofotografia, barwienie barwienie hematoxyliną + eozyną (HE)

Rozfragmentowanie węzłów chłonnych może utrudniać dokładne określenie liczby przebadanych węzłów danej stacji. W związku z tym liczba ocenionych węzłów chłonnych powinna być podana tylko wówczas, gdy jest określona przez operatora lub możliwa do wyodrębnienia przez patomorfologa. Celem ułatwienia diagnostyki mikroskopowej konieczne jest przysyłanie węzłów w oddzielnych, odpowiednio opisanych pojemnikach. W przeciwnym razie dopuszczalne jest raportowanie lokalizacji przerzutów bez podawania ich liczby [19].

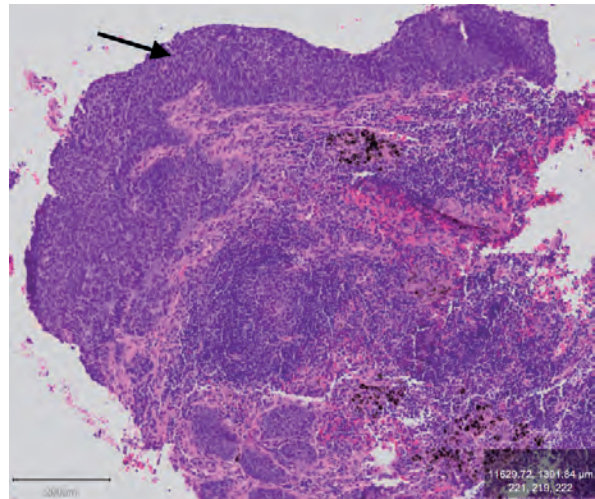
Radykalność niepewna R1(un)

Margines R1(un) oznacza:

- obecność naciekania raka *in situ* w brzegu odcięcia oskrzela [podkategoria R1(is)] lub
- obecność komórek raka w treści pobranej z jamy opłucnej w czasie torakotomii (*pleural lavage cytology*) i spełnienie pozostałych kryteriów określonych dla cechy R0 [podkategoria R1(cy+)] [9, 15].

Stwierdzenie w badaniu mikroskopowym naciekania i przekraczania torebki węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych wnętrza płuca (10) wskazuje na nieradykalny charakter zabiegu chirurgicznego (R1).

Naciekanie tkanek otaczających przez przerzut raka przekraczający torebkę węzła jest klasyfikowany jako cecha R1 niezależnie od zachowanego marginesu okołowęzłowego [9].



Rycina 3. Fragment węzła chłonnego śródpiersia bez zachowanej torebki łącznotkankowej, z przerzutem niedrobnokomórkowego raka płuca. Nacieki raka widoczny jest na obrzeżu węzła (czarna strzałka), radykalność niepewna R0(un). Mikrofotografia, barwienie barwienie hematoxyliną + eozyną (HE)

Stwierdzenie makroskopowo widocznych lub palpacyjnie wyczuwalnych ognisk nowotworowych, a także odstąpienie od resekcji nowotworowo zmienionych węzłów chłonnych oznacza resekcję w stopniu R2.

Kryteria radykalności resekcji raka płuca — ocena chirurgiczna

Rozległość resekcji w obrębie płuca

Rozległość resekcji pozwalającej na uznanie jej za radykalną w przypadku wczesnego raka płuca była przedmiotem badań klinicznych, które pozwoliły stwierdzić, że chorzy w klinicznych stadiach IA1 i IA2 z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o obwodowej lokalizacji, którzy są poddawani radykalnej operacji z zamiarem wyleczenia (w tym lobektomii lub resekcji mniejszej niż lobektomia), mogą oczekiwać 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) na poziomie 80–90% lub wyższym [23, 24]. Badania te pozwoliły na zmianę podejścia ukształtowanego na podstawie opublikowanego 30 lat temu badania *Lung Cancer Study Group*, z którego wynikało, że lobektomia (a nie wycięcie klinowe lub segmentektomia) jest zabiegiem z wyboru u chorych na obwodowego NDRP o średnicy ≤ 30 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia [25]. Badanie JCOG0802/WJOG4607L wykazało, że segmentektomia jest zabiegiem związanym z lepszym

OS niż lobektomia w leczeniu chorych na NDRP o średnicy guza ≤ 20 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia. Autorzy postulowali, że segmentektomia (nie — lobektomia) powinna być standardowym zabiegiem chirurgicznym w przypadku chorych na NDRP w stopniach zaawansowania IA1 i IA2 przy stosunku obszaru konsolidacji do średnicy całkowitej zmiany powyżej 0,5. Margines resekcji mięszu płuca poniżej 20 mm określano jako niewystarczający i był wskazaniem do reoperacji i poszerzenia resekcji [24]. W kolejnym dużym badaniu z randomizacją (CALGB 140503) stwierdzono, że u chorych z obwodowym guzem o średnicy ≤ 20 mm (cIA1, IA2) resekcja mniejsza niż lobektomia nie była gorsza od lobektomii pod względem przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz OS (drugorzędowy punkt końcowy) [23]. Badanie CALGB 140503 nie wykazało istotnych różnic pod względem 5-letniego OS u chorych poddawanych lobektomii, anatomicznej segmentektomii i wycięciu klinowemu. W analizie *post hoc* zauważono, że mediana marginesu chirurgicznego u chorych poddawanych wycięciu klinowemu wynosiła 16 mm, a w przypadku segmentektomii 20 mm, co nie wpłynęło istotnie na częstość występowania nawrotów odległych i miejscowych oraz prawdopodobieństwo przeżycia [26]. Prace systematycznie analizujące retrospektywne serie danych wskazują, że margines minimum 10 mm (w przypadku większych guzów margines odpowiadający co najmniej średnicy guza) pozwala na uzyskanie lepszych wyników resekcji mniejszych niż lobektomia, w szczególności operacji w I stopniu zaawansowania [27]. Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych badań, w których wykazano, że u chorych operowanych z powodu raka płuca w stopniu zaawansowania IA margines powyżej 9 mm był związany z dłuższym DFS, natomiast margines większy niż 11 mm z dłuższym OS [28].

Wytyczne NCCN wskazują na konieczność rozważenia anatomicznej segmentektomii lub wycięcia klinowego u chorych z obwodowym NDRP w stopniach zaawansowania cIA1 i cIA2. W przypadku przeciwwskazań do lobektomii, wynikających z niewystarczających rezerw fizjologicznych, adekwatnym zabiegiem jest resekcja mniejsza niż lobektomia — raczej segmentektomia niż wycięcie klinowe. Zalecany margines wynosi 20 mm lub większy niż wymiar poprzeczny guza [16]. Wytyczne ESMO opublikowane w 2017 roku i w oczywisty sposób nieuwzględniające wyników badań JCOG0802/WJOG4607L i CALGB 140503 zalecają resekcje anatomiczne w leczeniu chirurgicznym chorych z wczesnym NDRP. W przypadku zmian litych o średnicy przekraczającej 20 mm zalecanym zabiegiem jest lobektomia [22, 29].

