

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W POOPERACYJNEJ, UZUPEŁNIAJĄCEJ TERAPII CZERNIAKA SKÓRY



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: luty 2019 roku

W dniu 26 czerwca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.32.2019.DG.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
2. PROBLEM ZDROWOTNY	7
2.1. Definicja	7
2.2. Epidemiologia.....	7
2.3. Etiologia i patogenez.....	11
2.4. Rozpoznanie	12
2.4.1. Diagnostyka	12
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	13
2.5. Przebieg choroby	14
2.6. Rokowanie	14
2.7. Leczenie.....	15
2.7.1. Leczenie czerniaka operacyjnego w III stadium zaawansowania	16
2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	17
2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	17
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ	19
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	22
4.1. Status refundacyjny w Polsce	22
4.2. Rekomendacje agencji HTA	23
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	24
6. DEFINIOWANIE PICOS	25
6.1. Populacja	25
6.2. Interwencja.....	25
6.3. Komparator	25
6.4. Punkty końcowe	27
6.5. Metodyka badań.....	27
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	28
7.1. Pembrolizumab	28
7.2. Obserwacja pacjenta.....	31
8. BIBLIOGRAFIA	33

9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	37
ANEKS A. PROJEKT PROGRAMU LEKOWEGO	38
ANEKS B. KLASYFIKACJA AJCC	42
ANEKS C. KWESTIONARIUSZ EORTC-QLQ-30.....	45

Indeks skrótów

AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CTH	Chemioterapia
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu) (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (<i>Programmed cell death receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand receptora śmierci programowanej 2 (<i>Programmed death-ligand 2</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PLC	Placebo
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (czas od momentu randomizacji do momentu nawrotu choroby (wystąpienie przerzutu miejscowego, regionalnego lub odległego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) (<i>Recurrence-free survival</i>)
RTH	Radioterapia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania po całkowitej resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych po całkowitej resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania pembrolizumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia po całkowitej resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania,
6. definicję problemu decyzyjnego wraz z wyborem opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pembrolizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Czerniak złośliwy (ang. *malignant melanoma*; ICD-10: C43) wywodzi się z nowotworowo zmienionych melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Melanocyty znajdują się w warstwie podstawnej naskórka i odpowiadają za produkcję pigmentu – melaniny – w procesie melanogenezy w strukturach komórkowych nazywanych melanosomami [1–4].

Czerniak może występować w trzech formach:

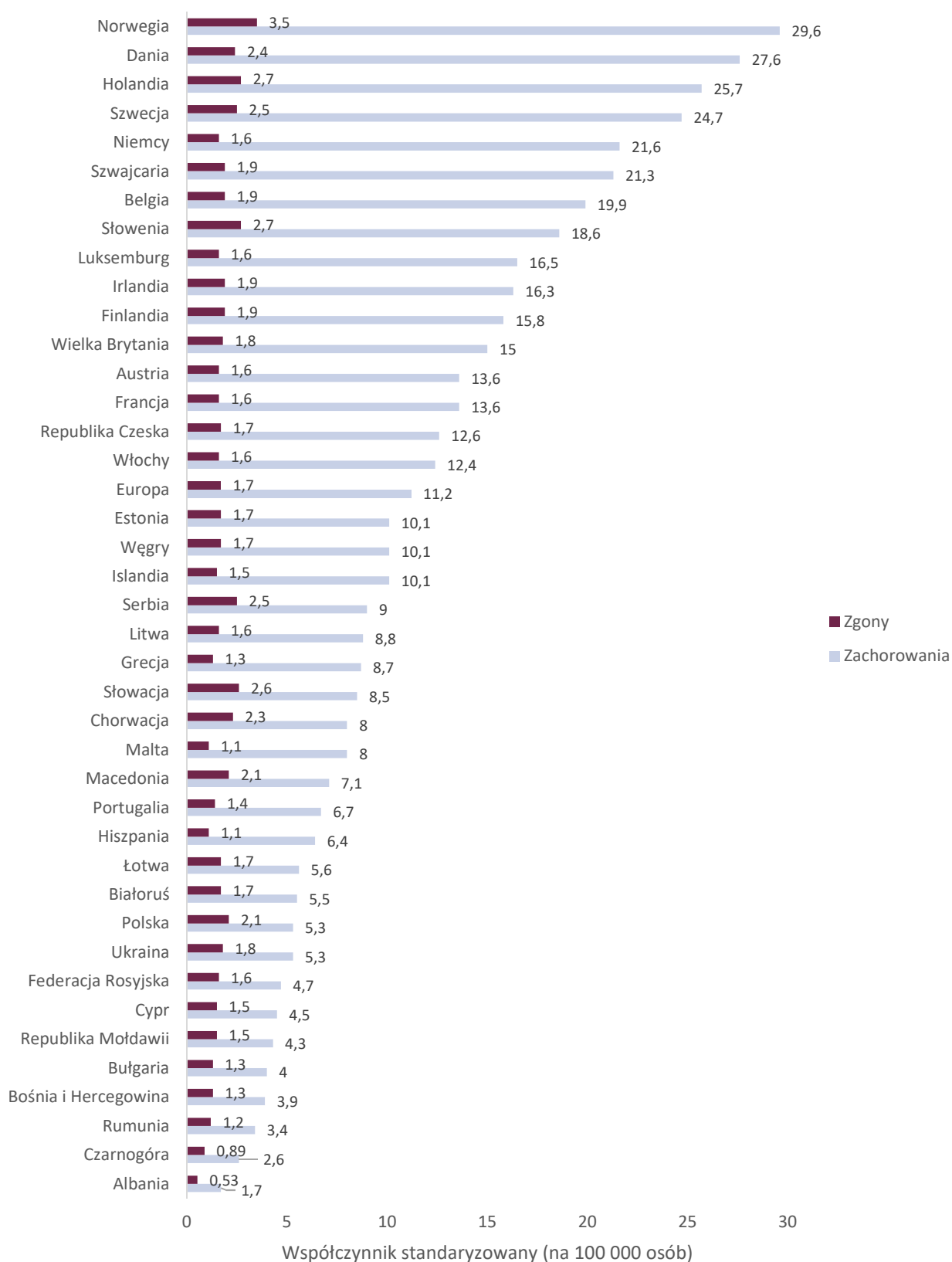
- **czerniak skóry** (ang. *cutaneous melanoma*: 91% przypadków),
- czerniaki pozaskórne (9% przypadków):
 - **czerniak gałki ocznej** (ang. *ocular melanoma, uveal melanoma, choroidal melanoma*),
 - **czerniak błon śluzowych** (ang. *mucosal melanoma*) [1, 5–8].

2.2. Epidemiologia

Świat i Europa

Według danych zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) w ramach projektu GLOBOCAN, w 2018 roku odnotowano ponad 287 tys. przypadków zachorowań i ponad 60 tys. zgonów z powodu czerniaka [9, 10]. Kraje bardziej rozwinięte charakteryzują się kilkukrotnie większym współczynnikiem zachorowań i zgonów aniżeli kraje mniej rozwinięte. Pod względem rozpowszechnienia, czerniak najczęściej występuje w Oceanii, Ameryce Północnej i Europie, a najrzadziej w Azji [10]. Australia, Nowa Zelandia oraz Norwegia cechują się najwyższymi na świecie wartościami współczynników dla zachorowań i zgonów [9]. W Europie, w 2018 roku odnotowano ponad 144 tys. zachorowań i ponad 27 tys. zgonów związanych z czerniakiem. Szwajcaria, Holandia, Niemcy i kraje północnej Europy wyróżniają się wysokimi wartościami współczynników standaryzowanych dla zachorowań i zgonów względem średniej UE oraz krajów Europy południowej (Wykres 1) [10].

Wykres 1.
Wskaźniki zachorowań i umieralności na czerniaka w roku 2018 dla wybranych krajów europejskich (IARC) [10]



Polska

Dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2016 roku odnotowano w Polsce 3 666 przypadków zachorowań na czerniaka (dla rozpoznania ICD-10 C43) i 1 386 zgonów z nimi związanych. Nie odnaleziono danych dotyczących rozpowszechnienia czerniaka. Zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn najczęściej czerniaka rozpoznaje się w grupie wiekowej powyżej 50 lat, co przekłada się na wzrost liczby zgonów w tym samym przedziale wiekowym (Tabela 1, Wykres 2) [11–13].

