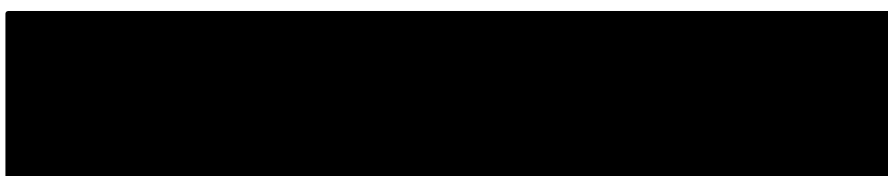


Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600

Analiza problemu decyzyjnego



2012

Spis treści

Skróty i akronimy	7
1 Cel analizy	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Patogeneza i etiologia.....	11
2.4 Obraz kliniczny	12
2.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	13
2.6 Ocena stopnia zaawansowania.....	15
2.7 Leczenie	17
2.7.1 Radioterapia.....	18
2.7.2 Dakarbazyna	18
2.7.3 Immunoterapia	19
2.7.4 <i>Leczenie celowane</i>	19
2.7.5 Leczenie skojarzone.....	20
2.7.6 Oporność czerniaka na leczenie	20
2.8 Rekomendacje i zalecenia.....	21
2.8.1 Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (2011 r.)	21
2.8.2 Zalecenia <i>European Society for Medical Oncology</i>	23
2.8.3 Zalecenia <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	24
2.8.4 Zalecenia <i>National Health and Medical Research Council (Australia)</i>	25
2.8.5 Zalecenia <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	25
2.9 Test na obecność mutacji BRAF	26
3 Interwencja – Wemurafenib (Zelboraf®)	27
3.1 Właściwości farmakodynamiczne	27
3.2 Zarejestrowane wskazania.....	28
3.3 Przeciwwskazania	28
3.4 Dawkowanie	28
3.5 Działania niepożądane	30

4	Komparatory	31
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	31
■	■	32
■	■	32
■	■	33
■	■	33
■	■	33
■	■	33
■	■	34
5	Oceniane punkty końcowe	35
5.1	Skuteczność leczenia	35
5.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	37
6	Problem decyzyjny wg PICO	38
	Piśmiennictwo	39

Skróty i akronimy

AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. <i>The American Joint Committee on Cancer</i>)
CT	Tomografia Komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
cuSCC	Rak płaskokomórkowy skóry (ang. <i>cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DTIC	Dakarbazyna (ang. <i>Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAMS	Rodzinny zespół znamion atypowych (ang. <i>familial atypical mole syndrome</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Zgodnie z zaplanowanym protokołem (ang. <i>Intention To Treat</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PET	Pozytonowa Emisyjna Tomografia Komputerowa (ang. <i>Positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
TNM	Guz, węzeł, przerzut (ang. <i>tumor, node, metastasis</i>)
TTF	Czas do niepowodzenia terapii (ang. <i>time-to-treatment failure</i>)
TTP	Czas przeżycia do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dotyczącej zastosowania wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600 z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego zostanie zaproponowany opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

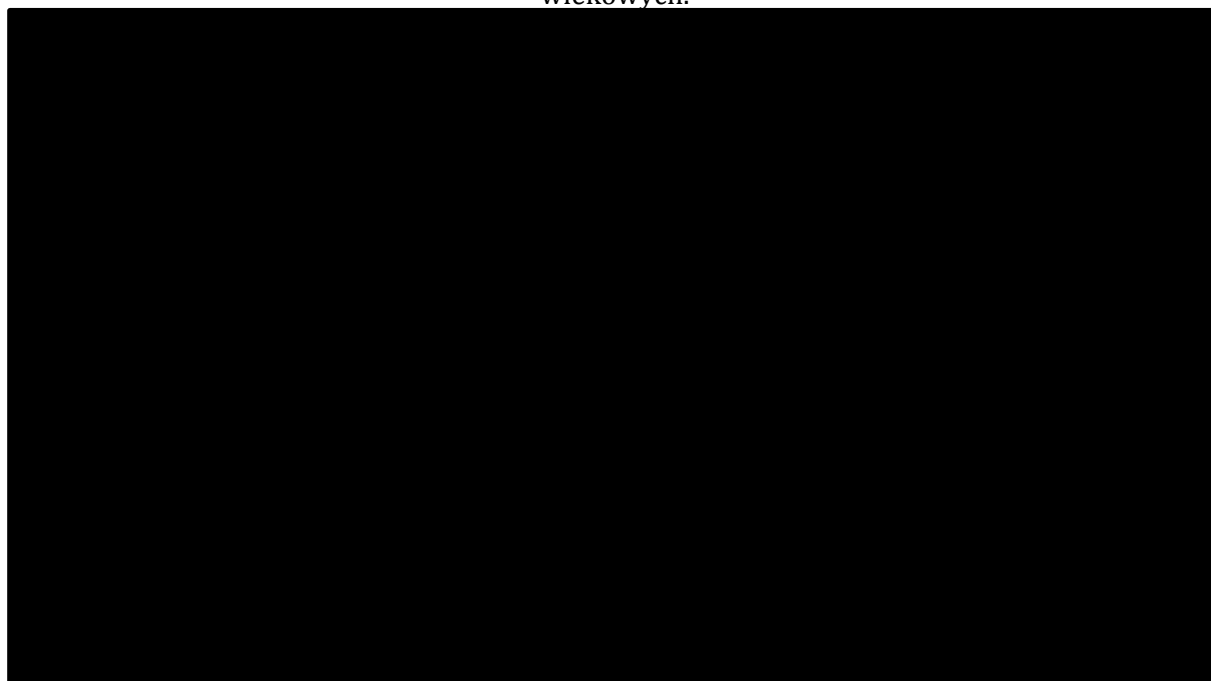
Czerniak skóry (łac. *melanoma malignum*) to nowotwór złośliwy, który wywodzi się z komórek barwnikowych (melanocytarnych) o pochodzeniu neuroektodermalnym. Punktem wyjścia czerniaka jest najczęściej skóra, ale około 10% nowotworów rozwija się pierwotnie w innych narządach, najczęściej błonie śluzowej jamy ustnej i narządów płciowych bądź gałce ocznej [28].

2.2 Epidemiologia

Czerniak skóry występuje w Polsce rzadko (około 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry), ale charakteryzuje się największą dynamiką zachorowań i odpowiada za 80% zgonów z powodu złośliwych nowotworów dermatologicznych [20,22,36].

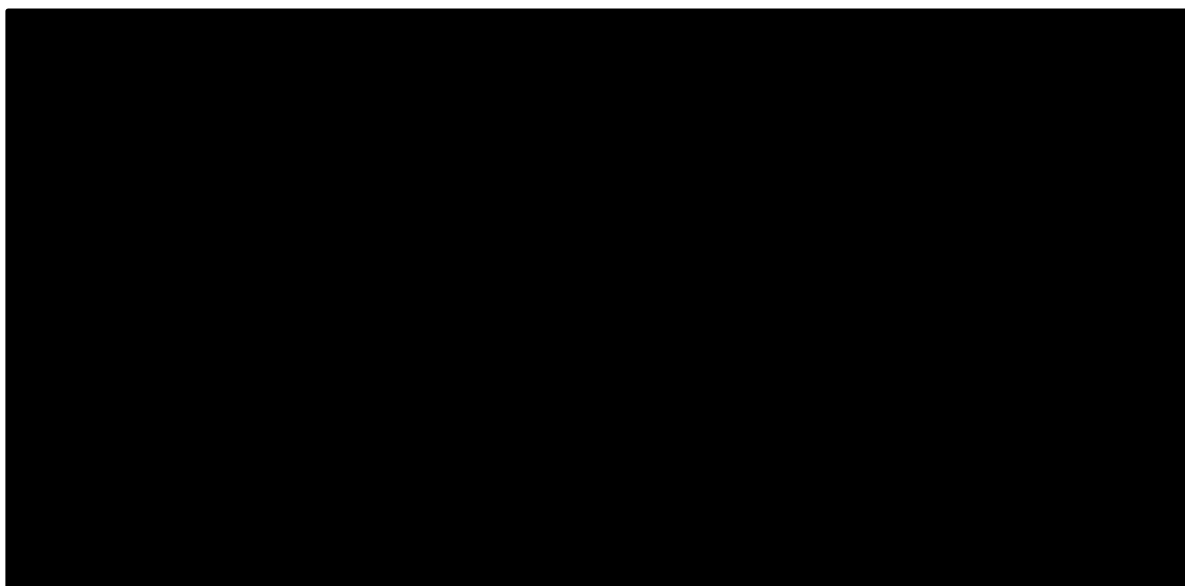
W 2009 roku w Polsce odnotowano 1186 nowych zachorowań u mężczyzn oraz 1376 nowych zachorowań u kobiet. Poniżej przedstawiono zależność liczby zachorowań na czerniaka skóry w 2009 roku w Polsce od wieku (Wykres 1) [28]. Wstandaryzowany wskaźnik zachorowalności na czerniaka skóry wyniósł w 2009 roku u kobiet 4,4/100 000, zaś u mężczyzn 4,5/100 000, co daje odpowiednio 12. oraz 13. miejsce pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów [23]. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi 51 lat [45].