Rekomendacje

1. Zalecanym radykalnym zabiegiem u chorych z obwodowym guzem o średnicy ≤ 20 mm jest anatomiczna segmentektomia, lobektomia lub ewentualnie wycięcie klinowe, pod warunkiem zachowania marginesu 20 mm lub średnicy guza (I, A).
2. W przypadku nowotworów o średnicy poniżej 20 mm naciekających opłucną płucną lub o średnicy powyżej 20 mm zabiegiem z wyboru jest lobektomia (II, A).

Margines resekcji oskrzela

W przypadku nowotworów zlokalizowanych przywinkowo obecnie brak jest jednoznacznych danych z większych badań dotyczących wpływu szerokości marginesu odcięcia od guza na częstość wznowy miejscowej, odległej czy przeżycia. Część badań retrospektywnych analizujących wyniki lobektomii i większych resekcji anatomicznych sugeruje, że zwiększenie szerokości marginesu resekcji oskrzelowej nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z mniejszymi marginesami [30–32]. Autorzy innych badań retrospektywnych wskazują, że margines oskrzela o szerokości 17 mm jest niezależnym czynnikiem ryzyka przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia całkowitego. W badaniach JCOG0802/WJOG4607L i CALGB 140503 nie określono pożądanego marginesu odcięcia oskrzela w przypadku resekcji mniejszych niż lobektomia [23, 24]. Wytyczne *British Thoracic Society* (BTS) definiują brak radykalności związany z obecnością mikroskopowego (R1) lub makroskopowego (R2) nacieku w błonie śluzowej lub tkankach okołoskrzelowych (*peribronchium*), bez odniesienia się do szerokości marginesu [33].

Rekomendacje

1. Ujemny margines cięcia oskrzela stwierdzony w badaniu mikroskopowym jest cechą charakteryzującą radykalną resekcję niezależnie od jego szerokości (III, B).

Limfadenektomia

Większość towarzystw naukowych [ESMO, IASLC, BTS, *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)] uznaje, że niezbędnym elementem radykalnej resekcji raka płuca jest systematyczne usunięcie węzłów chłonnych [9, 22, 29, 33, 34]. Minimalna liczba usuniętych węzłów chłonnych/stacji powinna wynosić co najmniej 6 (3 z węzłów wewnątrzplucnych lub wnękowych oraz 3 z węzłów śródpiersiowych — w tym zawsze węzeł podostrogowy).

Należy podkreślić, że według IASLC do stopniowania węzłów chłonnych zaliczane jest również stopniowanie przedoperacyjne, choć wytyczne w tym zakresie nie są jednoznaczne [9]. W rekomendacjach NCCN wymagane jest usunięcie co najmniej jednego węzła chłonnego węzła (N1) i trzech węzłów chłonnych śródpiersia (N2), a do oceny węzłów jednoznacznie włączane jest stopniowanie przedoperacyjne z wykorzystaniem biopsji podczas bronchoskopii pod kontrolą ultrasonografii i mediastinoskopii [16]. Postulowane dopuszczenie usunięcia węzłów chłonnych swoistych dla płata [12, 13] nie zostało ujęte w większości wytycznych. Według części autorów usuwanie węzłów chłonnych we fragmentach nie spełnia kryteriów radykalnej resekcji (R0) [2]. W przypadku stwierdzenia przerzutów przekraczających torebkę węzła chłonnego śródpiersia lub węzła płuca (grupa 10) taki zabieg według IASLC określa się jako nieradykalny. Według IASLC można wyróżnić trzy możliwe scenariusze:

- 1) węzeł z naciekiem pozatorebkowym w obrębie pakietu węzłów, otoczony marginesem zdrowej tkanki;
- 2) mikroskopowo widoczny naciek pozatorebkowy w marginesie wycięcia węzła/pakietu węzłów;
- 3) naciek pozatorebkowy w węzłach usuniętych w kawałkach (co uniemożliwia ocenę naciekania torebki).

O ile ostateczna ocena znaczenia pierwszego i drugiego wariantu wymaga dalszych badań, o tyle obecność przerzutów w węzłach chłonnych usuniętych we fragmentach wymaga komunikacji chirurga i patomorfologa na etapie określenia radykalności resekcji [9, 10, 16].

Rekomendacje

1. Minimalna liczba usuniętych węzłów chłonnych/stacji powinna wynosić co najmniej 6 — 3 z węzłów wewnątrzplucnych lub węzłów oraz 3 z węzłów śródpiersiowych, w tym zawsze węzeł podostrogowy (II, A).
2. Wątpliwości wynikające z oceny węzłów chłonnych z przerzutami nowotworowymi w kontekście określenia radykalności zabiegu wymagają komunikacji patomorfologa z chirurgiem i radioterapeutą (IV, B).

Margines resekcji ściany klatki piersiowej

Brakuje wytycznych opartych na wysokiej jakości danych określających wielkość wymaganego marginesu resekcji NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej (pT3). Opublikowane konsensusy ekspertów mogą być jedynie wskazówkami w praktyce klinicznej. Opinie ekspertów różnią się odnośnie zalecanego marginesu resekcji ściany klatki piersiowej, określając go w zakresie

od 20 mm [35–37] do 40 mm [38]. Z drugiej strony jako zabiegi nieradykalne uznaje się obecność mikroskopowego lub makroskopowego nacieku nowotworowego w linii cięcia [37, 39–41].

Uzasadnienie zaleceń rozległości radykalnej resekcji w przypadku NDRP naciekającego opłucną ścienną bez przekraczania powięzi wewnątrzkielkowej nie jest dobrze udokumentowane. Część autorów nie obserwowała różnic w częstości wznów miejscowych niezależnie od faktu wykonania resekcji żeber w przypadku nacieku opłucnej ściennej [39, 42]. Badania wielośrodkowe wykazały jednak zwiększenie częstości wznów miejscowych oraz gorsze przeżycie odległe u chorych, u których nie wykonano resekcji pełnej grubości ściany klatki piersiowej w przypadku nacieku opłucnej ściennej [40, 43].

Zalecany margines resekcji w przypadku raka płuca naciekającego ścianę klatki piersiowej nie jest określony w istotnych wytycznych opublikowanych przez towarzystwa naukowe (ESMO, IASLC, BTS, PTOK) [9, 22, 29, 33].

Rekomendacje

1. Radykalna resekcja NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej (minimum w zakresie opłucnej ściennej, pT3) wymaga resekcji ściany klatki piersiowej, w tym żeber (II, B).
2. Minimalny margines radykalnej resekcji NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej powinien wynosić 20 mm (III, B). Margines poniżej 20 mm jest niezalecany, jednak taka resekcja nie powinna być klasyfikowana jako resekcja nieradykalna (IV, C).
3. Wątpliwości przy ocenie radykalności resekcji NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej wymagają komunikacji patomorfologa z chirurgiem (IV, C).

