

# Czerniak skóry – nowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

\*Ewa Telka, Krzysztof Szczepanik

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Leszek Miszczyk

## CUTANEUS MELANOMA – NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC GUIDELINES

### Summary

The cutaneous melanoma is characterized by asymmetry of colour, jagged edges, heterogeneity of colours and diameters < 5 mm, but the majority of melanomas do not meet these criteria. Currently, the basis for the diagnosis and eligibility for excising a biopsy is Botox. Early diagnosis and surgical removal of the suspect lesion offers the chance of a cure in more than in 90% of patients, thereby improving their prognosis. The next step in the proceedings is the qualification of patients for radical cut excising scar tissue after biopsy with appropriate margins and sentinel lymph node biopsy. In patients with metastases to the lymph nodes is recommended radical lymphadenectomy. In patients with cutaneous melanoma with a high risk of relapse – metastases in the lymph nodes and or ulceration of the primary tumor is the preferred procedure for including the prospective clinical trials. In metastatic is recommended to perform testing for the BRAF mutation. At the stage of generalization seems to be the most appropriate treatment in clinical trials.

Key words: cutaneous melanoma, early diagnosis and treatment

### WSTĘP

Czerniak złośliwy jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej, wywodzącym się z komórek barwnikowych wytwarzających melaninę – melanocytów. Charakteryzują się dużą złośliwością z powodu szybkiego wzrostu, wczesnych i licznych przerzutów drogą chłonną i krwionośną oraz niewielkiej wrażliwości na leczenie. Mimo rzadkiej zachorowalności (6,5/100 000), tj. 2400 zachorowań rocznie, czerniak złośliwy należy do nowotworów o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań (1, 2).

W Polsce liczba zachorowań w latach 1982-2002 zwiększyła się aż 3-krotnie z medianą wieku zachorowania około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności wynoszą 3,3/100 000 u mężczyzn i 2,6/100 000 u kobiet, co odpowiada 600 zgonom z powodu czerniaka u mężczyzn i 550 – u kobiet (2, 3).

Do czynników zwiększonego ryzyka zachorowania na czerniaka skóry należą: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niska zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół zmian atypowych – ang. *familial atypical mole syndrome*; FAMS). Możliwa wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego – biopsja wycinająca zmiany pierwotne i przerzuty do sąsiadujących węzłów chłonnych – stwarza dopiero możliwość wyleczenia czerniaka skóry (4-6).

Celem pracy jest przedstawienie nowych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia czerniaka skóry na podstawie badań naukowych oraz zaleceń ekspertów, które są powszechnie akceptowane i uznawane za obowiązujące zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Obowiązującą zasadą jest leczenie chorych na czerniaka złośliwego w ramach zespołów wielodyscyplinarnych.

### CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA, DIAGNOSTYKA I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CZERNIAKA SKÓRY

Klasyczna charakterystyka czerniaka skóry obejmuje asymetrię zmiany, nierówne brzegi, heterogenność barw i średnicę powyżej 5 mm. Obecne dane wskazują, że ponad 50% czerniaków skóry nie spełnia tych kryteriów. Dlatego podstawą klinicznej diagnostyki różnicowej i kwalifikacji do biopsji wycinającej jest obecnie dermatoskopia. Jest obecnie zalecanym badaniem wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce (mikroskopia epiluminescencyjna lub dermoskopia) lub wideodermatoskopia. Metoda ta pozwala na poprawę czułości diagnostycznej o 30%. Najprostszą techniką jest tzw. trypunktowa skala dermatoskopowa, która opiera się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia 2 z 3 następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwinkowa, 3) niebiesko-biały welon.

Czułość dermatoskopii wynosi 94,2%. Inne metody analizy dermoskopowej, w tym metoda dermoskopowa

ABCD, analiza wzorca, skala 7-punktowa, metoda Meinziessa lub algorytm CASH (ang. *color, architecture, dymetry, homogenaty*), charakteryzuje porównywalną czułość przy nieco większej swoistości. Te systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w szczególnych lokalizacjach, w tym zmian na skórze dłoni i stóp, na owłosionej skórze głowy, na skórze twarzy lub błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych. W tych przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji (4, 7).