Wykres 1. Liczba zachorowań na czerniaka skóry w 2009 roku w Polsce – rozkład według grup wiekowych.



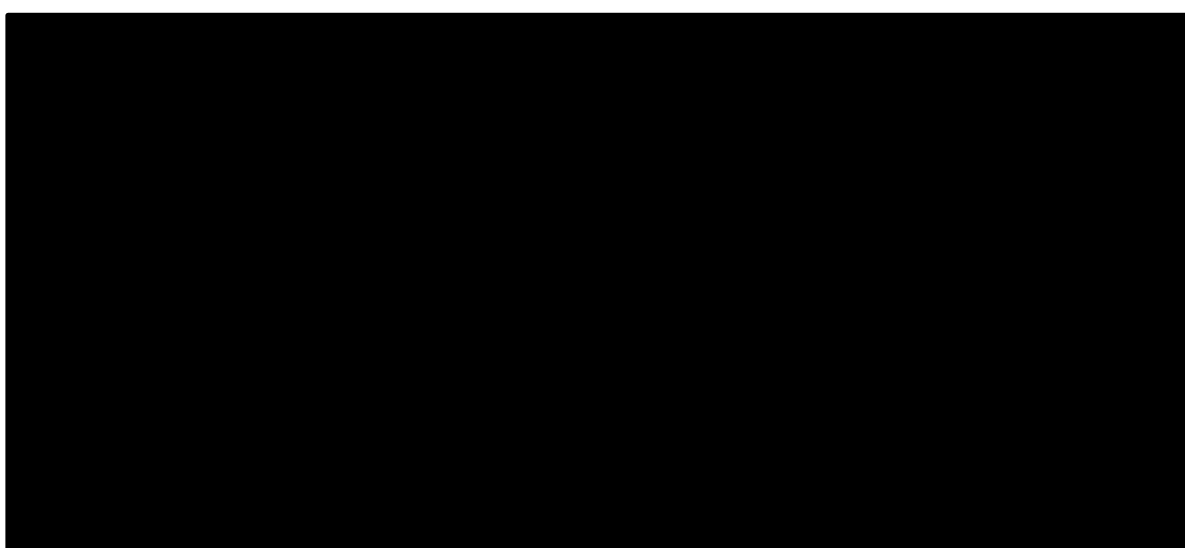
████████████████████ natomiast według prognoz WHO w 2015 roku na czerniaka skóry zachoruje w Polsce 2741 osób (1499 mężczyzn oraz 1242 kobiet) [17]. W 2025 roku liczba zachorowań w całej populacji może ulec podwojeniu w stosunku do liczby zachorowań z 2006 roku [11].

Wykres 2. Wzrost zachorowań na czerniaka skóry w latach 1999-2009 oraz szacowana liczba zachorowań w 2012 roku w Polsce.



Liczba zgonów na czerniaka skóry w Polsce w 2009 roku wynosiła 614 wśród mężczyzn oraz 530 wśród kobiet. Wystandaryzowany wskaźnik śmiertelności wyniósł odpowiednio 2,3/100 000 oraz 1,3/100 000. Poniżej przedstawiono histogram liczby zgonów z powodu czerniaka skóry w 2009 roku w Polsce [23].

Wykres 3. Śmiertelność spowodowana czerniakiem skóry w 2009 roku w Polsce – rozkład według grup wiekowych.



Poniżej przedstawiono wartości wskaźników 1-roczyń, 3-letnich i 5-letnich przeżyć względnych u pacjentów w grupie wiekowej 15-99 lat (zdiagnozowanych w latach 2000-2002) (Tabela 1) oraz wartości wskaźników 5-letnich przeżyć względnych z podziałem wg grup wiekowych (Tabela 2) [43].

Tabela 1. Wartości wskaźników przeżyć względnych u pacjentów w grupie wiekowej 15-99 lat.

	Wskaźniki przeżyć względnych		
	1-roczyń	3-letni	5-letni
Mężczyźni	80,0%	60,0%	54,4%
Kobiety	86,8%	72,7%	65,7%
Ogółem	84,0%	67,0%	61,0%

Tabela 2. Wartości wskaźników 5-letnich przeżyć względnych – podział według grup wiekowych.

	Grupa wiekowa				
	15-44	45-54	55-64	65-74	75+
Mężczyźni	57,2%	52,5%	52,1%	55,1%	56,8%
Kobiety	74,0%	70,0%	64,7%	59,5%	52,4%
Ogółem	66,7%	62,0%	59,1%	57,5%	53,9%

2.3 Patogeneza i etiologia

Patogeneza czerniaka związana jest z mutacjami DNA prowadzącymi do aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych nowotworu, jak również do amplifikacji albo utraty części bądź całości chromosomów. W efekcie tych nieprawidłowości (zachodzących na poziomie genomu) następuje mutacja profili kariotypowych – różnych dla poszczególnych podtypów czerniaka. W podtypach tych zidentyfikowano dotychczas niektóre z nawracających w nich mutacji molekularnych, m.in.: mutacje w onkogenach BRAF, C-KIT, GNAQ, GNA11 i NRAS oraz mutacje w genach supresorowych PTEN i P53.

Niektóre ze zmian molekularnych mogą mieć związek z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka:

- mutacje C-KIT często spotykane są w czerniakach odsiebnych części kończyn i błon śluzowych, ale rzadko w nowotworach, które rozwijają się w obrębie skóry przewlekłe podanej na uszkodzenia spowodowane promieniowaniem słonecznym,
- mutacje GNAQ i GNA11 (wzajemnie się wykluczające) obecne są w około 80% przypadków czerniaka naczyńówki,
- mutacje w szlaku kinaz MAP występujące w ¾ przypadków czerniaka skóry – są to wzajemnie wykluczające się mutacje NRAS oraz BRAF (mutacje BRAF wykrywane są przede wszystkim w czerniakach powstających w skórze nienarażonej na przewlekły wpływ promieni słonecznych).

Białko BRAF jest najczęściej zmutowanym białkiem w czerniakach. Mutacje te mogą występować zarówno w ognisku pierwotnym, zmianach przerzutowych, jak i w łagodnych znamionach skóry. Najczęściej występującą mutacją w genie kodującym BRAF jest muta-

cja V600E (74-90%) oraz mutacja V600K (19-26%). Mutacja V600E polega na substytucji waliny przez kwas glutaminowy prowadzącej do zwiększenia aktywności kinazy i w rezultacie do pobudzenia sygnałów ERK oraz proliferacji komórki niezależnie od bodźców zewnętrznych.

Czerniaki ze zmutowanym białkiem BRAF (mutacja V600E) odznaczają się specyficznym obrazem kliniczno-patologicznym. Do jego szczególnych cech należy:

- młodszy wiek chorego w momencie zachorowania,
- ognisko chorobowe zlokalizowane na skórze tułowia chorego,
- większa liczba znamion barwnikowych skóry,
- charakterystyczny obraz histopatologiczny (czerniaki guzkowe lub szerzące się powierzchownie),
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne.

Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie jest związana z grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow (patrz 2.5) lub ze skróceniem okresu pomiędzy jego zdiagnozowaniem a pojawieniem się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci czerniaka. Istnieje natomiast związek pomiędzy występowaniem mutacji w genie BRAF i czasem przeżycia chorych w 4. stopniu zaawansowania choroby [22].

Wśród czynników ryzyka rozwoju czerniaka skóry wymienić należy:

- fenotyp wrażliwości na słońce,
- ekspozycję na promienie UVA oraz UVB (naturalne lub sztuczne),
- liczne znamiona barwnikowe,
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne,
- predyspozycje genetyczne – np. FAMS,
- poprzednie zachorowanie na czerniaka [24,45].

2.4 Obraz kliniczny

Cechy kliniczne czerniaka skóry są odmienne dla postaci wczesnych i miejscowo zaawansowanych:

- wczesne: płaskie, niesymetryczne, wielobarwne, o nieregularnych i poszarpanych granicach ze zdrową skórą, bez wycieków z powierzchni zmiany,
- zaawansowane: uwypuklone ponad poziom skóry w całości lub swojej części, w niektórych przypadkach owrzodziałe z wydzieliną surowiczo-krwistą na powierzchni i z cechami aktywności biologicznej (zmiana kształtu, barwy, wielkości i podkrwawianie z powierzchni) [45].

2.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Wstępna diagnostyka czerniaka skóry powinna obejmować:

Badania podstawowe:

- podmiotowe – pytania o stan skóry (tzn. informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze lub wystąpieniu nowych znamion), wywiad lekarski obejmujący wszystkie czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaka skóry (patrz rozdz. 2.3),
- przedmiotowe – obejmuje badanie całej skóry chorego rozebranego w pozycji leżącej (najpierw na plecach potem na brzuchu), przy czym należy zwrócić uwagę na granice skóry owłosionej głowy, powierzchnię dłoni i podeszwy stóp oraz skórę między palcami, jak również okolice narządów płciowych i odbytu. Niezbędna jest także ocena cech klinicznych podejrzanej zmiany skórnej oraz badanie węzłów chłonnych regionalnych spływów (szyjnych, pachowych oraz pachwinowych) [35,45].

Zalecanym badaniem we wstępnej diagnostyce jest dermatoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermatoskopia [35,45]. Podstawą tej techniki jest przyżyciowe (*in vivo*) badanie zmian barwnikowych na powierzchni ciała przy zastosowaniu 10-40-krotnego powiększenia i środka oleistego. Wykorzystanie dermatoskopu umożliwia względnie łatwe rozróżnienie zmian nie pochodzących z melanocytów od chorób komórek barwnikowych. Zastosowanie tej metody jest związane z poprawą czułości diagnostycznej nawet o 27% [45].

W przypadku zespołu znamion atypowych dobrą praktyką jest gromadzenie dokumentacji fotograficznej zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych. W wątpliwych przypadkach, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa, zalecanym badaniem jest refleksyjna laserowa skaningowa mikroskopia konfokalna skóry [35].

W przypadku stwierdzenia obecności któregoś z wymienionych wyżej czynników, znamię należy wyciąć z odpowiednim marginesem i poddać badaniu histopatologicznemu [45].

Badania dodatkowe:

- podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH),
- konwencjonalną rentgenografię (RTG) klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodniej i bocznej),
- ultrasonografia (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych [35,45].

U chorych bez dolegliwości lub specyficznych objawów nie są konieczne inne badania dodatkowe (w tym CT i PET). Wykonanie badania komputerowej tomografii lub pozytonowej tomografii emisyjnej obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III wg skali AJCC (skala opisana poniżej), zwłaszcza z obecnością klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych. W przypadku podejrzenia przerzutów w pachwinowych bądź biodrowych lub zaślinowych węzłach chłonnych wskazane jest wykonanie badania CT miednicy. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów w mózgu wykonywane jest w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

U chorych z przerzutami czerniaka w węzłach chłonnych lub skórze z nieznanego ogniska pierwotnego konieczne jest staranne poszukiwanie ewentualnej zmiany pierwotnej (przede wszystkim owłosiona skóra głowy, błony śluzowe), jak również zebranie starannego wywiadu.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) jest metodą rozstrzygającą w postępowaniu diagnostycznym (żadne inne postępowanie nie daje prawidłowego rozpoznania) i jedyną zalecaną przez onkologów leczących czerniaki i patologów je diagnozujących. Biopsja wycinająca podejrzonej klinicznie zmiany skórnej jest postępowaniem z wyboru, ponieważ pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskania informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych [35,45].

Technika pobierania wycinków (biopsja)

Wyróżnia się dwie zasadnicze metody pobierania materiału do badania mikroskopowego. Pierwsza z nich, polega na wycięciu całej podejrzonej zmiany skórnej (*excisional biopsy*) i zalecana jest u większości chorych. Jest to postępowanie pozwalające na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka i uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych. Druga z metod stosowana jest w wyjątkowych przypadkach. Polega na usunięciu najbardziej reprezentatywnej części dużej zmiany w sytuacjach, gdy pierwotne wycięcie całości nie jest akceptowalne w przypadku braku histopatologicznego potwierdzenia czerniaka. Wycinek taki powinien zawierać cały przekrój zmiany z uwzględnieniem jej najbardziej wystającej części lub z owrzodzeniem. Pobrany w ten sposób wycinek pozwala na określenie głębokości naciekania według Clarka (Tabela 3) oraz grubości zmiany skórnej w skali Breslowa (Tabela 4). Tak pobrany materiał umożliwia ustalenie stopnia zaawansowania czerniaka [45].

Tabela 3. Skala naciekania czerniaka według Clarka (naciek w warstwach skóry).

Stopień naciekania	Głębokość nacieku (warstwa skóry)
I	naciek w obrębie naskórka (<i>in situ</i>)
II	naciek dochodzi do błony podstawnej
III	naciek dochodzi do warstwy brodawkowatej
IV	naciek dochodzi do warstwy siateczkowatej
V	naciek dochodzi do warstwy tkanki podskórnej

Tabela 4. Skala grubości czerniaka według Breslowa.

Stopień	Grubość zmiany [mm]
1	< 0,75
2	0,75 - 1,5
3	1,5 - 4,0
4	> 4,0

Biopsja wykonywana jest ambulatoryjnie w znieczuleniu miejscowym. Zalecany margines wycięcia zdrowej skóry wynosi 2 mm od brzegu zmiany (większy margines jest niewskazany), zaś głębokość wycięcia uzależniona jest od okolicy ciała oraz grubości tkanki podskórnej tłuszczowej. W trakcie biopsji nie wycina się powięzi. Kierunek linii nacięcia jest bardzo istotny – powinien uwzględniać kierunek drenażu chłonki i przebiegać do niego równoległe [45].

Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego (mikrostopniowanie II) jest obecnie niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W 1999 roku WHO stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaka skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonywania biopsji należy wykorzystać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwianiem [45].

Rozpoznanie różnicowe obejmuje:

- wczesny czerniak skóry:
 - znamię barwnikowe/melanocytarne łagodne (*naevus pigmentosus*), znamię łączące (*naevus melanocyticus junctionalis, marginalis*), znamię złożone (*naevus melanocyticus compositus*),
 - znamię błękitne (*naevus coeruleus*),
 - plama soczewicowata (*lentigo simplex*),
 - powierzchniowy rak podstawnokomórkowy skóry (*carcinoma basocellulare superficiale*),
- czerniak rozwinięty (zaawansowany miejscowo):
 - włókniak twardy (*dermatofibroma*),
 - rak podstawnokomórkowy barwnikowy (*carcinoma basocellulare pigmentosum*),
 - naczylniak (*haemangioma*) [45].

2.6 Ocena stopnia zaawansowania

Szerzenie się czerniaka odbywa się (podobnie jak dla innych nowotworów złośliwych) poprzez bezpośrednie naciekanie sąsiadujących tkanek i przez przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych, przy czym czerniak skóry może się także szerzyć w sposób typowy tylko dla niego.