Wyniki ankiety przeprowadzonej w czterech instytucjach onkologicznych w Polsce, specjalizujących się w leczeniu czerniaka, pokazały, że rozkład stadiów zaawansowania choroby w momencie rozpoznania wśród pacjentów prezentuje się w następujący sposób:

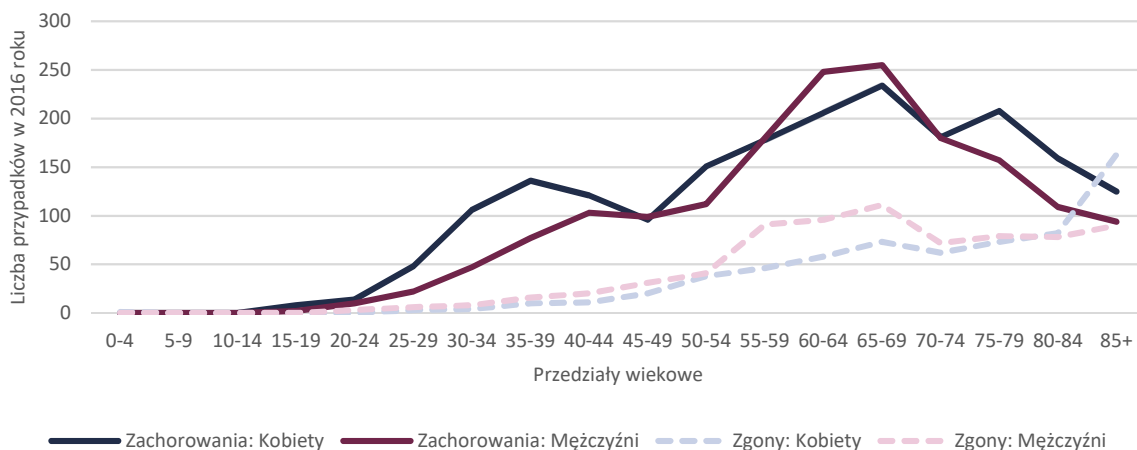
- stadium I – 30%,
- stadium II – 40%,
- stadium III operacyjne – 10%,
- stadium III nieoperacyjne – 15%,
- stadium IV nieoperacyjne – 5% [14].

Tabela 1.
Standaryzowane współczynniki dla zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego (C43) w Polsce w latach 2015–2016 (Krajowy Rejestr Nowotworów) [11–13]

Płeć	Zachorowania				Zgony			
	Liczba osób		Standaryzowany współczynnik ^a		Liczba osób		Standaryzowany współczynnik ^a	
	2015 rok	2016 rok	2015 rok	2016 rok	2015 rok	2016 rok	2015 rok	2016 rok
Kobiety	1 823	1 971	7,19	7,59	682	644	2,20	2,02
Mężczyźni	1 777	1 695	8,42	7,93	664	742	3,64	3,42
Ogółem	3 600	3 666	7,60	7,62	1 446	1 386	2,81	2,62

a) Standaryzacja wg populacji europejskiej. Na 100 000 osób na rok.

Wykres 2.
Zachorowania i zgony z powodu czerniaka złośliwego (C43) w zależności od wieku w Polsce w roku 2016, (Krajowy Rejestr Nowotworów) [12, 13]

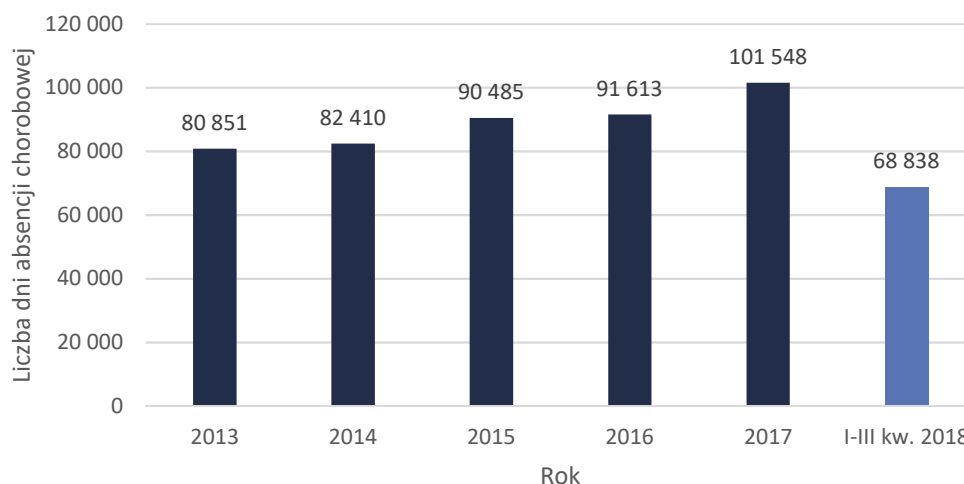


Czerniak jest nowotworem generującym koszty społeczne oraz ekonomiczne, a także wpływającym na obniżenie jakości życia pacjentów [14, 15]. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, zaobserwowano wzrost liczby dni w latach 2013–2017, w ciągu których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu czerniaka (dla rozpoznania ICD-10 C43, Wykres 3) [15]. Podobnie wygląda sytuacja z liczbą zaświadczeń lekarskich (druk L4), wydanych pacjentom z czerniakiem (dla rozpoznania ICD-10 C43). W ciągu ostatnich lat odnotowano wzrost wydanych L4 (Wykres 4) [15].

Wśród pacjentów z czerniakiem skóry w stadium regionalnego zaawansowania (IIIB, IIIC oraz IV (M1a)) najczęściej występują problemy zdrowotne o naturze emocjonalnej (41%), kolejno ograniczenie w stylu życia oraz wykonywania czynności (28%), a także problemy ze radzeniem sobie z chorobą (20%) [16].

Wykres 3.

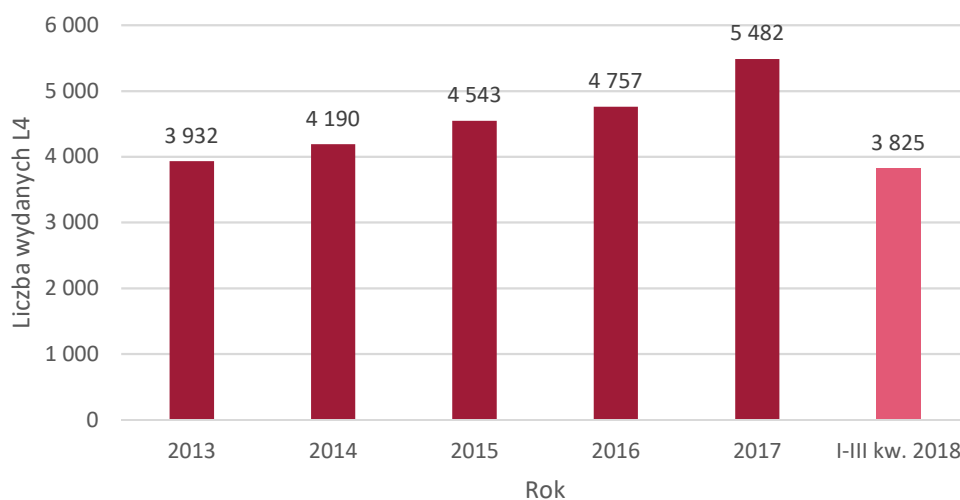
Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na czerniaka dla rozpoznania ICD-10 C43 wg danych ZUS [15]



Dla 2018 roku dostępne dane jedynie dla I–III kwartału.

Wykres 4.

Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych osobom chorym na czerniaka dla rozpoznania ICD-10 C43 wg danych ZUS [15]



Dla 2018 roku dostępne dane jedynie dla I–III kwartału.

2.3. Etiologia i patogeneza

Czerniak stanowi najbardziej agresywną formę raka skóry i jest wynikiem zbiegu różnych czynników. Proces transformacji nowotworowej nie jest wciąż w pełni poznany. Około 60% czerniaków rozwija się w skórze niezmienionej (czerniak *de novo*), natomiast pozostałe 40% na podłożu znamienia barwnikowego. Do zmian potencjalnie podlegających nowotworzeniu należą:

- znamiona melanocytowe – wynikające z nieprawidłowości w rozwoju skóry w okresie płodowym (ujawniają się w różnym okresie życia):
 - znamiona dysplastyczne (atypowe),
 - znamiona melanocytowe wrodzone,
 - znamiona łączące (brzeżne),
 - znamiona błękitne,
- plamy barwnikowe [4].