Szerzenie się raka przestrzeniami powietrznymi

Koncepcja rozprzestrzeniania się raka przestrzeniami powietrznymi (STAS, *spread through air spaces*) została wprowadzona w 2015 roku [44]. Od tego czasu toczy się żywa dyskusja, czy STAS to anatomiczny fakt, czy wynik zmian związanych z zabiegiem resekcji lub pobraniem wycinków przez patomorfologa do oceny mikroskopowej.

Rozprzestrzenianie się raka przestrzeniami powietrznymi jest definiowane jako występowanie pojedynczych lub różnej wielkości grup komórek nowotworowych w przestrzeniach powietrznych poza granicą guza. Rozprzestrzenianie się raka przestrzeniami powietrznymi jest potencjalnie istotnym prognostycznym czynnikiem u chorych na wczesnego NDRP. Znaczenie

obecności STAS w marginesie resekcji pozostaje nieokreślone. Wyniki metaanalizy badań obserwacyjnych wskazują, że we współistnieniu STAS chorzy poddawani lobektomii mają istotnie dłuższe przeżycie wolne od wznowy w porównaniu z osobami poddawanych resekcjom mniejszym niż lobektomia [45]. Obecność STAS może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym również w przypadku chorych poddawanych lobektomii [46]. Część autorów wykazuje negatywny efekt STAS związany ze zwiększeniem ryzyka nawrotu przede wszystkim u chorych w I stopniu zaawansowania NDRP [47]. Średnia odległość między granicą guza i najdalszymi ogniskami STAS wynosi 0,8–1,5 mm (zakres 0,3–8,5 mm) [47, 48]. Obecność STAS zwiększa ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego, ale nie wpływa na ryzyko występowania przerzutów odległych [47, 48]. Występowanie STAS i margines mięszu płuca od guza mniejszy niż 10 mm są istotnymi czynnikami ryzyka nawrotu miejscowego we wczesnym stadium raka płuca po resekcji mniejszej niż lobektomia. Co więcej, u chorych z marginesem resekcji większym niż 20 mm nie obserwowano nawrotów miejscowych, niezależnie od rodzaju zabiegu, obecności STAS lub innych czynników patomorfologicznych [49]. Pomimo opublikowania zróżnicowanych wyników badań obserwacyjnych oraz ich metaanalizy, zalecana rozległość resekcji w przypadku NDRP ze współistniejącym STAS nie została określona w wytycznych opublikowanych przez towarzystwa naukowe (ESMO, IASLC, BTS, PTOK) [9, 22, 29, 33]. Podsumowanie wytycznych dotyczących rozległości resekcji umieszczono w tabeli 3.

Rekomendacja

1. Zalecanym zabiegiem operacyjnym w przypadku występowania STAS jest lobektomia (II, A).

Wskazania do pooperacyjnej radioterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z cechą pN2 i w przypadku nieradykalnej resekcji

Całkowita resekcja chirurgiczna jest leczeniem z wyboru w przypadku operacyjnego NDRP we wczesnym stadium i resekcyjnej choroby w stadium IIIA. Niemniej jednak chorzy, u których potwierdzono w badaniu patomorfologicznym materiału z resekcji cechą pN2 i/lub cechą R1 i R2, mają znacząco wysokie odsetki nawrotów lokoregionalnych (40–60%). Uzupełniająca chemioterapia pozwala uzyskać istotną korzyść kliniczną, szczególnie u chorych w stadium II lub III. Rola pooperacyjnej radioterapii (PORT, *postoperative radiotherapy*) nie jest jednoznacznie określona i różni się w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej chorych. Niektóre badania sugerują, że PORT może przynieść korzyść kliniczną w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego, jakim jest masywne zajęcie licznych węzłów chłonnych z przekraczaniem torebek. Istnieje jednak szereg badań, w których po PORT nie wykazano istotnej poprawy przeżycia — zwłaszcza u chorych poddawanych pooperacyjnemu leczeniu systemowemu. Debata na temat stosowania PORT u chorych z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia po operacji trwa

Tabela 3. Podsumowanie wytycznych dotyczących radykalności resekcji w raku płuca

1. Zalecanym, radykalnym zabiegiem u chorych z obwodowymi zmianami o średnicy ≤ 20 mm jest anatomiczna segmentektomia, lobektomia lub ewentualnie wycięcie klinowe pod warunkiem zachowania marginesu 20 mm lub średnicy guza (I, A)
2. W przypadku zmiany o średnicy ≤ 20 mm naciekającej opłucną płucną lub o średnicy > 20 mm zabiegiem z wyboru jest lobektomia (II, A)
3. Ujemny margines cięcia oskrzela stwierdzony w badaniu mikroskopowym jest cechą charakteryzującą radykalną resekcję niezależnie od szerokości marginesu (III, B)
4. Minimalna liczba usuniętych węzłów chłonnych/stacji powinna wynosić co najmniej 6–3 z węzłów wewnątrzplucnych lub węzłowych oraz 3 z węzłów śródpiersiowych, w tym zawsze węzeł podostrogowy (II, A)
5. Radykalna resekcja NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej (minimum w zakresie opłucnej ściennej, pT3) wymaga resekcji ściany klatki piersiowej, w tym żeber (II, B)
6. Minimalny margines radykalnej resekcji NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej powinien wynosić 20 mm (III, B).
7. Margines poniżej 20 mm jest niezalecany, jednak taka resekcja nie powinna być klasyfikowana jako resekcja nieradykalna (IV, C)
8. Wątpliwości wynikające z oceny węzłów chłonnych z przerzutami nowotworowymi w kontekście określenia radykalności zabiegu wymagają komunikacji patomorfologa z chirurgiem i radioterapeutą (IV, B)
9. Wątpliwości przy ocenie radykalności resekcji NDRP naciekającego ścianę klatki piersiowej wymagają komunikacji patomorfologa z chirurgiem (IV, C)

NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca

od ponad 20 lat. Kontrowersje wokół PORT wynikają także z raportowanej zwiększonej późnej toksyczności napromieniania (zwłaszcza w zakresie płuc i układu sercowo-naczyniowego). Wskazania do PORT powinny być ustalane indywidualnie, po analizie czynników ryzyka wykazanych przede wszystkim w pooperacyjnym raporcie patomorfologicznym.

Wyniki wcześniejszej metaanalizy dotyczącej wartości PORT wykazały istotnie niekorzystny wpływ na przeżycie. Odnotowano 707 zgonów spośród 1056 chorych w ramieniu z PORT wobec 661 zgonów wśród 1072 osób jedynie obserwowanych po leczeniu chirurgicznym, co przełożyło się na względny wzrost ryzyka zgonu o 21% lub bezwzględny spadek przeżycia o 7% po 2 latach (skrócenie przeżycia z 55% do 48%). Niekorzystne efekty PORT w zdecydowanej większości przypadków wynikały ze stosowania przestarzałych technik radioterapii w analizowanych publikacjach archiwalnych [50].