Liczne przerzutowe guzki zlokalizowane w skórze wokół ogniska pierwotnego lub miejsca jego wycięcia nazywane są satelitami, zaś „*metastasis in transit*” to określenie guzka przerzutowego, występującego w skórze na drodze naczyń chłonnych drenujących z okolicy ogniska pierwotnego. Guzek ten powstaje w wyniku osiedlania i rozwoju komórek czerniaka, które rozprzestrzeniają się naczyniami chłonnymi z ogniska pierwotnego do regionalnego układu chłonnego. Ten sposób szerzenia jest charakterystyczny przede wszystkim dla czerniaków umiejscowionych na kończynach dolnych [45].

Najczęściej używanym systemem oceny stopnia rozwoju i rozprzestrzeniania się czerniaka skóry jest międzynarodowy system TNM (znany również jako system AJCC) [27]. Po przypisaniu odpowiednich kategorii T, N i M łączy się uzyskane informacje w celu określenia stadium rozwoju czerniaka w skali od 0 do IV. Od stycznia 2010 roku obowiązuje modyfikacja dotychczasowej klasyfikacji z roku 2002 [2]. Poniżej przedstawiona została klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka według TNM AJCC/UICC z 2010 r.

Tabela 5. Kategorie systemu TNM – cecha T (guz pierwotny).

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	Owrzodzenie
TX	nie można ocenić guza pierwotnego (np. poważna regresja czerniaka lub łyżeczkowanie)	
Tis	czerniak <i>in situ</i>	
T0	brak dowodów na guza pierwotnego	
T1	≤ 1,0	a: bez owrzodzenia i mitoza < 1/mm ² b: owrzodzenie lub mitoza ≥ 1/mm ²
T2	1,01 – 2,0	a: bez owrzodzenia b: owrzodzenie
T3	2,01 – 4,0	a: bez owrzodzenia b: owrzodzenie
T4	> 4,0	a: bez owrzodzenia b: owrzodzenie

Tabela 6. Kategorie systemu TNM – cecha N (regionalne węzły chłonne).

Cecha N	Liczba N z przerzutami	Typ przerzutu
NX	pacjenci, u których regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. zostały usunięte wcześniej z innego powodu)	
N0	nie wykryto regionalnych przerzutów	
N1	1 węzeł chłonny	a: mikroprzerzut * b: makroprzerzut **
N2	2-3 węzły chłonne	a: mikroprzerzut b: makroprzerzut c: <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza wraz z przerzutami do węzła(-ów) chłonnego(ych)	

* mikroprzerzuty – są rozpoznawane mikroskopowo po biopsji węzła wartowniczego lub po selektywnej limfadenektomii.

** makroprzerzuty – są definiowane jako klinicznie badalne węzły chłonne z przerzutami potwierdzonymi po limfadenektomii lub kiedy przerzuty przekraczają i naciekają poza torebkę węzła.

Tabela 7. Kategorie systemu TNM – cecha M (przerzuty odległe).

Cecha M	Umiejscowienie	Poziom LDH w surowicy
M0	brak dowodów potwierdzających przerzuty odległe	
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne poza splotem węzły chłonne	prawidłowy
M1b	płuca	prawidłowy
M1c	inne niż w/w narządy trzewne, każde umiejscowienie	podwyższony

Tabela 8. Podział na stopnie zaawansowania kliniczno-patologicznego czerniaka skóry według klasyfikacji AJCC/TNM.

Stopnie kliniczne *				Stopnie patologiczne **			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIA	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	każde T	≥ N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
				IIIC	T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
IV	każde T	każde N	M	IV	każde T	każde N	M1

* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Dlatego z zasady może być zastosowane tylko po wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej).

** Stopniowanie patologiczne zawiera w sobie z zasady mikrostopniowanie ogniska pierwotnego oraz mikrostopniowanie węzłów chłonnych regionalnego splotu: po biopsji węzła wartowniczego lub po limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego splotu).

2.7 Leczenie

Jak dotąd leczenie chorych na czerniaka w IIIC lub IV stopniu zaawansowania jest uznawane za trudne, a standard postępowania nie został opracowany. Dane pochodzące z analizy wyników badań klinicznych II fazy [21] wskazują, że mediana czasu przeżycia po zastosowaniu różnych metod leczenia systemowego wynosiła ok. 6 miesięcy. Leczenie operacyjne przerzutów jest możliwe tylko w części przypadków, tzn. gdy zmiany przerzutowe są pojedyncze i występują w tkance podskórnej, OUN albo płucach. Ponadto, brak jest dowodów naukowych potwierdzających wpływ tego typu postępowania na całkowite przeżycie. Leczenie systemowe stosuje się u chorych z nieoperacyjną albo wieloogniskową postacią choroby [40].

2.7.1 Radioterapia

Radioterapia może być stosowana u chorych na czerniaka jako leczenie główne, uzupełniająca operację bądź paliatywna, przy czym czerniak słabo poddaje się działaniu promieniowania jonizującego.

Radioterapia ogniska pierwotnego czerniaka może być zastosowana, gdy nie ma możliwości powtórzenia zabiegu chirurgicznego przy nieradykalnym usunięciu zmiany pierwotnej bądź w przypadku wznowy w bliźnie pooperacyjnej.

Radioterapia uzupełniająca może być stosowana po wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka, ale decyzja o jej zastosowaniu powinna być podyktowana m.in. oszacowanym ryzykiem nawrotu oraz działaniami niepożądanymi związanymi z jej stosowaniem. Do radioterapii uzupełniającej kwalifikują się chorzy, u których po usunięciu węzłów chłonnych stwierdzone zostało przekroczenie torebki węzłów chłonnych, nacieki w tkance podskórnej, nacieki czerniaka w naczyniach chłonnych bądź masywne zajęcie węzłów chłonnych.

Podstawowym celem radioterapii paliatywnej jest zmniejszenie objawów związanych z chorobą oraz poprawa jakości życia pacjentów i ewentualne przedłużenie życia. Stosowana jest, gdy operacyjne usunięcie guzów nie jest możliwe lub gdy stan pacjenta nie zezwala na przeprowadzenie operacji. Może być także zastosowana w przypadkach, gdy operacja uważana jest za bezskuteczną (mnogie przerzuty, szczególnie w przypadku występowania w różnych narządach). Radioterapia paliatywna może być stosowana w przypadku wszystkich rodzajów przerzutów, w tym np. do mózgu czy kości. Jej skuteczność uzależniona jest przede wszystkim od wielkości guza i jego umiejscowienia. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że zmiany przerzutowe są bardziej odporne na radioterapię niż guzy pierwotne [29, 38].

2.7.2 Dakarbazyna

Lek cytostatyczny, zarejestrowany w leczeniu chorych na czerniaka złośliwego z przerzutami, podawany w postaci wlewu dożylnego. Początkowo wyniki badań klinicznych II fazy wskazywały, że odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wynosił ok. 25%. Wyniki nowszych badań klinicznych wskazały, że obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskuje ok. 5-12% pacjentów. Dodatkowo, tylko u ok. 1-2% pacjentów uzyskuje się długotrwałą odpowiedź na leczenie [18, 40].

Wyniki metaanalizy randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną [19], które objęły populację chorych na przerzutowego czerniaka w stopniu IV wskazały, że mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie otrzymujących dakarbazynę wynosiła 7,4 ($\pm 0,6$) miesiąca.

2.7.3 Immunoterapia

2.7.3.1 Ipilimumab

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, którego działanie polega na blokowaniu antygeny-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). CTLA-4 jest supresorem limfocytów T, a jego unieczynnienie powoduje pośrednią stymulację odpowiedzi immunologicznej. Lek posiada wskazanie w terapii dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka, którzy byli wcześniej leczeni. Ipilimumab dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu infuzyjnego. Wyniki badań klinicznych wskazały, że mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów (OS) leczonych ipilimumabem wynosiła 10-11 miesięcy. Często lub bardzo często obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia ipilimumabem były: zmniejszenie apetytu, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, świąd, niedokrwistość, limfopenia, niedoczynność tarczycy lub przysadki mózgowej, odwodnienie, hipokaliemia, stan splątania, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty lub bóle głowy, senność, zmniejszenie ciśnienia, uderzenia gorąca, niewyraźne widzenie, ból oka, bóle w obrębie guza, bóle brzucha, duszności, kaszel, rumień, bielactwo, łysienie, nocne poty, krwawienia z układu pokarmowego, zapalenie jelit, zaparcia, refluks, nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenia lub suchość skóry, bóle mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśni, gorączka, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, astenia, obrzęki, bóle, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności ALT, AST, wzrost stężenia bilirubiny we krwi [4, 30].