Ponad 80% czerniaków skóry jest rozpoznawanych jako zmiana miejscowa, a u 15% chorych czerniak występuje w stadium regionalnego zaawansowania lub uogólnienia choroby (4, 6, 8).

Czerniak może rozwijać się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego jako zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów, swędzenie lub krwawienie. Obecnie amerykański kliniczny system klasyfikacji czerniaków wczesnych ABCDE: A (asymetry) – asymetria względem podłoża w każdej osi, obraz nieregularny z wyniosłościami zwanymi wyspami; B (borders) – brzegi nierówne i postrzępione; C (color) – kolor różnorodny, od jasnobrązowego po czarny, stalowy, z nierównym rozkładem barwnika, często z punktowymi depozytami widocznymi w badaniu dermatoskopowym; D (diameter) – średnica większa niż 5 mm lub D (dynamics) – dynamika zmian morfologicznych w guzie; E (elevation) – wypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego skórę naskórka lub powiększenie się średnicy (*extension* lub *evolution*) zmiany oraz brytyjska 7-punktowa skala Glasgow: (1 – powiększanie, 2 – zmiana kształtu, 3 – zmiana koloru, 4 – obecność stanu zapalnego, 5 – obecność sączenia, krwawienia ze zmiany lub widoczny strup, 6 – zaburzenia czucia, np. przeczulica i świąd, 7 – średnica > 7 mm) pozwalają na identyfikację znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Jednak żadna z tych skal nie może służyć jako badanie przesiewowe diagnostyczne w klinicznej praktyce, gdyż nie pozwalają one na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków, w tym czerniaków wczesnych (poniżej 5 mm), czerniaków guzkowych i bezbarnikowych, a także zmian w obrębie owłosionej skóry głowy. Główną wadą skali Glasgow jest brak różnicowania między zmianami zapalnymi a nowotworowymi skóry. Ponadto wiele badań opiera się na założeniu, że chory może precyzyjnie w wywiadzie przedstawić ewolucję zmian na skórze (2, 3, 9).

Podstawą rozpoznania jest nadal wynik badania histopatologicznego całej usuniętej chirurgicznie zmiany na skórze, po czym należy zastosować leczenie zgodne z oceną TNM i stopnia zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku (tab. 1, 2).

#### ZASADY LECZENIA CZERNIAKA

Podstawowym leczeniem czerniaka skóry jest leczenie chirurgiczne, które jest postępowaniem z wyboru (biopsja wycinająca), ewentualnie docięcie blizny z odpowiednimi marginesami oraz biopsja węzła wartowniczego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub po wykonaniu biopsji cienkoigłowej klinicznie podejrzanych węzłach chłonnych zalecana jest limfadenektomia

Tabela 1. Klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania według TNM AJCC/UICC.

Cecha T	Grubość nacieku w mm	(Mikro-) owrzodzenie
T1	< 1	a: bez owrzodzenia + indeks mitotyczny < 1/mm <sup>2</sup> b: z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny > 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,00	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T3	2,01-4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T4	< 4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut**
N2	2-3	a: mikroprzerzut b: makroprzerzut c: przerzuty in-transit***/satelitoza**** bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 i > węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty in-transit/zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza splotem regionalnym	Prawidłowy
M1b	Płuca	Prawidłowy
M1c	Inne niż wyżej wymienione narządy trzewne	Prawidłowy
	Każde umiejscowienie	Podwyższony

\*Mikroprzerzut w węzle chłonny – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonaniu biopsji węzła wartowniczego.

\*\*Makroprzerzut w węzle chłonny – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po limfadenektomii terapeutycznej.

\*\*\**In-transit* – przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry do poziomu pierwotnego najbliższego splotu chłonnego.