Korzystny wpływ PORT na OS i DFS może dotyczyć chorych z mnogimi przerzutami N2 lub zajęciem wielu stacji węzłów chłonnych śródpiersia, natomiast nie stwierdzono istotnej poprawy przeżycia pod wpływem PORT u chorych z zajęcią pojedynczą stacją węzłów chłonnych N2.

Wyniki badania III fazy Lung ART zmieniły wytyczne w zakresie PORT [51]. Badanie to porównało PORT w zakresie śródpiersia z obserwacją u chorych na NDRP, u których przeprowadzono doszczętną resekcję guza pierwotnego oraz szeroką resekcję węzłów chłonnych śródpiersia i potwierdzono w badaniu cytologicznym lub histologicznym obecność cechy pN2. Pierwszorzędowym celem było wykazanie wpływu na DFS po 3 latach od włączenia (drugorzędowe cele — ocena tolerancji leczenia oraz wpływu na OS). Chorzy byli losowo przydzielani do grup — kontrolnej z obserwacją lub PORT (54 Gy w ciągu 5 tygodni). Większość chorych otrzymała pooperacyjną chemioterapię. Wykazano, że 3-letnie odsetki DFS wynosiły 47% w przypadku PORT i 44% dla obserwacji, a mediany DFS osiągnęły — odpowiednio — 30,5 i 22,8 miesiąca. Odsetki 3-letniego OS wyniosły 66,5% po zastosowaniu PORT w porównaniu z 68,5% w grupie kontrolnej. Pooperacyjna radioterapia wiązała się również z większą liczbą toksyczności stopnia 3. lub 4. (zarówno wczesnej, jak i późnej). Autorzy doszli do wniosku, że PORT nie powinna być standardem pooperacyjnego postępowania u chorych na NDRP w stadium IIIA.

Należy podkreślić, że w badaniu Lung ART u chorych poddanych PORT odsetek nawrotów miejscowych w śródpiersiu był istotnie mniejszy w porównaniu z grupą kontrolną (redukcja — odpowiednio — 46% i 25%),

co wskazuje na potencjalną korzyść kliniczną z PORT w zakresie zapobiegania nawrotom w obrębie śródpiersia przy braku znaczącego wpływu na OS lub DFS.

Badanie kliniczne III fazy PORT-C również potwierdziło, że PORT nie poprawia DFS [52] — 3-letnie DFS i OS wyniosły — odpowiednio dla PORT i obserwacji — 40,5% wobec 32,7% oraz 78,3% wobec 82,8%. Wykazano 3-letnie odsetki miejscowych nawrotów u — odpowiednio — 9,5% (PORT) i 18,3% chorych (obserwacja). Nie zaobserwowano toksyczności w stopniach 4. i 5. związanej z radioterapią.

Istotnym ograniczeniem badań PORT-C i Lung ART jest brak analizy zaburzeń genetycznych u chorych, co jest szczególnie istotne wobec znacznego odsetka chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego NDRP (głównie — gruczolakorak) w obu badaniach (83,8% w PORT-C i 78,4% w Lung ART). Wcześniejsze badania wykazały, że istnienie mutacji kierunkowych może być skorelowane ze zwiększoną agresywnością guza i prawdopodobieństwem wystąpienia odległych przerzutów, a także potencjalną opornością na konwencjonalne leczenie systemowe.

Wyniki powyższych badań nie zmieniły praktyki klinicznej przyjętej przez onkologów radioterapeutów. Niedawno, w ramach Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (ESTRO, *European Society for Radiotherapy and Oncology*) przeprowadzono ankietę z udziałem 22 ekspertów, którzy zostali zapytani o opinię dotyczącą PORT przed i po prezentacji wyników badania Lung ART. Nawet po uzyskaniu informacji o wynikach badania Lung ART 82% ekspertów nadal rekomendowało włączenie PORT u chorych z cechą pN2 (zwłaszcza z zewnątrztorbowym naciekaniem węzłów chłonnych, mnogimi lub masywnie zajętymi węzłami chłonnymi, niepełną resekcją węzłów chłonnych, obecnością przeciwwskazań do chemioterapii uzupełniającej i dodatkimi marginesami chirurgicznymi). Bez wątpliwa potrzebne są dalsze badania wskazujące podgrupy chorych odnoszących korzyść kliniczną z PORT. Uzasadnione są również dalsze badania oceniające wykonalność radioterapii stereotaktycznej w chorobie mikro- lub makroresztkowej.

W 2024 roku została opublikowana obszerna metaanaliza chińskich autorów, obejmująca 21 051 chorych z cechą pN2 NDRP poddanych PORT lub obserwowanych po resekcji [53]. Jej wyniki należy przyjąć z ostrożnością, gdyż w zasadniczej części dotyczy materiału archiwalnego pod względem ogólnej strategii leczenia i technik radioterapii. Autorzy wskazali dwa badania, w których oceniono wpływ na OS liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych — po zastosowaniu PORT wykazano korzystną korelację w przypadku zajęcia co

najmniej 4 lub 5 węzłów. Wnioski z metaanalizy obejmują korzyści z nowoczesnej PORT dla chorych z cechą pN2 pod względem zmniejszenia częstości miejscowych nawrotów oraz wydłużenia DFS i OS, a także korzystny wpływ PORT na OS u chorych bez zastosowania neoadiuwantowej chemioterapii przy braku wpływu na OS u chorych otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe.

Wpływ na OS pozatorebkowego naciekania węzłów chłonnych (ECE, *extra capsular extension*) jest przedmiotem dyskusji, ale wykazanie ECE należy — według przeważającej części autorów — traktować jako brak doszczętności resekcji i wskazanie do PORT. W analizie wskazań do PORT należy uwzględnić typ histologiczny NDRP — dane literaturowe wskazują na istotną korzyść kliniczną po zastosowaniu PORT w przypadku raka płaskonabłonkowego (5-letni OS — 63,2% dla PORT wobec 37,1% dla obserwacji oraz 5-letni DFS — odpowiednio — 70,1% wobec 23,3%). Obecność cechy ypN2 u chorych po przebytej neoadiuwantowej chemioterapii wskazuje na istotną korzyść z PORT pod względem DFS u chorych z cechą ypN2 (3-letni DFS — 49,4% dla PORT wobec 20,8% dla obserwacji).

Autorzy wskazują również na opracowane przez chińskich autorów nomogramy ułatwiające identyfikację chorych z cechą pN2, którzy mogą odnieść potencjalną korzyść z PORT [54].