2.7.3.2 Interferon alfa-2b

Interferon jest wskazany jako leczenie wspomagające po operacyjnym usunięciu nowotworu, gdy istnieje duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. przy pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciu węzłów chłonnych. Stosowanie interferonu u pacjentów z II lub III stadium czerniaka, jest związane z uzyskiwaniem ograniczonych korzyści w porównaniu z potencjalnym ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych [5, 25].

2.7.4 Leczenie celowane

Istotą medycyny spersonalizowanej jest zastosowanie substancji czynnej, z uwzględnieniem specyficznej charakterystyki molekularnej nowotworu u danego pacjenta, w celu uzyskania możliwie najwyższej skuteczności leczenia.

Terapia celowana jest oparta na zastosowaniu związków selektywnie hamujących enzym (białko regulatorowe) danego szlaku przekazywania sygnałów w komórce, którego aktywność jest nieprawidłowo podwyższona (w wyniku mutacji). Inhibitory kinazy szlaku Ras/Raf/Mek/Erk hamują aktywność takich białek jak CRAF, BRAF, BRAF V600. Białka te regulują wzrost, proliferację i różnicowanie komórek, a ich podwyższona aktywność jest obecna w komórkach nowotworowych. Kinazy szlaku PI3K/Akt/mTOR stymu-

lują proliferację i przemieszczanie się komórek nowotworowych, mogą również wpływać na oporność czerniaka na chemioterapię [20, 26, 44].

2.7.4.1 Selektywne inhibitory BRAF

2.7.4.1.1 GSK2118436

GSK2118436 (dabrafenib) jest inhibitorem kinazy BRAF z mutacją V600E, V600D/K i V600G. Lek nie jest jeszcze zarejestrowany w Europie, ani w Stanach Zjednoczonych. Obecnie trwają badania kliniczne fazy I-III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu oraz określenia biomarkerów. Trwa również randomizowane badanie kliniczne III fazy z aktywną grupą kontrolną (dakarbazyne), które objęło populację pacjentów z czerniakiem w stopniu III lub IV i z potwierdzoną mutacją BRAF V600E [26].

2.7.4.1.2 Wemurafenib

Wemurafenib (PLX4032, RG7204, R05185426) wybiórczo hamuje onkogeną kinazę BRAF V600, która jest obecna w przybliżeniu u co drugiego pacjenta z czerniakiem i odpowiada za wzmożoną, niekontrolowaną proliferację komórek zmienionych nowotworowo. Są obecnie opublikowane wyniki badań fazy II oraz III, w których potwierdzono skuteczność w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia oraz regresji nowotworu. Zatwierdzone przez EMA wskazanie to monoterapia dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 [13, 30].

2.7.5 Leczenie skojarzone

W 2009 r. opublikowany został raport Cochrane, w którym porównano skuteczność chemioterapii ze skutecznością chemio-immunoterapii (chemioterapia w skojarzeniu z leczeniem biologicznym – interferonem alfa i (lub) interleukiną 2). Wyniki metaanaliz wskazały, że zastosowanie leczenia skojarzonego nie było związane z poprawą przeżycia całkowitego, przeżycia w okresie 1, 2 lub 5 lat, czy przeżycia bez progresji choroby, w porównaniu z chemioterapią (głównie dakarbazyne). Również częstość toksycznych działań niepożądanych (≥ 3 . stopień nasilenia) oraz częstość działań niepożądanych prowadzących do zgonu była porównywalna pomiędzy obiema grupami.

Można zatem uznać, że zastosowanie takiego schematu leczenia jest co najwyżej tak samo skuteczne jak monoterapia dakarbazyne [37].

2.7.6 Oporność czerniaka na leczenie

Oporność zaawansowanego czerniaka na wszystkie dotychczas poznane związki jest wynikiem licznych nieprawidłowości na poziomie komórkowym i genetycznym. Niska skuteczność dakarbazyne jest związana z wysoką sprawnością mechanizmów naprawczych DNA. Inną przyczyną niewrażliwości czerniaka na chemioterapię jest zaburzona

apoptoza – podwyższona aktywność czynnika transkrypcyjnego NF-κB, mutacje w genie białka p53, nieprawidłowa ekspresja białek regulujących proces apoptozy (głównie z rodziny Bcl-2).

Mechanizm oporności czerniaka na wemurafenib jest obecnie przedmiotem wielu badań naukowych. Niewrażliwość nowotworu na inhibitory kinazy BRAF V600 może być związana z reaktywacją szlaku MAPK bądź aktywacją alternatywnego szlaku, co umożliwia przeżycie komórkom zmienionym nowotworowo. Istnieje koncepcja mówiąca o uzasadnionym zastosowaniu leczenia skojarzonego, które obejmowałoby wemurafenib i inhibitory szlaku MEK oraz PI3K, która umożliwi uniknięcie bądź opóźni rozwój szlaków alternatywnych omijających blokowane ogniwo [20, 33, 39].

2.8 Rekomendacje i zalecenia

2.8.1 Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (2011 r.)

Po histologicznym potwierdzeniu rozpoznania czerniaka podejmowana jest decyzja o ewentualnym „docięciu” blizny po biopsji (z odpowiednimi marginesami) i wykonaniu biopsji węzła wartowniczego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia klinicznie wyczuwalnego powiększenia węzłów chłonnych za pomocą cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej (BAC) należy wykonać limfadenektomię spływu chłonnego. W przypadku chorych na czerniaka skóry postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne zaś leczenie uzupełniające (radioterapia, leczenie systemowe) nie jest zalecane i powinno być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych lub indywidualizowane na podstawie czynników predykcyjnych. U chorych z IV stopniem wg klasyfikacji TNM (stadium rozsiewu) wskazane jest podjęcie próby chemioterapii programami wielolekowymi zawierającymi DTIC lub samą dakarbazyną.

Leczenie chirurgiczne

Ognisko pierwotne

Pierwszym, podstawowym i koniecznym do wykonania zabiegiem chirurgicznym u wszystkich chorych jest biopsja wycinająca ogniska pierwotnego czerniaka skóry. Jednocześnie jest to jedyna zalecana metoda diagnostyczna wykonywana w celu potwierdzenia rozpoznania czerniaka i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych. Obowiązuje wycięcie podejrzanej zmiany w całości z cięć eliptycznych w znieczuleniu miejscowym. Po badaniu mikroskopowym konieczne jest określenie głębokości nacieku, stopnia naciekania oraz dokonanie oceny istnienia (mikro-) owrzodzenia na powierzchni czerniaka. Wycięcie radykalne sprowadza się obecnie do pytania o szerokość oraz głębokość wycięcia blizny po biopsji wycinającej. Ryzyko miejscowego nawrotu czerniaka uzależnione jest przede wszystkim od grubości nacieku, w mniejszym zaś stopniu od szerokości marginesów zastosowanych przy wycięciu.

Pojawiające się wznovy są odzwierciedleniem cech biologicznych czerniaka nie zaś wynikiem nieprawidłowego leczenia chirurgicznego. U chorych na zaawansowane miejscowo czerniaki nie należy wykonywać amputacji (z wyjątkiem palców rąk i stóp).

Węzły chłonne

Węzeł wartowniczy jest pierwszym i zarazem najbardziej prawdopodobnym miejscem przerzutu czerniaka skóry do regionalnego splotu chłonki. Do biopsji tego węzła kwalifikowani są chorzy na czerniaka skóry tułowia i kończyn, z naciekiem o grubości powyżej 1 mm, bez objawów klinicznych przerzutów oraz z minimalnym ryzykiem powikłań znieczulenia ogólnego. Do biopsji nie są kwalifikowani chorzy na czerniaka błon śluzowych i gałki ocznej, po wycięciu czerniaka, z zastosowaniem przesuniętych płatów skórnych, z przeciwwskazaniami do znieczulenia ogólnego i kobiety w ciąży.