\*\*\*\*Satelitoza – nacieki nowotworowe lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry.

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC.

Stopniowanie kliniczne*				Stopniowanie patologiczne**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III***	Każdy T	N1 N2 N3	M0				
				IIIA	T1-T4a T1-T4a	N1a N2a	M0 M0
				IIIB	T1-T4b	Na1	M0
					T1-T4b	N2a	M0
					T1-T4a	N1b	M0
					T1-T4a	N2b	M0
					T1-T4a	N2c	M0
				IIIC	T1-T4b	N1b	M0
					T1-T4b	N2b	M0
					T1-T4b	N2c	M0
					Każdy T	N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

\*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną obecność przerzutów. Może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych.

\*\*Stopniowanie patologiczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu chłonnego po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopnia 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu).

\*\*\*W stopniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

regionalnego spływu chłonnego. Obecnie po leczeniu chirurgicznym stosuje się leczenie uzupełniające w wybranych przypadkach lub powinno być ono indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej.

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany. Obecnie zalecane są marginesy 5 mm po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej: w czerniaku *in situ* – 5 mm, w czerniaku o grubości < 2 mm – margines 1 cm, w czerniaku o grubości > 2 mm – margines 2 cm. Zastosowanie większego marginesu (> 2 cm) zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Opierając się na wynikach 6 wieloośrodkowych badań klinicznych z losowym doбором chorych, odstąpiono od wykonywania rozległych (tj. marginesów > 3 cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek. Ze względu na tendencję tego nowotworu do głębokiego naciekania skóry oraz przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych nawet we wczesnym stadium zaawansowania rokowanie jest złe. Wyniki leczenia

we wczesnych stadiach czerniaka są zadawalające i wynoszą 60-90% 5-letnich przeżyć, podczas gdy w stadium zaawansowania regionalnego wynoszą 20-70%, a w stadium uogólnienia – jedynie 5-10% przeżyć 5-letnich.

Chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania, gdzie 5-letnie przeżycie całkowite wynosi od 13 do 69%. Perspektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonywania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych przerzutów czerniaka do węzłów chłonnych. Obecnie limfadenektomię zaleca się u chorych tylko w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu czerniaka w węzłach wartowniczych w niepodjęrzanych klinicznie spływach chłonnych lub w przypadku stwierdzenia przerzutu z podejrzanych, powiększonych klinicznie węzłów chłonnych na podstawie materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych. Wykonując limfadenektomię terapeutyczną, należy kierować się następującymi zasadami: w spływie

pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z ich anatomiczną definicją (3 grupy węzłów piętro górne wraz z otaczającymi je podwężziami); w spływie pachwinowym należy usunąć węzły pachwinowo-udowe, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych oraz węzły dołu zastłonowego, zaś w spływie szyjnym – węzły szyi powierzchowne przednie i tylne oraz głębokie w jednym bloku. Niekiedy wykonuje się limfadenektomię dołu łokciowego lub podkołanowego (1, 2, 4, 6, 10).

#### LECZENIE WZNOW I PRZERZUTÓW *IN-TRANSIT*

Wznową miejscową często po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego określa się rozprzestrzenianie się czerniaka drogą naczyń chłonnych, a więc mikrosatelity stają się makrosatelitami, a następnie mogą rozprzestrzeniać się jako przerzuty *in-transit*. Rokowanie w tych przypadkach nie jest dobre, gdzie 10-letnie przeżycie wynosi 20-30%. W tych przypadkach nadal podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne, czyli usunięcie guza z marginesem 1-2 cm na boki niezmienionej nowotworowo skóry wraz z powięzią z następowym przeszczepem skórno-naskórkowym. W przypadku przerzutów *in-transit* leczenie chirurgiczne polega na usunięciu zmian policzalnych (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (może być on wąski makroskopowo). Nie zaleca się wykonywania amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit*; u tych chorych należy rozważyć uzupełniające leczenie systemowe chemioterapią. Najczęściej jest to izolowana perfuzja pozaustrojowa kończyny z hipertermią przy użyciu melfalanu HILP (ang. *hypothermic isolated limb perfusion*) (2, 5, 11-13).

#### LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia, immunoterapia) w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem perspektywnych badań klinicznych. Na podstawie 3 badań (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG, ECOG 1684) jedynie interferon alfa-2b w wysokich dawkach został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III, a interferon alfa-2b w niskich dawkach dla chorych w stopniu II w Europie (dawkowanie to nie zostało zarejestrowane w USA) (13, 14). Ostatnie metaanalizy wykazały zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17-18% oraz poprawę przeżyć wolnych od nawrotu o około 3-5%. Inne metody immunoterapii (np. interleukina 2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.

Inne metody immunoterapii np. interleukina-2, szczepionki lub leki cytotoksyczne obecnie nie mają żadnego zastosowania w leczeniu uzupełniającym pooperacyjnym.

W indywidualnych przypadkach po leczeniu operacyjnym czerniaków o dużym ryzyku nawrotu możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii w schemacie frakcjonowania konwencjonalnym lub 3-8Gy/frakcji zależnie od lokalizacji czerniaka. Wskazaniem do uzu-

pełniającej radioterapii po usunięciu guza pierwotnego są takie czynniki jak: czerniak delmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po usunięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm, lokalizacja ogniska pierwotnego w regionie głowy i szyi (radioterapia może być stosowana jako samodzielna metoda leczenia w przypadku rozległej LMM), stan po wycięciu wznowy miejscowej, zaś wskazaniami do radioterapii po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych są obecnie: naciek pozatorebkowy węzła chłonnego, zajęcie 4 i więcej węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (2 i > przerzutowo zmienione węzły chłonne lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji (8, 11). W leczeniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (ból i owrzodzenia) i kościach (przeciwbólowo). Obserwowano również odpowiedzi przy połączeniu radioterapii z hipertermią (8, 11).

W większości przypadków leczenie cytostatykami jak: dakabazyna, adriamycyna, cCisplatyna nie przynosi większych korzyści. Dakarbazyna jest jedynym lekiem cytotoksycznym zarejestrowanym w leczeniu czerniaka w stadium uogólnienia, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (15% obiektywnych odpowiedzi, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące). Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatyną, alkaloidami barwinka (Winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (karmustyna) oraz tamoksyfen nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych. Zastosowanie chemioterapii łącznie z interleukiną-2 i interferonem alfa-2b nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. U chorych z mutacją genu kodującego kinazę BRAF został obecnie zarejestrowany Wemurafenib (mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi 6-7 miesięcy), a wyniki badań II i III fazy wykazały medianę przeżyć całkowitych u chorych na czerniaki w stadium uogólnienia na poziomie 13-16 miesięcy, co znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych.

W 2012 roku potwierdzono również skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF-Dabrafenibu, charakteryzującego się podobną skutecznością do Wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności. Po niepowodzeniu wcześniejszej terapii leczenia chorych na czerniaki przerzutowe został obecnie zarejestrowany Ipilimumab i wykazał znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych w porównaniu do szczepionki peptydowej gp100, ale bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji (15, 16). Przy zmianach w OUN niemożliwych do wycięcia postęp w leczeniu czerniaka zależy od liczby i lokalizacji przerzutów, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć leczenie chirurgiczne lub napromienianie OUN (2, 12, 16-19, 20).

Wyniki leczenia chorych na czerniaki w IV stopniu lub z przerzutami są niezadawalające (mediana przeżycia wynosi 6-10 miesięcy), a 5-letnie OS < 10%. Postęp w leczeniu czerniaka w stadium uogólnienia, przy



niewielkiej skuteczności leków cytotoksycznych, jest związany immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał nonoklonalnych anti-CTLA4 hamujących uogólnione mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz z leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na czerniaka w stadium uogólnienia jest rozważenie włączenia chorego do perspektywicznych badań klinicznych (2, 16, 18).