Autorzy omawianej analizy [54] wskazują, że włączenie w ostatnich latach do skojarzonego leczenia chorych na NDRP skutecznych leków ukierunkowanych na cele molekularne i immunoterapii wymaga dalszych badań w celu ustalenia zasadności oferowania PORT w populacjach chorych otrzymujących powyższe leczenie.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami NCCN w zakresie NDRP PORT (zastosowana zazwyczaj po chemioterapii pooperacyjnej) może być brana pod uwagę u wybranych chorych z cechą pN2 wysokiego ryzyka, co obejmuje:

- ECE;
- zajęcie wielu stacji węzłowych;
- zajęcie co najmniej 4 węzłów chłonnych;
- wycięcie lub biopsowanie nieadekwatnej liczby węzłów;
- odmowę lub wykazaną/spodziewaną nietolerancję uzupełniającego leczenia systemowego [16].

W celu zmniejszenia ryzyka toksyczności radioterapii w zakresie płuc i serca preferowane są wysoce konformalne techniki napromieniania (np. radioterapia z modulacją intensywności wiązki lub terapia protonowa). Planowanie i dawkowanie w PORT powinno być zgodne z rekomendacjami międzynarodowych towarzystw naukowych (ESTRO, ASTRO) lub instytucji (np. NCCN) i ich krajowych odpowiedników.

Rekomendacje

1. Pooperacyjna radioterapia jest zalecana w przypadku niedoszczętniej resekcji w zakresie guza pierwotnego lub przerzutowych węzłów chłonnych lub w przypadku dodatnich marginesów chirurgicznych (II, A).
2. Pooperacyjna radioterapia nie powinna być zalecana jako standard opieki u chorych na NDRP w stadium IIIA po radykalnym leczeniu chirurgicznym (I, A).
3. Wskazania do PORT powinny być ustalane indywidualnie, po analizie czynników ryzyka wykazanych przede wszystkim w pooperacyjnym raporcie histopatologicznym (III, B).
4. Aby zminimalizować potencjalną toksyczność radioterapii w zakresie płuc i serca, preferowane są wysoce konformalne techniki, takie jak radioterapia z modulacją intensywności wiązki lub terapia protonowa (I, A).

Uzupełniające leczenie systemowe

Chemioterapia uzupełniająca

Wartość pooperacyjnej chemioterapii w NDRP potwierdziły wyniki badań III fazy oraz metaanaliza LACE, która wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu o 11% oraz zwiększenie wskaźnika przeżycia 5-letniego o około 5% w przypadku stosowania schematów z cisplatyną [55]. Największą korzyść z chemioterapii uzupełniającej odnosili chorzy otrzymujący schemat oparty na cisplatynie i winorelbinie z kumulacyjną dawką cisplatyny powyżej 300 mg/m², u których stwierdzono bardzo dobry lub dobry stan sprawności ogólnej i zaawansowanie w stopniu II lub III. Ryzyko powikłań było większe u chorych powyżej 70. roku życia, kobiet i po pneumonektomii. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna jest obecnie zalecana u chorych na NDRP w stopniach zaawansowania II lub III i po osiągnięciu pełnej rekonwalescencji po zabiegu oraz bez istotnych chorób współistniejących. Leczenie powinno być rozpoczynane później niż około 6 tygodni po zabiegu operacyjnym.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Potwierdzoną wartość w pooperacyjnym leczeniu mają inhibitory tyrozynowej kinazy *EGFR* (ozymertynib) [56–58] i *ALK* (alektynib) [59].

Wartość ozymertynibu — inhibitora 3. generacji kinazy tyrozynowej *EGFR* — potwierdzona w przypadku chorych na uogólnionego NDRP z obecnością

wariantów patogennych w genie *EGFR* stanowiła uzasadnienie dla przeprowadzenia badania III fazy ADAURA [56, 58], w którym chorzy z rozpoznaniem NDRP (rak gruczołowy — 96%) otrzymywali przez 3 lata ozymertynib w dawce 80 mg dziennie lub placebo. Warunkiem kwalifikowania do badania było przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego oraz wykazanie obecności wariantu patogennego w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.). Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii w badaniu ADAURA było możliwe na podstawie decyzji podjętej przed przeprowadzeniem randomizacji. Nie była dozwolona radioterapia. Pierwszorzędnym celem badania była ocena DFS u chorych w stopniach zaawansowania IB–IIIA. Drugorzędnymi punktami końcowymi były oceny korzyści w poszczególnych stopniach zaawansowania oraz w całej populacji w zakresie DFS i OS, a także wpływu na wskaźniki jakości życia oraz określenie bezpieczeństwa leczenia. Analiza wyników badania ADAURA wykazała, że zastosowanie ozymertynibu w całej populacji badanej pozwoliło na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 80%, a w grupie chorych z zaawansowaniem w stopniach II–IIIA wyniosło 83%. W obserwacji 2-letniej w stopniach zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA bez cech nawrotu choroby żyło 90% chorych leczonych uzupełniająco ozymertynibem i 44% otrzymujących placebo. Skumulowane ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym było znamienne mniejsze w grupie chorych leczonych ozymertynibem — po 24-miesięcznej obserwacji u 98% chorych otrzymujących ozymertynib nie stwierdzono przerzutów w mózgu wobec 85% w grupie placebo (zmniejszenie ryzyka o 82%). Nawroty miejscowe odnotowano u 7% chorych otrzymujących ozymertynib i 18% w grupie placebo, a przerzuty w odległych narządach u — odpowiednio — 4% i 28% chorych. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 20% leczonych ozymertynibem i 13% z grupy placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (wszystkie stopnie) w grupie chorych otrzymujących ozymertynib — wobec placebo — były: biegunka (46 wobec 20%), zapalenie wałów paznokciowych (25 wobec 1%), suchość skóry (25 wobec 7%) i świąd skóry (19 wobec 9%). Konieczność zaprzestania leczenia w związku z działaniami niepożądanymi odnotowano u — odpowiednio — 11% i 3% chorych. Korzyści pod względem znamienego wydłużenia DFS związane z zastosowaniem ozymertynibu dotyczyły zarówno chorych, którzy otrzymali chemioterapię (zmniejszenie ryzyka o 84%), jak i nie zostali poddani chemioterapii (zmniejszenie ryzyka o 77%) [57]. Dłuższa obserwacja chorych

w badaniu ADAURA potwierdziła wcześniejsze obserwacje. Mediany DFS chorych w stopniach II i IIIA otrzymujących ozymertynib lub placebo wyniosły — odpowiednio — 65,8 i 21,9 miesiąca, co oznacza redukcję ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 77%. Czteroletni DFS wyniósł odpowiednio 70 i 29% (redukcja ryzyka o 77%). Mediany DFS chorych w całej populacji (stopnie zaawansowania IB–IIIA) chorych otrzymujących ozymertynib lub placebo wyniosły — odpowiednio — 65,8 i 28,1 miesiąca, co oznacza redukcję ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 73%. Odsetek DFS 4-letnich wyniósł odpowiednio 73 i 38% (redukcja ryzyka o 73%). Odsetki chorych żyjących bez nawrotu choroby osiągnęły 72% w grupie leczonej ozymertynibem wobec 38% placebo. Najczęstszym miejscem nawrotu były płuca, ośrodkowy układ nerwowy i węzły chłonne [56]. Najnowsze wyniki badania wskazują na znamienne różnicę w odsetku przeżyć 5-letnich. W populacji o pooperacyjnych stopniach zaawansowania II–III odsetek wyniósł — odpowiednio — 85% wobec 73% (redukcja ryzyka zgonu o 51%). W populacji o pooperacyjnych stopniach zaawansowania I–III odsetek wyniósł — odpowiednio — 88% wobec 78% (redukcja ryzyka zgonu o 51%) [58]. Analiza podgrup nie wykazała znamiennej różnicy statystycznej wobec stopnia IB (94% wobec 88%) oraz stopnia II (85% wobec 78%), przy czym największe korzyści dotyczyły głównie chorych w stopniu III (85% wobec 67% — zmniejszenie ryzyka o 63%) [58]. Korzyści z leczenia uzupełniającego ozymertynibem dotyczyły chorych otrzymujących chemioterapię uzupełniającą i niepoddawanych chemioterapii [56–58].