Decyzja odnośnie do dalszego postępowania podejmowana jest po wykonaniu badania histopatologicznego i w przypadku stwierdzenia zmian przerzutowych konieczne jest wykonanie limfadenektomii odpowiedniego splotu. U chorych, którzy nie zostali poddani biopsji węzła wartowniczego, zalecana jest obserwacja. W przypadku zaobserwowania powiększenia węzłów chłonnych regionalnego splotu wykonywana jest BAC, której dodatni wynik wskazuje na konieczność wykonania limfadenektomii danego splotu.

Leczenie uzupełniające pooperacyjne

Nie ma obecnie naukowych dowodów, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Leczenie uzupełniające powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.

Jedynym zarejestrowanym (w USA i UE) lekiem w postępowaniu uzupełniającym (w stopniu zaawansowania czerniaka IIB-III) jest interferon alfa-2b w wysokich dawkach. W niskich dawkach zarejestrowany jest w Europie dla chorych w II stopniu zaawansowania. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie ok. 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat).

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

Mediana czasu przeżycia u chorych na czerniaka skóry w IV stopniu zaawansowania wynosi 6-10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% pacjentów. U chorych, którzy nie kwalifikują się do udziału w badaniach klinicznych można rozważyć odroczenie chemioterapii paliatywnej.

Uwzględniając obecny stan wiedzy (ograniczoną wartość chemioterapii lub biochemioterapii w I linii oraz brak skuteczności leczenia II linii), właściwe jest stosowanie paliatywnego leczenia chorych na uogólnionego czerniaka w ramach badań klinicznych. Radioterapia wskazana jest w postępowaniu paliatywnym u chorych z przerzutami

w ośrodkowym układzie nerwowym oraz tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) oraz kościach (ból).

Obserwacja po leczeniu

Nie ma obecnie opracowanych standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu czerniaka skóry. Zarówno częstość, rodzaj badań jak i długość obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (należy przy tym pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia) [45].

2.8.2 Zalecenia *European Society for Medical Oncology*

Zalecane jest szerokie wycięcie guzów pierwotnych z marginesem bezpieczeństwa:

- 0,5 cm dla czerniaka *in-situ*,
- 1 cm dla guzów o grubości wg Breslowa do 2 mm,
- 2 cm dla nowotworów grubszych.

Marginesy te mogą być modyfikowane np. w przypadku czerniaka twarzy.

Rutynowa elektywna limfadenektomia lub naświetlanie do regionalnych węzłów chłonnych nie jest zalecane. Biopsja węzła wartowniczego w przypadku guza o grubości powyżej 1 mm jest niezbędną do precyzyjnej oceny stopnia zaawansowania czerniaka. W przypadku potwierdzenia przerzutów czerniaka do węzła wartowniczego, kolejnym etapem postępowania powinna być całkowita limfadenektomia regionalnego węzła chłonnego.

Leczenie uzupełniające u pacjentów po resekcji węzła preferowane jest w kontekście randomizowanych badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach. Zatwierdzonym wskazaniem jest w tej sytuacji interferon alfa-2b stosowany w wysokich dawkach. W przypadku pojedynczych przerzutów do węzłów chłonnych wskazane jest usunięcie chirurgiczne z uwzględnieniem otoczenia węzła (usunięcie tylko węzłów chłonnych z nowotworem jest nieskuteczne). Chirurgiczne usunięcie jest także zalecane w przypadku pojedynczego przerzutu do narządów mięsaszowych, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Przed podjęciem dodatkowych, miejscowo agresywnych chirurgicznych metod leczenia, niezbędna jest szczegółowa ocena stopnia zaawansowania czerniaka (uwzględniająca techniki obrazowania takie jak CT lub PET) w celu wykluczenia obecności dalszych przerzutów.

Nieresekcyjne przerzuty *in-transit* lub nieoperacyjne pierwotne guzy zlokalizowane na kończynach bez dodatkowych przerzutów mogą być leczone za pomocą izolowanej perfuzji kończyn melfalanem lub czynnikiem martwicy nowotworu alfa. Radioterapia może być stosowana alternatywnie, chociaż nie istnieją dane świadczące o pozytywnym wpływie tej metody na jakikolwiek punkt końcowy badań.

Długotrwałe leczenie uzupełniające interferonem alfa może być zalecane w przypadku chorych na czerniaka w stopniu III C, jeżeli dobrze tolerują oni pegylowany interferon.

Chorzy na czerniaka w stopniu IV powinni być leczeni w ramach badań klinicznych, jednak nie są one dostępne dla wszystkich chorych na przerzutowego czerniaka. W tych przypadkach w ramach paliatywnej terapii zaawansowanej choroby z kilkoma przerzutami do różnych regionów anatomicznych można początkowo wykorzystywać dobrze tolerowane cytostatyki, takie jak dakarbazyna (DTIC), taksany, fotemustyna lub cytokiny (interferony, interleukina-2) lub kombinacje kilku leków. Radioterapia paliatywna powinna być szczególnie rozważana w przypadku objawów przerzutów do mózgu lub zlokalizowanych i bolesnych przerzutów do kości.

Nie ma ogólnie przyjętego leczenia uzupełniającego dla pacjentów z wysokim ryzykiem pierwotnego czerniaka (stopień IIB/C) lub po całkowitej resekcji przerzutów do węzłów chłonnych (stopień III). Nie istnieje także standardowa terapia dla pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IV, jednak dakarbazyna traktowana jest jako lek referencyjny [12].

2.8.3 Zalecenia *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Chorzy na czerniaka w stopniu zaawansowania III i przerzutami in-transit:

- leczenie pierwotne – możliwe jest:
 - całkowite wycięcie chirurgiczne w celu oczyszczenia marginesów (preferowane jeśli jest to możliwe),
 - rozważenie biopsji węzła wartowniczego dla resekcyjnych przerzutów *in-transit*,
 - hipertermiczna perfuzja/infuzja z melfalanem,
 - zakwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych,
 - miejscowa ablacja,
 - radioterapia,
 - leczenie systemowe,
 - zewnętrźnie stosowany imikwimod.
- leczenie uzupełniające – możliwe jest:
 - zakwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych,
 - obserwacja pacjentów,
 - podanie interferonu alfa.

Chorzy na czerniaka w stopniu zaawansowania IV:

- ograniczone przerzuty (resekcyjne):
 - resekcja i następnie badania kliniczne lub obserwacja,
 - obserwacja lub terapia systemowa:
 - brak innych chorób – resekcja:
 - brak chorób – badania kliniczne lub obserwacja,
 - choroby resztkowe – leczenie analogicznie jak w przypadku czerniaka nieresekcyjnego,

- występowanie innych chorób – postępowanie jak w przypadku czerniaka nieresekcyjnego,
- rozsiane przerzuty (nieresekcyjne):
 - przerzuty do mózgu – terapia systemowa lub radioterapii,
 - bez przerzutów do mózgu – terapia systemowa lub rozważenie resekcji lub radioterapii u pacjentów bez objawów choroby lub rozważenie paliatywnej resekcji lub radioterapii dla pacjentów z objawami choroby¹ lub leczenie wspomagające (jako najlepsze rozwiązanie) [34].

2.8.4 Zalecenia *National Health and Medical Research Council (Australia)*

U chorych na czerniaka rozsianego z przerzutami należy rozważyć zastosowanie chemioterapii lub paliatywnej opieki w celu poprawy objawów. U pacjentów z objawami miejscowych przerzutów czerniaka zalecana jest radioterapia.

W celu poprawy przeżycia, u pacjentów z korzystnym rokowaniem (z ograniczonym występowaniem lub brakiem choroby zewnątrzczaszkowej) powinno rozważyć się resekcję chirurgiczną. W przypadku nieresekcyjności należy rozważyć radioterapię stereotaktyczną. Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem co do przerzutów powinni otrzymać paliację z zastosowaniem leczenia operacyjnego, radioterapii całego mózgu, chemioterapii, steroidów lub opieki paliatywnej.