Czynniki środowiskowe lub nabyte, które mogą się przyczynić do zachorowania obejmują:

- promieniowanie ultrafioletowe (UV), które jest najbardziej znanym i zbadanym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu czerniaka; wykazuje działanie mutagenne na DNA oraz wpływa niekorzystnie na mechanizmy obronne skóry; współdziałając z czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) prowadzi do utlenienia melaniny, która to z kolei w następstwie uszkadza DNA i blokuje śmierć komórkową (apoptozę) komórek przechodzących zmiany nowotworowe,
- immunosupresję (występującą np. u osób po transplantacji narządu), która wiąże się z od 3- do 4-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania,
- wcześniejsze zachorowania na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub na inny nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka); ponadto osoby, które w dzieciństwie leczone były m.in. radioterapią z powodu nowotworu złośliwego (np. białaczka, nerwiak płodowy/zarodkowy (*neuroblastoma*) są obciążone 2,4-krotnym ryzykiem zachorowania na czerniaka,
- okresową lub intensywną ekspozycję na promieniowanie UV np. w solariach; IARC w 2007 wykazał, że u osób, które przed 35 rokiem życia skorzystały z solarium po raz pierwszy, ryzyko zachorowania wzrosło o 75% w porównaniu z osobami, które nigdy nie skorzystały z solarium,
- chorobę Parkinsona – pojawiają się pierwsze wzmianki, iż może być również powiązana z zachorowaniem na czerniaka [4, 17, 18].

Czynniki demograficzne i fenotypowe (fizyczne), mogące przyczyniać się do zachorowania obejmują:

- skłonność do oparzeń słonecznych, jak i doświadczenie ciężkich oparzeń słonecznych w młodym wieku,
- jasną skórę, włosy o odcieniu jasnym lub rudym, oczy niebieskie, piegi (wiąże się to z od 2- do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem zachorowania),
- płeć męską w przypadku krajów o wysokim współczynniku dla zachorowań (Australia, Nowa Zelandia),

- znamiona melanocytowe:
 - liczne – przy >100 znamionach ryzyko zachorowania zwiększa się 11-krotnie,
 - znamiona atypowe i zmieniające wygląd (11-krotny wzrost ryzyka zachorowania),
- skóra pergaminowa (*xeroderma pigmentosum*) [4, 19].

Czynniki genetyczne są określane na podstawie obserwowanych rodzinnych przypadków wystąpienia nowotworu (np. rodzinny zespół znamion atypowych, ang. *familial atypical mole syndrome*, FAMS), jak i coraz częściej badań genomowych próbek czerniaka. Na tej podstawie identyfikuje się mutacje, które związane są z ryzykiem zachorowania na czerniaka. Dotychczasowe badania wskazały na mutacje w genach CDKN2A (gen supresorowy; ang. *cyklin-dependent kinase inhibitor 2A*), genach związanych z wytwarzaniem barwnika (MC1R, ang. *melanocortin 1 receptor*, czy tyrozynazy), genie kinazy BRAF (ang. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*). Prace w kierunku identyfikacji mutacji związanych z transformacją nowotworową prowadzącą do czerniaka wciąż są w toku [20].

2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Często stosowanym systemem umożliwiającym wczesne rozpoznanie zmian mogących być czerniakiem jest amerykański system ABCD(E). Polega on na grupowaniu objawów klinicznych celem oceny niepokojącej zmiany skórnej. Skala przystosowana jest do użycia zarówno przez klinicystów, jak i pacjentów (Rysunek 1) [3, 19].

Podstawowa diagnostyka czerniaka opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Celem wywiadu chorobowego jest uzyskanie informacji o zmianach zachodzących w okolicy znamion oraz identyfikacja potencjalnych czynników ryzyka. Badanie powinno obejmować całą skórę z uwzględnieniem miejsc trudno dostępnych (głowa, stopy itp.) [3].

We wstępnej diagnostyce zaleca się stosowanie metod dermoskopowych, tzn. metod opartych na stosowaniu urządzeń mikroskopowych pozwalających na oglądanie skóry w wielokrotnym przybliżeniu. Jedną z prostszych technik dermoskopowych o dużej czułości (96,3%) i swoistości (94,2%) jest trzypunktowa skala dermoskopowa, która wskazuje na podejrzenie czerniaka jeśli dwa z trzech kryteriów są spełnione:

1. asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany,
2. atypowa siatka barwnikowa,
3. niebiesko-biały welon [3, 21].

Podstawą rozpoznania czerniaka skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej zmiany barwnikowej – tzw. biopsja wycinająca (mikrostopniowanie I°). W przypadku, kiedy biopsja nie jest

możliwa do wykonania, zaleca się przeprowadzenie refleksyjnej laserowej skaningowej mikroskopii konfokalnej skóry. Dodatkowe badania diagnostyczne pozwalające na ocenę zaawansowania obejmują:

- podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- badanie rentgenograficzne klatki piersiowej,
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i ewentualnie lokalnych węzłów chłonnych,
- badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych z objawami, np. z rozpoznaniem czerniaka w stopniu III lub z izolowanymi przerzutami do narządów odległych [3].

Wieloośrodkowe badania pokazały, że mikrostopniowanie II^o – biopsja najbliższego węzła chłonnego umiejscowionego na drodze sływu chłonki (tzw. węzła wartowniczego) umożliwia identyfikację chorych wysokiego ryzyka uogólnienia choroby, jak i pozwala na odpowiednie określenie stopnia zaawansowania choroby. Obserwuje się, że u 70% chorych rozsiew do odległych narządów jest poprzedzony zmianami przerzutowymi w regionalnych węzłach chłonnych. Chłonka z danego obszaru skóry sływa do różnych, ale konkretnych węzłów chłonnych, stąd najczęściej pierwsza zmiana przerzutowa czerniaków ma miejsce w węzle wartowniczym. Biopsja węzła wartowniczego stanowi zatem bardzo ważne narzędzie diagnostyczne służące określeniu stopnia zaawansowania czerniaka [22].

Rysunek 1.
Obraz kliniczny czerniaków wczesnych – system ABCD(E) [3, 19]

A	<ul style="list-style-type: none"> •Assymetry: czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, jak i prezentuje obraz nieregularny złożony z wyniosłości
B	<ul style="list-style-type: none"> •Borders: brzegi nierówne i postrzępione
C	<ul style="list-style-type: none"> •Color: kolor różnorodny, nierównomiernie rozłożony, często z punktowymi depozytami barwnika
D	<ul style="list-style-type: none"> •Diameter/dynamics: średnica >5 mm lub dynamika zmian morfologicznych w guzie
E	<ul style="list-style-type: none"> •Elevation/evolution: wyniosła powierzchnia, jakkolwiek niepokojąca zmiana w czasie (kolor, kształt) - kryterium czasami pomijane

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

System klasyfikacji oceny zaawansowania klinicznego czerniaka obowiązuje od 2010 roku (edycja 7.) i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* na podstawie analizy danych ponad 38 000 chorych na czerniaka. Wskazanie kategorii zaawansowania czerniaka jest niezbędne do

określenia i rozpoczęcia właściwego leczenia. Ocena zaawansowania dla czerniaka skóry opiera się na systemie TNM, który uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – grubość nacieku guza w przeliczeniu na milimetry; cecha z podkategoriami zależnymi od obecności owrzodzeń i wielkości indeksu mitotycznego (a, b),
- cecha N – liczba węzłów chłonnych z przerzutami; ponadto definiuje się rodzaj przerzutu (mikro-, makro-, *in transit*), aby określić podkategorię cechy (a, b, c),
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; cecha z podkategoriami wyznaczanymi przez stężenia LDH w surowicy (a, b, c) [3, 23].

Wartość danej cechy i jej układ z pozostałymi stają się podstawą do identyfikacji stopnia zaawansowania czerniaka skóry w obrazie klinicznym lub patologicznym (Aneks B, Tabela 11) [3, 23]. Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych. Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu) [3].

W 2018 roku opublikowano wersję 8. systemu klasyfikacji oceny zaawansowania czerniaka według AJCC (Aneks B, Tabela 10, Tabela 11) [3, 23–27].