#### PODSUMOWANIE

Podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu czerniaka skóry ma biopsja wycinająca znamion podejrzanych i atypowych. Uważa się, że wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka poprawia rokowanie i daje szansę na wyleczenie u około 90% chorych. Znamiona barwikowe do 2 cm w osi długiej mogą być usunięte w ramach wycięcia jako biopsja wycinająca. Kolejne etapy to: kwalifikacja chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz biopsja węzła wartownika. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zalecane jest obecnie włączenie do badań klinicznych chorych o wysokim ryzyku nawrotu.

Obecność przerzutów odległych wiąże się ze złym rokowaniem. Zalecane jest obecnie włączenie do badań klinicznych chorych w stadium uogólnienia choroby oraz wykonywanie badania genu BRAF. W leczeniu systemowym znajdują zastosowanie inhibitory BRAF w przypadku potwierdzenia mutacji genu BRAF V600, ipilimumab po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oraz chemioterapia oparta na dakarbazynie.

Mając świadomość niskiego efektu terapeutycznego leczenia czerniaka skóry, należy uważać, że koncentracja chorych w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych pozwoli na poprawę diagnostyki, rozpoznawania, a także leczenia tych chorych. □

#### Piśmiennictwo

1. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp.: Czerniak skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 20-32. 2. Rutkowski P, Wysocki P, Nowecki Z i wsp.: Czerniak skóry

– zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 r. *Onkol Prakt Klin* 2012, tom 8; 6: 219-233. 3. Rutkowski P (red.): Złośliwe nowotwory skóry. *Via Medica*, Gdańsk 2011. 4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206. 5. Dunton CJ, Kautzky M, Hanam Ch: Malignant melanoma of the vulva: a review. *Obstet Gynecol* 1995; 10: 739-746. 6. Dummer R, Hauschild A, Placek W i wsp.: Czerniak skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 20-32. 7. Eggermont AMM, Gore M, Marsden J et al.: Randomised adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem Oncol* 2007; 34: 509-515. 8. Ballo MT, Ang KK: Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology* 2004; 18: 99-107. 9. Woolcott RJ, Henr RJ, Houghton CR: Malignant melanoma of the vulva. *Australian Experience J Reprod Med* 1988; 33(8): 699-702. 10. De Somone P, Silipo V, Buccini P et al.: Vulval melanoma: a report of 10 cases and review. *Melanoma Res* 2008; 2: 127-133. 11. Burmesteyn 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 randomized trial. *Lancet Oncology* 2012; 13: 589-597. 12. Eggermont AM, Suci S, Tesori A et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952. *Eur J Cancer* 2012; 48: 218-225. Epub 2011, Nov 5. 13. Nowecki Z, Rutkowski P, Michej W: The Survival Benefit to Patients with Positive Sentinel Node Melanoma After Completion Lymph Node Dissection May Be Limited to the Subgroup with a Primary Lesion Breslow Thickness Greater Than 1.0 and Less Than or Equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2223-2234. 14. NCCN Guidelines. Melanoma; version 1.2013. 15. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M i wsp.: Ipilimumab – postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka *Onkol Prakt Klin* 2011; 7: 231-245. 16. Wong S, Balch C, 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: 2912-2918. Epub 2012, Jul 9 Review. 17. Flathery KT, Robert C, Hersey P et al: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Eng J Med* 2012; 367(2): 107-114. Epub 2012, Jun 4. 18. Guo J, Si J, Kong Y et al.: Phase III-open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2904-2909. 19. Hauschild A, Grab JJ, Demidov et al.: Dabrafenib in BRAF- mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-365. 20. Wolchok JD, Hoos A, O'Day SJ et al.: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-7420.

nadesłano: 19.05.2014  
zaakceptowano do druku: 20.06.2014

Adres do korespondencji:  
\*Ewa Telka  
Zakład Radioterapii  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Wyrbrzeże AK 15, 44-101 Gliwice  
tel.: +48 607-359-030  
e-mail: etelka@neostrada.pl