Pacjenci z przerzutami operacyjnymi powinni zostać poddani resekcji [7].

2.8.5 Zalecenia *National Institute for Health and Clinical Excellence*

Rozstrzygającym leczeniem w przypadku czerniaka skóry jest szerokie wycięcie miejscowe, które powinno być wykonane przez odpowiednio przeszkolonego lekarza z uwzględnieniem rekomendowanych marginesów. Jeżeli marginesy są niewystarczające, zalecane jest docięcie.

Radioterapia ma ograniczone zastosowanie w leczeniu chorych na czerniaka skóry (guz uważany jest za radioodporny). Stosowana jest czasami w leczeniu paliatywnym objawowych przerzutów, szczególnie do mózgu i kości. Często stosowaną metodą leczenia pacjentów z przerzutami jest chemioterapia. Nie istnieją jednak dowody, które wskazywałyby na korzyści wynikające ze stosowania adjuwanowej chemioterapii po zabiegu chirurgicznym. Istnieją dowody wskazujące na poprawę czasu przeżycia bez nawrotu choroby w przypadku podawania interferonu alfa, ale stosowanie go jako leczenia uzupełniającego po zabiegu nie wpływa na przeżycie całkowite (OS). W przypadku niektórych pacjentów, zaniechanie aktywnego leczenia może być najbardziej właściwym podejściem. Leczenie objawowe i obserwacja mogą być odpowiednią alternatywą.

¹ U pacjentów z rozsianymi przerzutami, resekcja i radiacja mogą być wskazane dla objawów paliatywnych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub zaparcia, owrzodzenie, przerzuty do tkanek miękkich lub ciężka adenopatia.

Pacjenci z przerzutami czerniaka mają niekorzystne rokowania, dlatego dla wielu z nich leczenie zasadniczo ograniczone jest do leczenia paliatywnego. Możliwości leczenia obejmują operacje oraz terapię dla poszczególnych zmian. Terapię laserem CO₂ można zastosować w przypadku licznych małych guzów, których nie można wycinać indywidualnie. Izolowana perfuzja kończyny może być opcją dla pacjentów szczególnie zagrożonych utratą kończyny, z odsetkiem uzyskiwanych remisji do 60% w okresie do 2 lat, ale z niewielkim ryzykiem poważnych powikłań. Opcja ta powinna być zarezerwowana dla chorych na czerniaka *in-transit* w przypadku, gdy wyczerpano prostsze i bezpieczniejsze metody. Izolowana infuzja kończyny jest techniką, która wydaje się mieć zbliżoną skuteczność do perfuzji, ale odznacza się mniejszą inwazyjnością i łatwiejszą powtarzalnością. Toksyczność obu metod jest zbliżona [32].

2.9 Test na obecność mutacji BRAF

Znaczna grupa (40-60%) chorych na czerniaka posiada mutację w genie BRAF. Zazwyczaj mutacja ta występuje w kodonie 600, zaś dominującą mutacją jest V600E – substytucja waliny kwasem glutaminowym [8].

W celu potwierdzenia obecności mutacji możliwe jest zastosowanie sekwencjonowania metodą Sangera. Metoda ta odznacza się jednak mniejszą czułością i większym odsetkiem błędów niż test Cobas® 4800 BRAF V600E Mutation Test (Roche Molecular Systems), który w badaniach porównawczych dał lepsze wyniki. W przypadku metody Sangera odsetek błędów wyniósł ok. 9,2%, podczas gdy test Cobas® był bezbłędny. Ponadto, test ten wykazał wyższą czułość w wykrywaniu mutacji V600E, co potwierdza głębokie sekwencjonowanie, jak również umożliwił wykrycie większości mutacji V600K [3].

Zasada działania Cobas® 4800 BRAF V600E Mutation Test oparta jest na dwóch procesach:

- ręcznym przygotowaniu próbki w celu pozyskania genomowego DNA z tkanek utrwalonych formaliną (FFPET – ang. *formalin-fixed, paraffin-embedded tissue*).
- amplifikacji metodą PCR i wykryciu docelowego DNA za pomocą uzupełniającej się pary starterów i dwóch sond oligonukleotydowych oznaczonych za pomocą barwników fluorescencyjnych. Jedna z sond przeznaczona jest do wykrywania dzikiego typu sekwencji BRAF V600, zaś druga do wykrycia sekwencji mutacji V600E [8].

Cobas® 4800 BRAF V600E Mutation Test pozwala na selekcję chorych na czerniaka wykazującego mutację w genie BRAF V600 do terapii wemurafenibem.

3 Interwencja – Wemurafenib (Zelboraf®)

Informacje poniżej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Wemurafenib (Zelboraf®) [6].

3.1 Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania i skutki farmakodynamiczne

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach.

Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600 (Tabela 9).

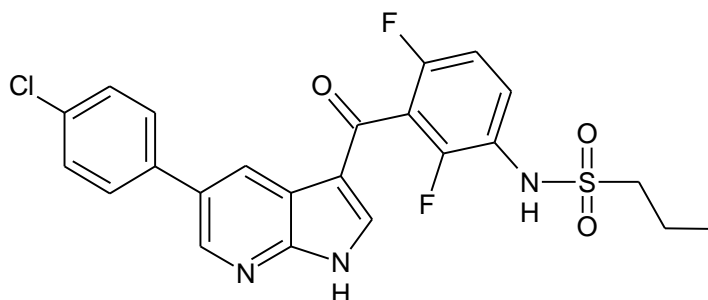
Tabela 9. Aktywność hamująca wemurafenibu wobec różnych kinaz BRAF

Kinaza	Oczekiwana częstość występowania wśród czerniaków z mutacją BRAF V600*	Stężenie hamujące 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	93,2 %	10
BRAF ^{V600K}	5,6%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0,1%	7
BRAF ^{V600G}	<0,1%	8
BRAF ^{V600M}	<0,1%	7
BRAF ^{V600A}	0	14
BRAF ^{WT}	n.a.	39

*Oszacowanie na podstawie 2099 przypadków czerniaka z podaną mutacją BRAF w kodonie 600, zawartych w publicznej bazie danych COSMIC, publikacja 54 (lipiec 2011).

Poniżej przedstawiona została struktura chemiczna tego związku.

Rysunek 1. Struktura chemiczna wemurafenibu.



3.2 Zarejestrowane wskazania

Zelboraf® jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600. Zelboraf® został zarejestrowany 17 sierpnia 2011 roku przez FDA w Stanach Zjednoczonych [16], zaś 17 lutego 2012 roku EMA zarejestrowała produkt leczniczy w Europie [14].

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Vemurafenib
Opatentowane nazwy handlowe	Zelboraf
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	L01XE15
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Ltd
Data dopuszczenia do obrotu w UE	17.02.2012

Ograniczenie w użytkowaniu: Zelboraf® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z BRAF typu dzikiego.

3.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.4 Dawkowanie

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach, wieczorem. Każdą dawkę poranną/wieczorną produktu należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, tzn. w trakcie posiłku lub bez niego.

Czas trwania leczenia

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 4 godzin przed kolejną, aby zachować schemat podawania produktu dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować obu dawek w tym samym czasie.

Wymioty

W przypadku występowania wymiotów po podaniu wemurafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki produktu – należy kontynuować leczenie bez modyfikacji.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wysłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia (patrz Tabela 10). Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.

Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*), zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu.

Poniżej przedstawione zostały informacje odnośnie rekomendowanej modyfikacji dawki leku w zależności od stopnia działań niepożądanych. Określenie poszczególnych stopni ciężkości zdarzenia niepożądanego oparte jest na CTCAE wersja 4.0 [9] i jest zgodne z kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych w wersji zaakceptowanej przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej [46]. Charakterystyka poszczególnych stopni przedstawiona została w Rozdziale 5.2

Tabela 10. Informacja o modyfikacji dawki.