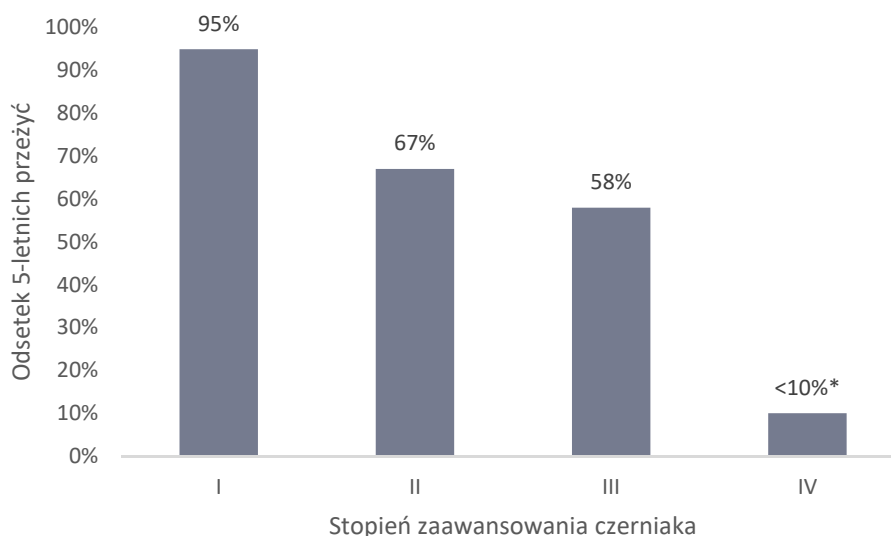
2.5. Przebieg choroby

We wczesnej postaci czerniaka zmiany skóry cechują się asymetrią, wielobarwnością, nieregularnością granic ze skórą niezmienioną i są płaskie. Nieraz powiększenie węzłów chłonnych jest pierwszym symptomem czerniaka. Czerniak w postaci zaawansowanej przybiera kształt uwypuklony, a zmiana nowotworowa często jest owrzodziła z wysiękiem surowiczo-krwistym. W dalszym przebiegu choroby, czerniak przechodzi w kolejne, głębsze warstwy skóry oraz zaczyna mieć przerzuty do węzłów chłonnych. Drogą naczyń chłonnych i krwionośnych przerzuty docierają do bardziej odległych narządów [3, 4].

2.6. Rokowanie

Wskaźnik 5-letnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby, dla stadium III jest on umiarkowany i wynosi około 58% (Rysunek 2) [3, 4, 28]. Nawroty czerniaka występują wśród 51% osób z pierwotną diagnozą czerniaka w III stadium zaawansowania [29].

Rysunek 2.
Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem czerniaka [4, 28]



*Dane pochodzą z książki Interna Szczeklika (2018). Dla pozostałych stadiów zaawansowania – dla I, II, III stopnia zaawansowania czerniaka w publikacji Gershenwald 2018 były dostępne krzywe przeżyć, z których odczytane zostały odsetki 5-letnich OS (rokowanie dla czerniaka według edycji 7. AJCC).

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie u chorych z czerniakiem skóry. W przypadku obecności przerzutów najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest również rodzaj przerzutu – lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Dodatkowym czynnikiem o istotnym wpływie negatywnym na rokowanie chorych w grupie z przerzutami w węzłach chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego [3].

2.7. Leczenie

Wybór metody leczenia czerniaka jest determinowany przez stopień zaawansowania choroby. W przypadku czerniaka we wczesnym stadium oraz w operacyjnym stadium regionalnego zaawansowania (III stadium operacyjne) podstawą jest leczenie chirurgiczne. Dla przypadków bardziej zaawansowanych i uogólnionych (nieoperacyjne stadium regionalnego zaawansowania (III stadium nieoperacyjne) oraz stadium rozsięgnięte (IV)) należy opracować zindywidualizowane leczenie uzupełniające, które uwzględnia metody jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia (np. pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab) i terapie celowane [3].

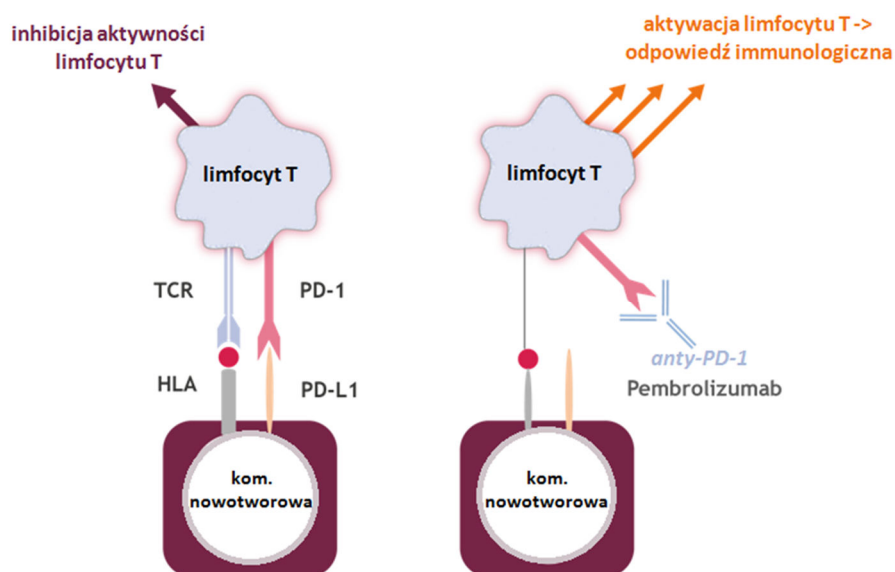
2.7.1. Leczenie czerniaka operacyjnego w III stadium zaawansowania

Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem skóry w stadium regionalnego zaawansowania (III stadium) jest leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym usunięciu zmian nowotworowych, czyli radykalna operacja zmiany pierwotnej (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotne z uwzględnieniem marginesu chirurgicznego i tkanki podskórnej leżącej pod zajęтым obszarem skóry) oraz wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia) [3, 16, 30].

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania obecnie u chorych po wykonanej radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii rutynowo nie stosuje się leczenia uzupełniającego. Chorzy po leczeniu chirurgicznym poddawani są obserwacji zmian [3, 16, 30].

W ostatnim czasie przeprowadzono badania kliniczne potwierdzające, że immunoterapia może odgrywać istotną rolę w leczeniu uzupełniającym czerniaka, a w dniu 12 grudnia 2018 roku Komisja Europejska dopuściła pembrolizumab do stosowania we wskazaniu: „leczenie adjuwantowe czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji” [31]. Pembrolizumab to przeciwciało monoklonalne działające poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed cell death-1*, PD-1) na powierzchni limfocytów T, co blokuje ich interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 znajdującymi się na komórkach prezentujących przeciwciała i mogącymi ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza. W warunkach bez leczenia, receptor PD-1 po połączeniu z ligandami PD-L1 i PD-L2 przekazuje sygnał powodujący hamowanie aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2 wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową [32, 33].

Rysunek 3.
Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [34]



HLA – ludzki antygen leukocytny (ang. human leukocyte antigen); PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death receptor 1), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death protein 1 ligand), TCR – receptor limfocytów T (ang. T-cell receptor)

2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W badaniach dotyczących terapii adjuwantowej czerniaka skóry w II–III stadium zaawansowania po resekcji, ocenia się:

- OS (*overall survival*) – całkowite przeżycie; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- RFS (*recurrence-free survival*) – przeżycie wolne od nawrotu choroby, czas od momentu randomizacji do momentu nawrotu choroby (wystąpienie przerzutu miejscowego, regionalnego lub odległego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu [35, 36].

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii uwzględnia się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej [37, 38].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Najnowsza wersja kryteriów – NCI CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku [38].

Ze względu na istotny wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia. Podstawowym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku choroby nowotworowej jest EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się na trzy moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia (Aneks C).[39, 40]

2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), które definiuje się jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do zgonu jest jednym z podstawowych punktów końcowych stosowanych w randomizowanych badaniach dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Przemawiają za tym: prostota pomiaru, istotność kliniczna

i łatwość w interpretacji uzyskanych wyników. Ograniczeniem OS jako miernika skuteczności jest fakt, że na uzyskane wyniki wpływają kolejne linie leczenia (stosowane po progresji lub nawrocie). Ponadto dla uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest odpowiednio długi okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat.

Z tego względu poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) OS, które:

- powinny być uzyskiwane wcześniej niż OS (istotne ze względu na wcześniejszą rejestrację nowych leków),
- powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS [41, 42].

W badaniach dotyczących terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania, akceptowanym i często stosowanym zastępczym punktem końcowym jest przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu nawrotu choroby (wystąpienie przerzutu miejscowego, regionalnego lub odległego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. Ze względu na wymienioną wyżej istotę zależności między pierwotnym punktem końcowym, a jego surogatem poszukiwano opracowań wtórnych oceniających związek pomiędzy OS i RFS [41, 43].

W wyniku przeszukania odnaleziono przegląd systematyczny (Suciu 2018), w którym na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano zależność pomiędzy RFS a OS u pacjentów stosujących terapię adjuwantową po resekcji czerniaka skóry w II–III stadium zaawansowania. Tym samym potwierdzono, że RFS spełnia kryteria zastępczego punktu końcowego dla OS (Tabela 2) [35].