Podsumowując, stosowanie ozymertynibu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub z przewagą gruczolakoraka w stopniach zaawansowania IB oraz II i IIIA, u których występuje wariant patogenny w genie *EGFR* (wyłącznie delecja w 19. eksonie lub substytucja w eksonie 21.) i przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny.

Wartość alektynibu — inhibitora 2. generacji *ALK* — potwierdzona w przypadku chorych na NDRP w stadium uogólnienia z obecnością wariantów patogennych w genie *ALK* stanowiła uzasadnienie dla przeprowadzenia badania III fazy ALINA [59] wśród chorych z rozpoznaniem NDRP (95% — raki niepłaskonabłonkowe), którzy w wyniku przydziału losowego otrzymywali przez 2 lata alektynib w dawce 1200 mg dziennie (2 dawki podzielone) lub chemioterapię (maksymalnie 4 cykle). Warunkiem randomizacji był przeprowadzony radykalny zabieg operacyjny oceniony w materiale patomorfologicznym oraz potwierdzenie obecności wariantu patogennego w genie *ALK* (rearanzacja). Głównym

celem badania była ocena DFS u chorych w stopniach zaawansowania II–IIIA.

Pierwsza analiza wyników badania ALINA wykazała spełnienie założeń — zastosowanie alektynibu w całej populacji badanej pozwoliło na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 76%. W stopniach zaawansowania pooperacyjnego I–IIIA (populacja *intent to treat*) wspomniany parametr wyniósł również 76%. W obserwacji 2-letniej w stopniach zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA bez cech nawrotu choroby żyło 93,8% chorych leczonych uzupełniająco alektynibem i 63% otrzymujących chemioterapię. Skumulowane ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym było znamienne mniejsze w grupie chorych leczonych alektynibem (zmniejszenie ryzyka o 78% w grupie z alektynibem podczas 2-letniej obserwacji). Działania niepożądane w stopniach 3. lub wyższym wystąpiły u 29,7% leczonych alektynibem i 30,8% otrzymujących chemioterapię. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych otrzymujących alektynib były: podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*; 43 wobec 1%), zaparcia (42 wobec 25%), podwyższenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*; 41 wobec 5%), podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*; 36 wobec 9%), podwyższenie stężenia bilirubiny (33 wobec 1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie chemioterapii były: leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, nudności i wymioty [59].

Stosowanie alektynibu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub przewagą gruczolakoraka w stopniach zaawansowania IB oraz II i IIIA, u których występuje wariant patogeny w genie *ALK* (rearanżacja) i u których przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny.

Immunoterapia

Wartość pooperacyjnego leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych została oceniona w badaniu III fazy IMpower010 [60]. Kwalifikowani byli chorzy po doszczętnej resekcji miększu płucnego (zdecydowana większość — lobektomia), wykonanej z powodu niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego raka płuca w stopniach zaawansowania od IB (średnica guza 4 cm lub większa) do IIIA według 7. edycji klasyfikacji AJCC, niezależnie od ekspresji liganda programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*). W badaniu IMpower010 [60] pooperacyjna immunoterapia atezolizumabem — prowadzona po zakończonej

chemioterapii uzupełniającej — spowodowała znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 57% u chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA z ekspresją białka PD-L1 $\geq 50\%$ (w pozostałych podgrupach wobec PD-L1 nie wykazano różnicy znamiennej) wobec wyłącznej chemioterapii. Korzyści z zastosowania atezolizumabu były większe u chorych w bardzo dobrym stanie sprawności, rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego i zajęciem węzłów chłonnych. Nie wykazano korzyści z immunoterapii uzupełniającej w populacjach z wariantami patogennymi w genach *EGFR* i *ALK*. Niepożądane działania w stopniu 3. i wyższym po stosowaniu atezolizumabu dotyczyły 12% chorych [60].

Uzupełniające leczenie pooperacyjne atezolizumabem jest refundowane w Polsce u chorych na NDRP w stopniach zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ niezależnie od typu histologicznego NDRP.

Protokoły badań ADAURA, ALINA i IMpower010 pozwalały na kwalifikowanie chorych do leczenia uzupełniającego na podstawie zaawansowania w oparciu o 7. edycję klasyfikacji TNM UICC [58–60]. Wszystkie te badania uwzględniają wskazania do leczenia adjuwantowego u chorych radykalnie leczonych operacyjnie. Protokoły badań definiują radykalny zabieg operacyjny jako zabieg z marginesami cięcia preparatu wolnymi od nowotworu [58–60], bez uwzględnienia węzłowego zaawansowania. Brak jednolitości pomiędzy protokołami adjuwantowych badań rejestracyjnych i aktualną definicją radykalnej resekcji IASLC powinien być uwzględniony w podejmowaniu decyzji terapeutycznych związanych z leczeniem uzupełniającym [10].

Rekomendacje

1. Pooperacyjna chemioterapia jest wskazana u chorych na NDRP w II i III stopniu zaawansowania po leczeniu operacyjnym (I, A).
2. Stosowanie ozymertynibu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub przewagą gruczolakoraka w stopniach zaawansowania IB oraz II i IIIA, u których występuje wariant patogeny w genie *EGFR* (wyłącznie delecja w 19. eksonie lub substytucja w eksonie 21.) i u których przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny (I, A).
3. Stosowanie alektynibu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub przewagą gruczolakoraka w stopniach zaawansowania IB oraz II i IIIA, u których występuje wariant patogeny w genie *ALK* (rearanżacja) i u których przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny (I, A).

4. Stosowanie atezolizumabu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym jest uzasadnione u chorych na NDRP w stopniach zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, niezależnie od typu histologicznego (I, A).