Stopień (CTC-AE)*	Zalecana modyfikacja dawki
Stopień 1 lub Stopień 2 (tolerowane)	Kontynuacja stosowania wemurafenibu w dawce 960 mg dwa razy na dobę.
Stopień 2 (nietolerowane) lub Stopień 3 Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3.	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznówić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana).
Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po przerwaniu leczenia	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznówić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Trzecie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po drugim zmniejszeniu dawki	Zakończyć leczenie.
Stopień 4	
Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4.	Zakończyć leczenie lub przerwać leczenie wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznówić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4 lub utrzymywanie go się po pierwszym zmniejszeniu dawki	Zakończyć leczenie.

*Intensywność klinicznych działań niepożądanych klasyfikowana według *Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0* (CTC-AE).

Przedawkowanie

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania wemurafenibu. Pacjenci, u których wystąpią zdarzenia niepożądane, powinni otrzymać odpowiednie leczenie objawowe. W badaniach klinicznych wemurafenibu nie zaobserwowano przypadków przedawkowania. W razie podejrzenia przedawkowania produktu należy wstrzymać podawanie wemurafenibu oraz rozpocząć leczenie podtrzymujące.

3.5 Działania niepożądane

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, łysienie oraz świąd. Bardzo często obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry; najczęściej stosowanym leczeniem było miejscowe wycięcie zmiany.

4 Komparatory

[Redacted text block]

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

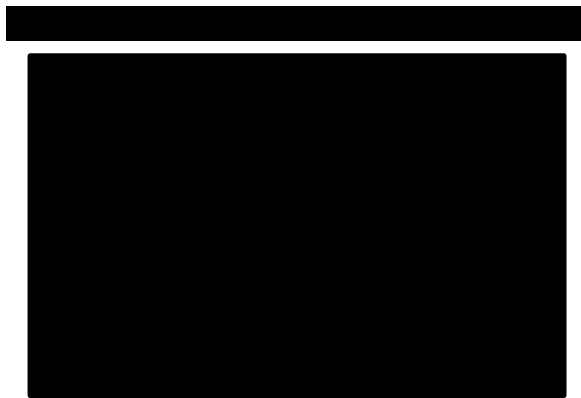
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej [1].

5.1 Skuteczność leczenia

Według zaleceń FDA z 2007 r. [41] podczas analizy skuteczności leków przeciwnowotworowych należy oceniać poniższe punkty końcowe.

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Obejmuje populację ITT i jest uznane za najbardziej wiarygodny i preferowany punkt końcowy badań klinicznych w populacji chorych na nowotwory. Pomiar jest łatwy i precyzyjny. Ocena nie jest związana z ryzykiem popełnienia błędu systematycznego; powinna dotyczyć wyników pochodzących z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną. W celu oszacowania korzyści klinicznych, poprawa przeżycia powinna być analizowana jako analiza relacji ryzyka do korzyści. Uzyskana poprawa OS, która jest istotna statystycznie, może być uznana za istotną klinicznie, jeśli profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny (nasilenie działań toksycznych).

Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*) – definiowane jest jako czas od randomizacji do czasu nawrotu nowotworu lub zgonu z dowolnej przyczyny. Punkt ten jest najczęściej wykorzystywany w leczeniu uzupełniającym po ostatecznym zabiegu chirurgicznym lub radioterapii. Może być również ważnym punktem końcowym w przypadku, gdy duży odsetek pacjentów osiągnie całkowitą odpowiedź na chemioterapię.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate, ORR*) – definiowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią, określoną w protokole badania redukcją wielkości guza w zadanym okresie obserwacji. Czas odpowiedzi mierzony jest zazwyczaj od chwili początkowej odpowiedzi do udokumentowanej progresji nowotworu. FDA definiuje ORR jako sumę częściowych odpowiedzi i całkowitych odpowiedzi – bezpośredni pomiar aktywności przeciwnowotworowej leku, który może zostać przeprowadzony w badaniu bez grupy kontrolnej. Znaczenie ORR oceniane jest poprzez jego skalę i czas oraz odsetek całkowitych odpowiedzi (brak wykrywalnych dowodów obecności guza).

Czas przeżycia do progresji choroby (ang. *time to progression, TTP*) – definiowany jest jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji guza. Punkt ten nie obejmuje zgonu.

Okres przeżycia bez objawów progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*) – definiowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji guza lub zgonu. PFS zakłada, że wystąpienie zgonu nie musi być spowodowane progresją nowotworu (prawdopodobieństwo zgonu jest indywidualne, specyficzne dla każdego pacjenta). W porównaniu z TTP, PFS jest preferowanym punktem końcowym w procesie rejestracyjnym leku, chyba że podczas badania znacząca większość zgonów jest niezwiązana z progresją choroby nowotworowej (wtedy TTP jest akceptowanym punktem końcowym). Coraz częściej PFS stosowane jest jako pierwszorzędowy punkt końcowy badań ze względu na to, że jest on uważany za bardziej korzystny dla pacjenta.

Czas do niepowodzenia terapii (ang. *time-to-treatment failure, TTF*) – złożony punkt końcowy mierzący czas od randomizacji do przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, włączając progresję choroby, toksyczność leczenia oraz zgon. Ze względu na to, że TTF nie pozwala na ocenę samej efektywności (jest złożonym punktem końcowym), nie zaleca się go jako regulacyjnego punktu końcowego (istotnego i mającego wpływ na decyzję) przy zatwierdzaniu leku.

Według zaleceń EMA opublikowanych w grudniu 2011 r. [15] badania kliniczne, których wyniki wykorzystywane są w procesie rejestracyjnym, powinny wykazać, że badany produkt oferuje korzyści kliniczne. Tym samym dostępne powinny być wystarczające dowody potwierdzające, że wybrany pierwszorzędowy punkt końcowy może zapewnić ważny i wiarygodny pomiar korzyści klinicznych w populacji pacjentów opisanych w kryteriach włączenia do badania.

Dopuszczalne pierwszorzędowe punkty końcowe zawierają odsetek wyzdrowień, przeżycie (OS), okres przeżycia bez objawów progresji choroby (PFS) lub przeżycie wolne od choroby (DFS). Parametry te przekonująco wykazują korzystny wpływ na przeżycie w badaniach klinicznych, zarówno z klinicznego, jak i metodologicznego punktu widzenia. Jeżeli PFS lub DFS uznane zostaną za pierwszorzędowy punkt końcowy, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt końcowy i odwrotnie. Inne pierwotne punkty końcowe, takie jak czas do progresji choroby (TTP) czy czas do niepowodzenia terapii (TTF), mogą być zastosowane w wyjątkowych przypadkach, ale musi być to w pełni uzasadnione.

Niezależnie od wyboru OS lub PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, należy uwzględnić parametry takie jak odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i poziom szybkości stabilizacji guza (np. 3 lub 6 miesięcy). W przypadku, gdy badanie dotyczy leczenia paliatywnego, przyjęcie ogólnie akceptowanych instrumentów – jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life, HRQOL*) – może dostarczyć cennych informacji.

5.2 Bezpieczeństwo leczenia

Istotnym elementem badań klinicznych jest ocena bezpieczeństwa leczenia. Oprócz standardowego raportowania działań niepożądanych należy także określić efekty działań prewencyjnych. Wszelkie ostre, podostre, przewlekłe i późne toksyczności również powinny zostać opisane. Bezpieczeństwo w poszczególnych grupach powinno zaś zostać podsumowane z całego programu badania [15].

Zgodnie z CTCAE wersja 4.0 [9] poszczególne stopnie ciężkości zdarzeń niepożądanych określone są w następujący sposób.

- Stopień 1 – łagodne zdarzenie niepożądane.
- Stopień 2 – umiarkowane zdarzenie niepożądane.
- Stopień 3 – ciężkie zdarzenie niepożądane.
- Stopień 4 – zdarzenie niepożądane zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniem.
- Stopień 5 – zgon związany ze zdarzeniem niepożądany.

6 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, u których wykryto mutację BRAF V600.

Tabela 11. Strategia wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego (IIIC) lub przerzutowego (IV) czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600.
Rodzaj interwencji (I)	Wemurafenib.
Komparator (C)	
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie (OS),• przeżycie bez progresji choroby (PFS),• odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo leczenia.

Piśmiennictwo

[Redacted text block containing multiple paragraphs of literature references, all obscured by black bars.]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]