Tabela 2.
Charakterystyka przeglądu Suciu 2018 oceniającego zastosowanie RFS jako surogat w terapii adjuwantowej w badaniach nad czerniakiem [35]

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Ocena wykorzystania RFS jako wiarygodnego zastępczego punktu końcowego OS w ocenie efektów leczenia adjuwantowego po resekcji czerniaka wysokiego ryzyka II–III stadium zaawansowania	Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, PubMed, Web of Science (brak danych)	13 RCT (6815)	RFS może być stosowany jako surogat OS w terapii adjuwantowej (z wykorzystaniem IFN, inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych) u pacjentów z czerniakiem wysokiego ryzyka tj. II–III stadium zaawansowania po resekcji. Wykazano silną korelację między RFS i OS ($R^2 = 0,91$) w terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem wysokiego ryzyka tj. II–III stadium zaawansowania po resekcji. W kolejnych badaniach dotyczących terapii adjuwantowej czerniaka wartość HR $\leq 0,77$ dla RFS wskazywać będzie na potencjalny wpływ leczenia na przedłużenie OS.

3. Wytyczne postępowania w praktyce klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano 18 opracowań zawierających zalecenia dotyczące postępowania po resekcji czerniaka złośliwego w III stadium zaawansowania. Cztery spośród odnalezionych dokumentów zostały opracowane w Polsce, natomiast pozostałe zawierają rekomendacje sformułowane przez zagraniczne organizacje i towarzystwa naukowe (Tabela 3).

Tabela 3.
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu resekcyjnego czerniaka w III stadium zaawansowania

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polska			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku (aktualizacja 2014)	2013	[3]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku	2019	[44]
Konsultant krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej (PTChO)	Diagnostyka i leczenie czerniaka	2018	[45]
Eksperti kliniczni w dziedzinie onkologii (m.in. z Centrum Onkologii w Krakowie i Warszawie)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku skóry	2015/2016	[46]
Europa			
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku (aktualizacja 2016)	2015 /2016	[47]
European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO) i European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku	2016	[48]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Postępowanie w czerniaku	2015	[49]
	Dabrafen b i trametynib w terapii adjuwantowej resekcyjnego czerniaka z obecnością mutacji genu BRAF V600	2018	[50]
	Pembrolizumab w terapii adjuwantowej czerniaka z wysokim ryzykiem nawrotu	2018	[51]
	Niwolumab w terapii adjuwantowej resekcyjnego czerniaka	2019	[52]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku (aktualizacja wrzesień 2017)	2017	[53, 54]
Ameryka Północna			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku skóry	2018 (2019)*	[55]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w czerniaku z przerzutami in-transit	2013	[56]
	Zalecenia odnośnie do zastosowania obserwacji pacjentów z czerniakiem	2013	[57]
	Zalecenia odnośnie do zastosowania RTX adjuwantowej w leczeniu złośliwego czerniaka	2014	[58]
	Zalecenia odnośnie do zastosowania RTH adjuwantowej w leczeniu resekcyjnego czerniaka	2015	[59]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
	Zalecenia odnośnie do zastosowania obserwacji pacjentów z czerniakiem leczonych z intencją wyleczenia	2015	[60]

*Wytyczne NCCN wersja 1.2019 opublikowana 1 listopada 2018 roku.

Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem skóry w stadium regionalnego zaawansowania (III stadium) jest leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym usunięciu zmian nowotworowych, czyli radykalna operacja zmiany pierwotnej (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotne z uwzględnieniem marginesu chirurgicznego i tkanki podskórnej leżącej pod zajęтым obszarem skóry) oraz wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia) [3, 44, 46, 48, 49, 53, 55].

Obecnie w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i/lub limfadenektomii nie stosuje się rutynowo leczenia uzupełniającego. Leczenie uzupełniające powinno zostać rozważone jedynie u chorych po wykonanej terapeutycznej limfadenektomii charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu regionalnego. W przypadku RTH uzupełniającej można ją rozważyć tylko w ściśle określonych sytuacjach klinicznych z uwzględnieniem korzyści i ryzyka wynikającego z jej zastosowania [3, 44, 46, 48, 49, 53, 55, 58]. Natomiast zastosowanie uzupełniającej CTH nie jest obecnie zalecane poza badaniami klinicznymi [3, 44, 46–48, 53, 55, 56]. W wytycznych podkreślono, że zastosowanie interferonu alfa-a2b w ramach terapii adjuwantowej jest podejściem kontrowersyjnym, gdyż z jednej strony dowody na wydłużenie przeżycia są słabe, natomiast terapia związana jest z istotną toksycznością. Ponadto wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z terapii INF-a2b mogą być obserwowane wśród populacji pacjentów z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka (w szczególności z mikroprzerzutami), natomiast poprawa może nie występować u pacjentów z obecnością makroprzerzutów w węzłach chłonnych [3, 44, 46, 47, 55]. **Wszyscy chorzy po leczeniu chirurgicznym poddawani są natomiast obserwacji zmian (strategia „watch and wait”)** [3, 44–48, 53, 55–57, 60].

Jednakże, w ostatnim czasie istotną rolę w terapii adjuwantowej czerniaka po całkowitej resekcji zmian zaczynają odgrywać pembrolizumab, niwolumab oraz ipilimumab, a dla pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF V600 również dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem [44, 50–53, 55].

Najnowsze polskie wytyczne z 2019 roku jako opcje terapeutyczne dla pacjentów po radykalnym leczeniu chirurgicznym czerniaka zalecają stosowanie pembrolizumabu oraz niwolumabu, a dla pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF V600 dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Zgodnie z wynikami najnowszych badań klinicznych zastosowanie w leczeniu uzupełniającym inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych prowadzi do poprawy przeżycia pacjentów (kat. I, B) [44].

Brytyjska agencja NICE w zaleceniach z 2018 roku i 2019 roku również zaleca stosowanie pembrolizumabu [51] i niwolumabu [52], a dla pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF V600 dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem [50] w terapii adjuwantowej czerniaka.

Także najnowsze wytyczne NCCN z 2018/2019 roku wskazują na możliwość zastosowania w terapii adjuwantowej czerniaka:

- pembrolizumabu dla resekcyjnego czerniaka w stadium IIIA, IIIB/C (kat.1),
- niwolumabu dla resekcyjnego czerniaka w stadium IIIB/C (kat. 1),
- dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem dla resekcyjnego czerniaka w stadium IIIA, IIIB/C (kat.1), dla pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF V600,
- obserwacji pacjenta [55].

Powodem, dla którego pozostałe wytyczne nie wymieniają w terapii adjuwantowej czerniaka pembrolizumabu i niwolumabu jest prawdopodobnie data publikacji tych dokumentów, która miała miejsce przed rejestracją tych leków w omawianym wskazaniu.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku, w ramach katalogu chemioterapii refundowane są terapie dostępne we wskazaniu czerniak złośliwy (ICD-10: C43, Tabela 4) [61].

W terapii resekcyjnego czerniaka skóry w III stadium zaawansowania nie są refundowane obecnie żadne leki w ramach programów lekowych.

Tabela 4.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43) [61, 62]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak złośliwy skóry	Kat. Dost.	OD
Bleomycyna	Bleomedac	Lz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan	Lp/Rp	B
Dakarbazylna	Detimedac 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	Rp	B
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Interferon alfa-2b	IntronA	Rp/Rpz	B
Melfalan	Alkeran	Rp	B
Mitomycyna	Mitomycin Accord, Mitomycin C Kyowa	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz	B
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen-EGIS	Rp	B
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania pembrolizumabu w terapii po resekcji czerniaka złośliwego w III stadium zaawansowania. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, HAS, CADTH, PBAC, AWMSG, NCPE, ZIN, IQWIG oraz PHARMAC). Zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Francuska agencja HAS oraz brytyjska agencja NICE pozytywnie odniosły się do finansowania pembrolizumabu w terapii adjuwantowej czerniaka w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. Agencja HAS w ramach procedury odstępstwa wydała pozytywną rekomendację finansową ograniczoną czasowo do 3 lat na wykorzystanie pembrolizumabu w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji. Dodatkowo rekomendacja ta warunkowana jest finansowo [51, 63].

Negatywną rekomendację odnośnie do finansowania pembrolizumabu w terapii adjuwantowej czerniaka w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji, wydała agencja PBAC. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną oraz brakiem efektywności kosztowej [64].

Natomiast agencje SMC, CADTH oraz NCPE rozważają obecnie kwestię finansowania pembrolizumabu w terapii adjuwantowej pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji. Przewidywana data publikacji rekomendacji SMC to drugi kwartał 2019 roku, natomiast dla rekomendacji CADTH i NCPE nie podano przewidywanej daty ich publikacji [65–67].

Tabela 5.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w terapii resekcyjnego czerniaka w III stadium zaawansowania

Agencja HTA	Państwo	Rekomendacja
AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji)	Polska	x
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Wielka Brytania	PR [51]
SMC (Scottish Medicines Consortium)	Szkocja	W toku [66]
AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)	Walia	x
NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics)	Irlandia	W toku [67] ^a
HAS (Haute Autorite De Sante)	Francja	PR ^w [63]
ZIN (Zorginstituut Nederland (ang. National Health Care Institute))	Holandia	x
IQWIG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)	Niemcy	x
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	Kanada	W toku [65]
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)	PBAC	NR [64]
PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency)	Nowa Zelandia	x

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja; w – warunek finansowy

a) Po ocenie szybkiego przeglądu (ang. *rapid review*) agencja zaleca wykonanie pełnej analizy HTA w celu określenia efektywności klinicznej i kosztowej.

5. Aktualna praktyka kliniczna

W celu określenia aktualnej praktyki klinicznej w Polsce odnośnie do terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania poszukiwano badań obserwacyjnych (badań efektywności rzeczywistej), rejestrów oraz innych źródeł informacji. Nie odnaleziono jednak danych dotyczących terapii adjuwantowej w analizowanym wskazaniu. Należy wspomnieć, że stosowanie terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji czerniaka skóry jest nowym sposobem leczenia, a leki stosowane w ramach tego rodzaju terapii do niedawna były stosowane w ramach badań klinicznych i dopiero niedawno uzyskały rejestrację. Z tych względów dane dotyczące stosowania tej terapii w praktyce są bardzo ograniczone.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

6. Definiowanie PICOS

6.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IIIA z przynajmniej 1 przerzutem >1 mm lub w stadiach IIIB–IIIC wg klasyfikacji AJCC wersja 7. (ang. *American Joint Committee on Cancer*), u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka skóry w stadium III nie później niż w ciągu ostatnich 16 tygodni przed włączeniem do leczenia PEMBR.

6.2. Interwencja

- Monoterapia pembrolizumabem w ramach terapii adjuwantowej w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia [31].

6.3. Komparator

- Obserwacja pacjenta.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być interwencje, których zastąpienie przez pembrolizumab jest możliwe w praktyce klinicznej. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności ma być aktualna praktyka, czyli postępowanie terapeutyczne, które w praktyce medycznej z dużym prawdopodobieństwem zostanie zastąpione przez ocenianą technologię [69].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obecnie u chorych na czerniaka skóry w III stadium zaawansowania po wykonanej całkowitej resekcji zmian nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem radioterapii (RTH) lub chemioterapii (CTH). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku, w ramach katalogu chemioterapii refundowany jest szereg substancji chemioterapeutycznych (Rozdz. 4.1) [61]. Żadna z tych terapii nie jest jednak obecnie uznawana przez wytyczne praktyki klinicznej za standardowe postępowanie w leczeniu adjuwantowym czerniaka. Spośród aktualnie refundowanych w Polsce terapii we wskazaniu czerniak złośliwy, jedynie INF-a2b wymieniany jest w części wytycznych praktyki klinicznej, aczkolwiek podkreślają one, że zastosowanie INF-a2b w ramach terapii adjuwantowej czerniaka jest podejściem kontrowersyjnym ze względu na niskiej jakości dowody potwierdzające skuteczność kliniczną oraz związaną z terapią istotną toksyczność. [REDACTED]

W ostatnim czasie istotną rolę w terapii adjuwantowej czerniaka po całkowitej resekcji zaczyna odgrywać immunoterapia. Najnowsze polskie wytyczne z 2019 roku wskazują na możliwość zastosowania uzupełniającej terapii pembrolizumabem lub niwolumabem, niedawno zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, które to jednak nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych w Polsce. Podobnie aktualnie nie refunduje się terapii celowanej dabrafenibem i trametynibem wśród chorych z obecnością mutacji BRAF V600.

Wytyczne praktyki klinicznej jako standard postępowania wskazują obserwację pacjenta. [REDAKTOWANE]

Podsumowując, komparatorem dla pembrolizumabu w terapii adjuwantowej u chorych na czerniaka skóry w III stadium zaawansowania po wykonanej całkowitej resekcji jest obserwacja pacjenta. Pozostałe rozważane podejścia nie stanowią komparatora z powodu braku refundacji w Polsce lub są opcjami, które nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej (Tabela 7).

Tabela 7.
Uzasadnienie wyboru komparatora dla pembrolizumabu stosowanego w terapii adjuwantowej czerniaka

Terapia adjuwantowa	Czy komparator dla pembrolizumabu?	Uzasadnienie
Obserwacja pacjenta	TAK	<ul style="list-style-type: none"> Standard postępowania w Polsce, wskazywana przez wytyczne praktyki klinicznej [REDAKTOWANE]
Immunoterapia	Niwolumab	NIE <ul style="list-style-type: none"> Brak refundacji w Polsce w omawianym wskazaniu
	Ipilimumab	NIE <ul style="list-style-type: none"> Brak rejestracji w omawianym wskazaniu Brak refundacji w Polsce w omawianym wskazaniu
	Interferon alfa-2b	NIE <ul style="list-style-type: none"> Nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce Podejście kontrowersyjnym ze względu na niskiej jakości dowody potwierdzające skuteczność kliniczną oraz związaną z terapią istotną toksyczność
Radioterapia	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem radioterapii Nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce
Chemioterapia (leki refundowane w Polsce dla kodu ICD-10 C43)	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem chemioterapii Nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce Chemioterapia ujęta na obwieszczeniu refundacyjnym nie jest wymieniana w wytycznych praktyki klinicznej
Terapia celowana (dabrafenib i trametynib)	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Brak refundacji w Polsce w omawianym wskazaniu Wskazana do stosowania wyłącznie u pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600

6.4. Punkty końcowe

- przeżycie całkowite,
- nawrót choroby i czas do jego wystąpienia,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

6.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne (efektywność rzeczywista): prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Pembrolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18) [31].

Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [31].

Postać farmaceutyczna

50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej [31].

25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2–5,8 [31].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [31].

U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [31].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [31].

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [31].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [31].

Produkt leczniczy KEYTRUDA musi być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt leczniczy KEYTRUDA, należy podawać jako pierwszy. Należy także zapoznać się z informacjami o produktach leczniczych zawierających pemetreksed i dotyczących chemioterapii opartej na pochodnych platyny [31].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [31].

Zdarzenia niepożądane

Tabela 8.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii [31]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
biegunka, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), zmęczenie	niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty), nadczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc), duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (m kroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), nudności, wymioty, bóle brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczeniowa, martwica skóry, wykwity skórne wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: ostra gorączkowa dermataza neutropeniczna, sftuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczk, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne), bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek), suchość skóry, rumień, wyprysk, ból stawów, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomyoliza), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), bóle kończyn, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Tabela 9.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH [31]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, wysypka (wysypka rumieniowa,	zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, zawroty głowy,

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	bóle głowy, letarg, neuropatia obwodowa, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), bóle brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz polekowe uszkodzenie wątroby), ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczeniowa, martwica skóry, wykwity skórne wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: ostra gorączkowa dermataza neutropeniczna, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczkę, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne), łysienie, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, ból stawów, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza), zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręczy szyi), bóle kończyn, zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy), ostre uszkodzenie nerek, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, fosfatazy zasadowej we krwi

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku [31]. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone o czerniaka w terapii adjuwantowej u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, którzy przeszli całkowitą resekcję decyzją Komisji Europejskiej z 12 grudnia 2018 roku [31].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”[61].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV (podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V.) [62].

7.2. Obserwacja pacjenta

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce pacjenci po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania poddawani są wyłącznie obserwacji. Nie opracowano standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu czerniaka skóry — częstotliwość i rodzaj badań oraz długość

obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby [3]. Rutynowo w ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–4 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 3 lata i później raz w roku. Podstawą obserwacji po leczeniu jest ocena blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Do oceny regionalnych węzłów chłonnych — oprócz palpacji — można stosować badanie USG. Badanie kliniczne można uzupełnić wykonaniem konwencjonalnej RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Badania krwi — z wyjątkiem oznaczenia aktywności LDH — nie są zalecane. Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku stwierdzenia podejrzanych objawów, a biorąc pod uwagę coraz skuteczniejsze leczenie choroby przerzutowej, należy rozważyć intensywniejsze badania kontrolne u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry chorego (w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry) [3].

8. Bibliografia

1. Monge-Fuentes V, Muehlmann LA, Azevedo RB de. (2014) Perspectives on the application of nanotechnology in photodynamic therapy for the treatment of melanoma. *Nano Rev* 5:.
2. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: C43-C44. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C43-C44> (8.12.2014).
3. Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki. Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Czerniak skóry. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniak%20skory.pdf (9.12.2014).
4. Krzemieniecki K, Krzakowski M. Czerniak W: Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 2341-2344* Kraków 2018.
5. (2017) Mucosal Melanoma: Staging, Survival Rates, and Symptoms. Dostęp: <https://www.healthline.com/health/mucosal-melanoma> (13.11.2018).
6. Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R. (2017) Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine (Baltimore)* 96(1):e5753.
7. Lerner BA, Stewart LA, Horowitz DP, Carvajal RD. (2017) Mucosal Melanoma: New Insights and Therapeutic Options for a Unique and Aggressive Disease. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 31(11):e23–e32.
8. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. (2006) Malignant melanoma – epidemiology, etiopathogenesis and prognosis. *Medycyna Rodzinna*.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. *CA Cancer J Clin*.
10. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (18.10.2018).
11. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.10.2018).
12. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15.1.2019).
13. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Joanna Didkowska. (2018) KRN. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2016 ROKU. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
14. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
15. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (18.10.2018).
16. Weitman ES, Perez M, Thompson JF, Andtbacka RHI, Dalton J, Martin ML, Miller T, Gwaltney C, Sarson D, Wachter E, Zager JS. (2018) Quality of life patient-reported outcomes for locally advanced cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 28(2):134–142.
17. Azoury SC, Lange JR. (2014) Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg. Clin. North Am.* 94(5):945–962, vii.
18. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. (2014) Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71(4):599.e1-599.e12; quiz 610, 599.e12.
19. Best Practice Advocacy Centre New Zealand (BPAC NZ). Detecting malignant melanoma. Dostęp: <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2011/february/melanoma.aspx#abcde> (9.12.2014).
20. Lo JA, Fisher DE. (2014) The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science* 346(6212):945–949.
21. Specjaliści Dermatolodzy - DERMOSKOPIA, definicja. Dostęp: <http://www.dermatolodzy.com.pl/dermoskopia.php> (9.12.2014).
22. Krajowy Rejestr Nowotworów. Czerniak skóry - wprowadzenie. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> (10.12.2014).
23. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggertmont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, i in. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 27(36):6199–6206.
24. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggertmont AM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. (2017) Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 67(6):472–492.
25. AJCC. (2018) AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>.

26. Elmore JG, Elder DE, Barnhill RL, Knezevich SR, Longton GM, Titus LJ, Weinstock MA, Pepe MS, Nelson HD, Reisch LM, Radick AC, Piepkorn MW. (2018) Concordance and Reproducibility of Melanoma Staging According to the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Netw Open* 1(1):e180083–e180083.
27. Keung EZ, Balch CM, Gershenwald JE, Halpern AC. (2018) Key Changes in the AJCC Eighth Edition Melanoma Staging System. *The Melanoma Letter* 36(1):.
28. Gershenwald JE, Scolyer RA. (2018) Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 25(8):2105–2110.
29. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H, Marsch W, Wollina U, Meier F, Garbe C. (2012) Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66(1):37–45.
30. Aim at Melanoma - Follow-up by Stage. Dostęp: <http://www.aimatmelanoma.org/en/aim-for-answers/moving-on-after-treatment/follow-up-by-stage.html> (11.12.2014).
31. (2018) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143102/anx_143102_pl.pdf.
32. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (21.8.2017).
33. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
34. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab. Dostęp: http://www.medscape.com/viewarticle/812990_10 (3.8.2016).
35. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, Schaezen G de, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 110(1):87–96.
36. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 378(19):1789–1801.
37. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf.
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
39. Nowak W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Sałówka J, Kuliś D, Richter P. (2011) Adaptation of quality of life module EORTC QLQ-CR29 for Polish patients with rectal cancer: initial assessment of validity and reliability. *Pol Przegl Chir* 83(9):502–510.
40. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepiera, Renata Raś, Dominika Pasierb, Joanna Skręt-Magięto, Andrzej Skręt. (2013) Jakość życia chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Rzeszowie. *Current Gynecologic Oncology* 11(3):183–190.
41. Suciú S, Eggermont AM., Lorigan P. Relapse-free survival (RFS) as a surrogate endpoint for overall survival (OS) in adjuvant Interferon trials in patients (pts) with resectable cutane. Dostęp: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2014/Melanoma-and-Other-Skin-Tumours/Relapse-free-survival-RFS-as-a-surrogate-endpoint-for-overall-survival-OS-in-adjuvant-Interferon-trials-in-patients-pts-with-resectable-cutaneous-melanoma-an-individual-patient-data-IPD-meta-analysis>.
42. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, i in. (2013) Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 14(7):619–626.
43. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, Gogas H, Flaherty KT, Sondak VK, Kirkwood JM. (2012) New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin. Cancer Res.* 18(2):336–341.
44. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A. (2019) Cutaneous melanomas. *Oncology in Clinical Practice*.
45. (2018) Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz polskiego towarzystwa chirurgii onkologicznej w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na czerniaki. Dostęp: <http://ptcho.pl/wp-content/uploads/2018/04/czerniaki.pdf>.
46. Rutkowski P, Wysocki P. (2015) Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 - Akademia Czerniaka. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 65(6):501–516.
47. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. (2015) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26(Supplement 5):v126–v132.
48. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob J-J, Malvey J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM, European Dermatology Forum (EDF), European Association

- of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). (2016) Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur. J. Cancer* 63:201–217.
49. NICE. (2015) Melanoma: assessment and management. NG14. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14> (22.10.2018).
 50. NICE. (2018) Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma [TA544]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/chapter/1-Recommendations> (26.11.2018).
 51. (2018) Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence [TA553]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553> (21.1.2019).
 52. NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10286> (22.10.2018).
 53. SIGN. (2017) Cutaneous melanoma. A national clinical guideline [146]. Healthcare Improvement Scotland Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf> (27.6.2017).
 54. Brown E, Fraser S, Quaba O, Simms A, Stein A. (2017) Cutaneous melanoma: an updated SIGN Guidelines. Dostęp: https://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/jrcpe_47_3_brown.pdf.
 55. NCCN. (2018) NCCN Guidelines. Melanoma version 1.2019. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#melanoma.
 56. AHS CTT. (2013) Management of in-transit disease of the limbs. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu008-in-transit-disease.pdf>.
 57. AHS CTT. (2013) Referral and follow-up surveillance od cutaneous melanoma. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu001-followup-surveillance.pdf>.
 58. AHS CTT. (2014) Adjuvant radiation for malignant melanoma. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu003-adjuvant-radiation.pdf>.
 59. CCO. (2016) The Use of Adjuvant Radiation Therapy for Curatively Resected Cutaneous Melanoma. Dostęp: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31771>.
 60. CCO. (2015) Follow-up of Patients with Cutaneous Melanoma who were Treated with Curative Intent. Dostęp: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31776>.
 61. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cownik_do_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e.
 62. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509.
 63. HAS. (2018) Recommendation relative a la prise en charge a titre derogatoire du pembrolizumab dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval391_reco_rtu_annexe_keytruda_cd_2018_09_05.pdf.
 64. PBAC. (2018) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 1st Time Decisions not to recomend. November 2018 PBAC Outcomes. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2018.pdf>.
 65. Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment – Details | CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details> (11.12.2018).
 66. SMC. (2019) pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with stage III melanoma and lymph node involvement who have undergone complete resection. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-submission-smc2144/> (21.1.2019).
 67. NCPE. Pembrolizumab (Keytruda®) for Adjuvant melanoma | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-adjuvant-melanoma/> (23.1.2019).
-
69. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (30.8.2017).

70. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Standaryzowane współczynniki dla zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego (C43) w Polsce w latach 2015–2016 (Krajowy Rejestr Nowotworów) [11–13].....	9
Tabela 2.	Charakterystyka przeglądu Suciū 2018 oceniającego zastosowanie RFS jako surogat w terapii adjuwantowej w badaniach nad czerniakiem [35].....	18
Tabela 3.	Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu resekcyjnego czerniaka w III stadium zaawansowania	19
Tabela 4.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43) [61, 62]	22
Tabela 5.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w terapii resekcyjnego czerniaka w III stadium zaawansowania	23
[REDACTED]		
Tabela 7.	Uzasadnienie wyboru komparatora dla pembrolizumabu stosowanego w terapii adjuwantowej czerniaka	26
Tabela 8.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii [31].....	30
Tabela 9.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH [31]	30
Tabela 10.	Kategorie systemu TNM do oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC [3, 24, 25].....	42
Tabela 11.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC [3, 24, 25]	43

Rysunki

Rysunek 1.	Obraz kliniczny czerniaków wczesnych – system ABCD(E) [3, 19].....	13
Rysunek 2.	Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem czerniaka [4, 28]	15
Rysunek 3.	Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [34].....	16

Wykresy

Wykres 1.	Wskaźniki zachorowań i umieralności na czerniaka w roku 2018 dla wybranych krajów europejskich (IARC) [10]	8
Wykres 2.	Zachorowania i zgony z powodu czerniaka złośliwego (C43) w zależności od wieku w Polsce w roku 2016, (Krajowy Rejestr Nowotworów) [12, 13]	9
Wykres 3.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na czerniaka dla rozpoznania ICD-10 C43 wg danych ZUS [15]	10
Wykres 4.	Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych osobom chorym na czerniaka dla rozpoznania ICD-10 C43 wg danych ZUS [15].....	10

Aneks A. Projekt programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted header 1]	[Redacted header 2]	[Redacted header 3]
[Redacted content 1]	[Redacted content 2]	[Redacted content 3]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

Aneks B. Klasyfikacja AJCC

Tabela 10.
Kategorie systemu TNM do oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC [3, 24, 25]

Cecha		Charakterystyka (edycja 7.)		Charakterystyka (edycja 8.)	
Cecha T	Grubość nacieku	(Mikro) owrzodzenie/mitozy	Grubość nacieku	(Mikro) owrzodzenie/mitozy	
TX^a		x	Pierwotna grubość nacieku nie może zostać – ND	ND	
T0^b		x	Brak dowodów na występowanie pierwotnego nacieku – ND	ND	
Tis (<i>In situ</i>)		ND	Czerniak <i>in situ</i>	ND	
T1	≤1 mm	a - bez owrzodzenia + indeks mitotyczny <1 mm ²	<0,8 mm	a - bez owrzodzenia	
		b - z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥1 mm ²	<0,8 mm i/lub 0,8–1,0 mm	b – bez owrzodzenia i/lub z lub/bez owrzodzeniem	
T2	1,01–2 mm	a - bez owrzodzenia	>1,0–2,0 mm	a - bez owrzodzenia	
		b - z owrzodzeniem		b - z owrzodzeniem	
T3	2,01–4 mm	a - bez owrzodzenia	>2,0–4,0 mm	a - bez owrzodzenia	
		b - z owrzodzeniem		b - z owrzodzeniem	
T4	>4 mm	a - bez owrzodzenia	>4,0 mm	a - bez owrzodzenia	
		b - z owrzodzeniem		b - z owrzodzeniem	
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutów <i>in-transit</i> / guzki satelitarne i/lub mikroprzerzuty	
NX	x	x	Nie oceniono występowania przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	nie	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	ND	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	nie	
N1	1	a - m kroprzerzut	a - 1 klinicznie utajony	a - nie	
		b - makroprzerzut	b - 1 klinicznie wykryty	b - nie	
		x	c - brak regionalnej choroby węzłów chłonnych	c - tak	
N2	2–3	a - m kroprzerzut	a - 2–3 klinicznie utajony	a - nie	
		b - makroprzerzut	b - 2–3, ≥1 klinicznie wykryty	b - nie	

Cecha	Charakterystyka (edycja 7.)			Charakterystyka (edycja 8.)	
			c - przerzuty <i>in-transit</i> / guzki satelitarne bez przerzutów do węzłów chłonnych	c - 1 klinicznie utajony lub klinicznie wykryty	c - tak
				a - ≥ 4 klinicznie utajony	a - nie
N3	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych lub pakiet węzłowy albo przerzuty <i>in-transit</i> / guzki satelitarne z jednoczesnym przerzutami do węzłów chłonnych		ND	b - ≥ 4 , ≥ 1 klinicznie wykryty lub obecność jakiegokolwiek liczby splełanych węzłów (ang. matted node)	b - nie
				b - ≥ 2 klinicznie utajony lub klinicznie wykryty i/lub obecność jakiegokolwiek liczby splełanych węzłów (ang. matted node)	c - tak
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy	
M0	Bez przerzutów odległych	ND	Bez przerzutów odległych	ND	
M1a	Skóra, tkanka podskórna i/lub węzły chłonne poza regionalnym spływem	Prawidłowe	Skóra, tkanki miękkie w tym mięśnie i/lub węzły chłonne poza regionalnym spływem	a(0) – nie podwyższone a(1) – podwyższone	
M1b	Płuca	Prawidłowe	Płuca z lub bez obecności przerzutów z poziomu M1a	b(0) – nie podwyższone b(1) – podwyższone	
M1c	Inne niż ww narządy trzewne	Prawidłowe	Przerzuty do narządów trzewnych (nie do OUN) z lub bez obecności przerzutów z poziomu M1a lub M1b	b(0) – nie podwyższone b(1) – podwyższone	
	Każde umiejscowienie	Podwyższone	x	x	
M1d	x	x	Przerzuty do OUN z lub bez obecności przerzutów z poziomu M1a, M1b lub M1c	b(0) – nie podwyższone b(1) – podwyższone	

a) Pierwotna grubość nacieku nie może zostać oceniona (np. przez lyżeczkowanie diagnostyczne).

b) Brak dowodów na występowanie pierwotnego nacieku (np. nieznany pierwotny czerniak lub czerniak po całkowitej regresji).

LDH – dehydrogenaza mleczanowa; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; **TNM**: tumor – guz (pierwotny), **nodus** – węzeł (chłonny), **metastases** – przerzuty (odległe);

Tabela 11.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC [3, 24, 25]

Stopień	Charakterystyka (edycja 7.)			Charakterystyka (edycja 8.)		
	T	N	M	T	N	M
Stopnie kliniczne						
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2a	N0	M0	T1b, T2a	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0	T3b, T4a	N0	M0

Stopień	Charakterystyka (edycja 7.)			Charakterystyka (edycja 8.)		
	T	N	M	T	N	M
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III^a	Każdy T	>N0	M0	Każdy T, Tis	≥N1	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M	Każdy T	Każdy N	M1
Stopnie patologiczne						
0	Tis	N0	M0	Tis	N0 ^b	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a, T1b	N0	M0
IB	T1b, T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
IIIA	T1–4a	N1a	M0	T1a/b–T2a	N1a lub N2a	M0
		N1b		x	x	x
IIIB	T1–4b	N1a, N2a	M0	T0	N1b, N1c	M0
	T1–4a	N1b, N2b, N2c		T1a/b–T2a	N1b/c lub N2b	M0
	x	x	x	T2b/T3a	N1a–N2b	M0
IIIC	T1–4b	N1b, N2b, N2c	M0	T0	N2b, N2c, N3b lub N3c	M0
	Każdy T	N3		T1a–T3a	N2c lub N3a/b/c	M0
	x	x	x	T3b/T4a	Każdy N ≥N1	M0
	x	x	x	T4b	N1a–N2c	M0
IIID	x	x	x	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1	Każdy T, Tis	Każdy N	M1

TNM: tumor – guz (pierwotny), nodus – węzeł (chłonny), metastases – przerzuty (odległe);

a) Nie ma podgrup w stopniu III w stopniowaniu klinicznym.

b) Patologiczne stadium 0 (czerniak *in situ*) i T1 nie wymagają patologicznej oceny węzłów chłonnych, aby dokonać klasyfikacji wg stopni patologicznych. Należy użyć klinicznej oceny N w celu zaklasyfikowania do stadium patologicznego.

Aneks C. Kwestionariusz EORTC-QLQ-30

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w koncentrowaniu się na takich zajęciach jak czytanie gazety czy oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21. Czy czuła Pan/i napięcie?	1	2	3	4
22. Czy martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czy czuł/a się Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Czy odczuwał/a Pan/i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i problemy z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócało Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i stan zdrowia lub leczenie przeszkadzało w Pana/i na życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i stan fizyczny lub leczenie powodowało problemy finansowe?	1	2	3	4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 go 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonały
--------------	---	---	---	---	---	-------------

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonała
--------------	---	---	---	---	---	-------------

Źródło: [70]