Podsumowanie

Radykalność zabiegu chirurgicznego dotyczy materiału operacyjnego i powinna obejmować wszystkie miejsca, które stanowią margines operacyjny (guz płuca, węzły chłonne klatki piersiowej, przerzuty w opłucnej, odległe przerzuty w innych narządach). Również usunięcie pojedynczego, odległego przerzutu wymaga oceny radykalności wykonanego zabiegu z podaniem narządu, z którego resekowano zmianę (np. R0, tkanka podskórna). Określenie radykalności wymaga ścisłej współpracy chirurga i patomorfologa. Oznaczenie istotnych marginesów chirurgicznych w materiale pooperacyjnym, a także opisanie stacji i liczby pobranych węzłów chłonnych stanowią kluczową informację dla patomorfologa oceniającego materiał. Ze względu na specyfikę limfadenektomii, która często wiąże się z rozfragmentowaniem węzłów chłonnych (co w zmianach przerzutowych istotnie utrudnia ocenę mikroskopową radykalności), niezwykle istotna jest współpraca wielospecjalistyczna. Wspólne przeanalizowanie przypadków budzących wątpliwości w ocenie radykalności umożliwi podjęcie decyzji o wyborze najkorzystniejszego sposobu dalszego leczenia chorego.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Praca nie była finansowana.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

T.M.: otrzymywał honoraria od firm MSD, AstraZeneca, Roche.

J.F.: deklaruje brak konfliktu interesów.

D.K.: członek komitetu doradczego firm MSD, Roche, Bristol Myers Squibb, Takeda, Pfizer, Medison, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Genmab, Johnson & Johnson.

M.K.: otrzymywał honoraria od firm AstraZeneca, Roche.

J.K.: deklaruje brak konfliktu interesów.

R.L.: otrzymywała honoraria od firm AstraZeneca, MSD, Amgen, Roche.

T.O.: deklaruje brak konfliktu interesów.

C.P.: deklaruje brak konfliktu interesów.

R.R.: deklaruje brak konfliktu interesów.

W.R.: członek komitetu doradczego firm Medtronic, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca.

Ł.S.: deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, et al. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer*. 2008; 44(7): 946–953, doi: [10.1016/j.ejca.2008.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.006), indexed in Pubmed: [18396036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396036/).
- Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(1): 104–114, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00606-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00606-9), indexed in Pubmed: [34919827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919827/).
- Heymach JV, Harpole D, Reck M, et al. AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 389(18): 1672–1684, doi: [10.1056/NEJMoa2304875](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875), indexed in Pubmed: [37870974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870974/).
- Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. KEYNOTE-671 Investigators, KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 389(6): 491–503, doi: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983), indexed in Pubmed: [37272513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272513/).
- Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024; 390(19): 1756–1769, doi: [10.1056/NEJMoa2311926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926), indexed in Pubmed: [38749033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38749033/).
- Lu S, Zhang W, Wu L, et al. Neotorch Investigators. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024; 331(3): 201–211, doi: [10.1001/jama.2023.24735](https://doi.org/10.1001/jama.2023.24735), indexed in Pubmed: [38227033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38227033/).
- Marjański T, Niedzielska J, Bilyk A, et al. How to combine surgery with other therapeutic methods in lung cancer? Choosing the right patient for perioperative chemoimmunotherapy in early non-small cell lung cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2025; 75(2): 97–106, doi: [10.5603/njo.105016](https://doi.org/10.5603/njo.105016).
- Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, et al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *Chest*. 2024; 166(4): 882–895, doi: [10.1016/j.chest.2024.05.026](https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.05.026), indexed in Pubmed: [3885896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3885896/).
- Detterbeck FC, Ostrowski M, Hoffmann H, et al. Members of the Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Boards. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the Classification of Residual Tumor After Resection for the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024; 19(7): 1052–1072, doi: [10.1016/j.jtho.2024.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.021), indexed in Pubmed: [38569931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38569931/).
- Hoffmann H, Nicholson AG, Detterbeck FC, et al. Members of the R-Subcommittee, the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, and the Advisory Boards. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Application and Interpretation of the Residual Tumor Classification for Lung Cancer-Results from an International Survey Among Pathologists and Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2025; 20(5): 597–613, doi: [10.1016/j.jtho.2024.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.12.007), indexed in Pubmed: [39675507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39675507/).
- Goldstraw P, Crowley J. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2006; 1(4): 281–286, doi: [10.1016/s1556-0864\(15\)31581-1](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(15)31581-1).
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005; 49(1): 25–33, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.01.001), indexed in Pubmed: [15949587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949587/).
- Rami-Porta R. The Evolving Concept of Complete Resection in Lung Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11), doi: [10.3390/cancers13112583](https://doi.org/10.3390/cancers13112583), indexed in Pubmed: [34070418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070418/).

14. Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. Editorial Rx Press 2009.
15. Asamura H. Staging Manual in Thoracic Oncology. 3rd Edition. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx Press 2024.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2025 – January 14, 2025.
17. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH. UICC TNM Supplement 1993. A Commentary on Uniform Use. 1st ed. Springer 1993.
18. Langfort R, Krzakowski M, Kowalski D, et al. Expert opinion on adjuvant treatment with osimertinib in patients with non-small cell lung carcinoma after radical tumor resection. *Oncology in Clinical Practice*. 2023; 19(4): 205–216, doi: [10.5603/ocp.2023.0018](https://doi.org/10.5603/ocp.2023.0018).
19. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT, et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(10): 1552–1559, doi: [10.5858/133.10.1552](https://doi.org/10.5858/133.10.1552), indexed in Pubmed: [19792044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19792044/).
20. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Wiley-Blackwell 2017.
21. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer International Publishing 2016.
22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl. 4): iv1–iv21, doi: [10.1093/annonc/mdx222](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222), indexed in Pubmed: [28881918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881918/).
23. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(6): 489–498, doi: [10.1056/nejmoa2212083](https://doi.org/10.1056/nejmoa2212083).
24. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; 399(10335): 1607–1617, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02333-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02333-3), indexed in Pubmed: [35461558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461558/).
25. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60(3): 615–22; discussion 622, doi: [10.1016/0003-4975\(95\)00537-u](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00537-u), indexed in Pubmed: [7677489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677489/).
26. Deng EZ, Wang X, Zhang J, et al. Lobectomy, segmentectomy, or wedge resection for peripheral clinical T1aN0 non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of CALGB 140503 (Alliance). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024; 167(1): 338–347.e1, doi: [10.1016/j.jtcvs.2023.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.07.008), indexed in Pubmed: [37473998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37473998/).
27. Liu W, Lai H, Wang Z, et al. Does surgical margin affect recurrence and survival after sublobar pulmonary resection for lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022; 34(6): 1089–1094, doi: [10.1093/icvts/ivab328](https://doi.org/10.1093/icvts/ivab328), indexed in Pubmed: [34875036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34875036/).
28. Wolf AS, Swanson SJ, Yip R, et al. I-ELCAP Investigators. The Impact of Margins on Outcomes After Wedge Resection for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104(4): 1171–1178, doi: [10.1016/j.athoracsur.2017.04.024](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.04.024), indexed in Pubmed: [28669499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669499/).
29. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract*. 2019; 15(1): 20–50.
30. Tomaszek SC, Kim Y, Cassivi SD, et al. Bronchial resection margin length and clinical outcome in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40(5): 1151–1156, doi: [10.1016/j.ejcts.2011.02.042](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.02.042), indexed in Pubmed: [21450488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450488/).
31. Poullis M, McShane J, Shaw M, et al. Bronchial resection margin and long-term survival in non-small-cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012; 20(4): 432–438, doi: [10.1177/0218492312443231](https://doi.org/10.1177/0218492312443231), indexed in Pubmed: [22879550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22879550/).
32. Kim D, Kim HK, Choi YS, et al. Central Lung Cancer Management: Impact of Bronchial Resection Margin Length. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 63(7): 583–588, doi: [10.1055/s-0034-1383813](https://doi.org/10.1055/s-0034-1383813), indexed in Pubmed: [25032722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032722/).
33. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. British Thoracic Society, Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 3: iii1–ii27, doi: [10.1136/thx.2010.145938](https://doi.org/10.1136/thx.2010.145938), indexed in Pubmed: [20940263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940263/).
34. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30(5): 787–792, doi: [10.1016/j.ejcts.2006.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.08.008), indexed in Pubmed: [16971134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971134/).
35. Wang L, Yan X, Zhao J, et al. Expert consensus on resection of chest wall tumors and chest wall reconstruction. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10(11): 4057–4083, doi: [10.21037/tlcr-21-935](https://doi.org/10.21037/tlcr-21-935), indexed in Pubmed: [35004239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004239/).
36. Kozower B. Chest Wall Resection and Reconstruction for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007; 12(4): 279–285, doi: [10.1053/j.optechstcvs.2007.10.002](https://doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2007.10.002).
37. Jones GD, Caso R, No JS, et al. Prognostic factors following complete resection of non-superior sulcus lung cancer invading the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020; 58(1): 78–85, doi: [10.1093/ejcts/ezaa027](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa027), indexed in Pubmed: [32040170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040170/).
38. Rusch VW. Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol*. 2006; 7(12): 997–1005, doi: [10.1016/S1470-2045\(06\)70974-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70974-3), indexed in Pubmed: [17138221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138221/).
39. Matsuoka H, Nishio W, Okada M, et al. Resection of chest wall invasion in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(6): 1200–1204, doi: [10.1016/j.ejcts.2004.07.038](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.07.038), indexed in Pubmed: [15541985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541985/).
40. Burkhart HM, Allen MS, Nichols FC, et al. Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(4): 670–675, doi: [10.1067/mtc.2002.121159](https://doi.org/10.1067/mtc.2002.121159), indexed in Pubmed: [11986594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986594/).
41. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119(6): 1147–1153, doi: [10.1067/mtc.2000.106089](https://doi.org/10.1067/mtc.2000.106089), indexed in Pubmed: [10838531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10838531/).
42. Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35(3): 450–456, doi: [10.1016/j.ejcts.2008.11.032](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.11.032), indexed in Pubmed: [19188079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188079/).
43. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, et al. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80(6): 2032–2040, doi: [10.1016/j.athoracsur.2005.03.088](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.03.088), indexed in Pubmed: [16305839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16305839/).
44. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9): 1243–1260, doi: [10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630), indexed in Pubmed: [26291008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/).
45. Chen D, Mao Y, Wen J, et al. Tumor Spread Through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108(3): 945–954, doi: [10.1016/j.athoracsur.2019.02.045](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.02.045), indexed in Pubmed: [30914285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914285/).
46. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105(6): 1655–1663, doi: [10.1016/j.athoracsur.2018.01.037](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.037), indexed in Pubmed: [29453963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453963/).
47. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, et al. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III. *Lung Cancer*. 2018; 120: 14–21, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.018), indexed in Pubmed: [29748009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748009/).
48. Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(5): 806–814, doi: [10.1097/JTO.0000000000000486](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486), indexed in Pubmed: [25629637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629637/).
49. Masai K, Sakurai H, Sakeda A, et al. Prognostic Impact of Margin Distance and Tumor Spread Through Air Spaces in Limited Resection for Primary Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(12): 1788–1797, doi: [10.1016/j.jtho.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.015), indexed in Pubmed: [28882585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882585/).
50. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998; 352(9124): 257–263, indexed in Pubmed: [9690404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690404/).
51. Hui Z, Men Yu, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(8): 1178–1185, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.1910](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1910), indexed in Pubmed: [34165501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165501/).
52. Hui Z, Men Yu, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(8): 1178–1185, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.1910](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1910), indexed in Pubmed: [34165501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165501/).
53. Yao B, Zhang H, Liang Xi, et al. Efficacies of different postoperative radiotherapy techniques in patients with N2 non-small cell lung

- cancer: a meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2024; 16(11): 7016–7035, doi: [10.62347/JGIB9696](https://doi.org/10.62347/JGIB9696), indexed in Pubmed: [39678624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39678624/).
54. Kim BH, Kim JS, Kim HJ. Exploring the past, present, and future of postoperative radiotherapy for N2 stage non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2023; 41(3): 144–153, doi: [10.3857/roj.2023.00430](https://doi.org/10.3857/roj.2023.00430), indexed in Pubmed: [37793623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37793623/).
55. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
56. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(10): 1830–1840, doi: [10.1200/JCO.22.02186](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02186), indexed in Pubmed: [36720083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720083/).
57. Wu YL, Tsuboi M, John T, et al. ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1711–1723, doi: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071), indexed in Pubmed: [32955177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/).
58. Tsuboi M, Herbst R, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023; 389(2): 137–147, doi: [10.1056/nejmoa2304594](https://doi.org/10.1056/nejmoa2304594).
59. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. ALINA Investigators. Alectinib in Resected -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024; 390(14): 1265–1276, doi: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532), indexed in Pubmed: [38598794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38598794/).
60. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023; 34(10): 907–919, doi: [10.1016/j.annonc.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.001), indexed in Pubmed: [37467930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467930/).

Debaty onkologiczne 2026



SZCZEGÓŁY



Gdańsk,
17–18 kwietnia 2026 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

www.debatyonko.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211. z późn. zm.).

PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Rak płuca 2026

Modelowa ścieżka
pacjenta



- Rzeszów,
6 lutego 2026 roku
- Szczecin,
3 kwietnia 2026 roku

- Katowice,
3 października 2026 roku
- Wrocław,
10 października 2026 roku

SZCZEGÓŁY



Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

www.cyklrakpluca.viamedica.pl

Konferencja jest przeznaczona wyłącznie dla osób uprawnionych do wystawiania recept lub prowadzących obrót produktami leczniczymi. Podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 750). Organizator działa zgodnie z Kodeksem Dobrych Praktyk INFARMA.

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER

Onkologia
W PRAKTYCE KLINICZNEJ

onkoedu
Serwis dla lekarzy onkologów

tvmed

ikamed.pl

XXI Konferencja Edukacyjna

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ



SZCZEGÓŁY



**Warszawa,
5–7 marca 2026 roku**

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

www.owpk.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).

PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER

