

# Czerniak złośliwy – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka i innowacyjne metody terapeutyczne

Magdalena Janus<sup>1</sup>, Zuzanna Rzepka<sup>2</sup>, Paulina Kaleta<sup>1</sup>, Dorota Małgorzata Wrześniok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Dorota Małgorzata Wrześniok,  
Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków,  
Wydział Nauk Farmaceutycznych  
w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach, ul. Jagiellońska 4,  
41-200 Sosnowiec, Polska;  
e-mail: dwrzesniok@sum.edu.pl

## Źródła finansowania

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
nr grantu: PCN-1-013/K/2/F; PCN-1-014/K/2/F

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.10.20

Zaakceptowano: 2023.12.01

Opublikowano on-line: 2023.12.07

## DOI

10.32383/farmpol/176199


## ORCID

Magdalena Janus –  0009-0008-9282-4045

Zuzanna Rzepka –  0000-0001-7892-0462

Paulina Kaleta –  0009-0007-4077-9943


Dorota Małgorzata Wrześniok

–  0000-0002-6918-3330

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Malignant melanoma: epidemiology, pathogenesis, diagnostics and innovative therapeutic methods

Melanoma is the most common cause of death among people with skin cancer, and its development is most often associated with excessive exposure to ultraviolet radiation and genetic predispositions. Early detection of melanoma significantly reduces mortality in both the short and long term. Unfortunately, this cancer has the ability to quickly reach the malignant phase and metastasize to other organs. The typical treatment for melanoma is surgical resection; however over the last few years significant progress has also been made in the field of systemic therapies, which has led to a noticeable improvement in survival in patients with metastases. The article summarizes information about modern therapeutic methods used in patients with melanoma. Drugs belonging to BRAF kinase inhibitors: vemurafenib and dabrafenib are currently the first-line therapies for advanced melanomas with a confirmed BRAF gene mutation. Modern therapeutic strategies that have revolutionized the treatment of melanoma also include immunotherapy. By blocking inhibitory checkpoints of the immune system, it is possible to generate an anti-cancer response alone or in synergy with other types of therapy. These drugs target molecules that are pathologically overexpressed in melanoma, such as PD-1 or CTLA-4. Intravesicular agents, such as oncolytic viruses, can also induce immune stimulation to destroy cancer cells. The possibility of individually tailored patient treatment is created by CAR-T therapy, which involves collecting tumor-infiltrating T lymphocytes from the patient, modifying them to obtain a receptor that specifically recognizes melanoma cells, and then multiplying and introducing it into the patient's body. Recent findings have shown higher success rates with combinations of immunotherapy and chemotherapy, radiotherapy, or targeted molecular therapy. Despite the success of modern systemic therapy, many melanoma patients do not respond to treatment or develop drug resistance, which in turn leads to the constant need to look for new solutions in the fight against this cancer.

**Keywords:** melanoma, systemic therapy, immunotherapy.

© Farm Pol, 2023, 79(8): 483–493

## Wykaz skrótów

- **AIF** (ang. *apoptosis inducing factor*) – czynnik indukujący apoptozę
- **ALM** (ang. *acral lentiginous melanoma*) – czerniak pod paznokciowo-kończynowy
- **AM** (ang. *amelanotic melanoma*) – czerniak amelanotyczny
- **BRAF** (ang. *type B rapid accelerated fibrosarcoma*) – kinaza protoonkogenna BRAF
- **CAR-T** (ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*) – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T
- **CTLA-4** (ang. *cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4*) – antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T
- **DM** (ang. *desmoplastic melanoma*) – czerniak desmoplastyczny
- **FBS** (ang. *fetal bovine serum*) – płodowa surowica bydlęca
- **FDA** (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja ds. Leków i Żywności
- **ICI** (ang. *immune checkpoint inhibitors*) – blokery immunologicznych punktów kontrolnych
- **IL-2** (ang. *interleukin-2*) – interleukina 2
- **LMM** (ang. *lentigo maligna melanoma*) – czerniak soczewicowaty
- **MAPK** (ang. *mitogen-activated protein kinases*) – kinaza białkowa aktywowana mitogenami
- **NM** (ang. *nodular melanoma*) – czerniak guzkowy
- **PD-1** (ang. *programmed cell death receptor 1*) – receptor programowanej śmierci komórkowej 1
- **PD-L1** (ang. *programmed death-ligand 1*) – ligand dla receptora programowanej śmierci komórkowej 1
- **RCM** (ang. *reflectance confocal microscopy*) – mikroskopia konfokalna odbiciowa
- **SSM** (ang. *superficial spreading melanoma*) – czerniak szerzący się powierzchownie
- **T-VEC** (ang. *talimogene laherparepvec*) – talimogen laherparepvek
- **UV** (ang. *ultraviolet*) – promieniowanie ultrafioletowe
- **WHO** (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

## Wstęp

Czerniaki są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z melanocytów. Występują stosunkowo rzadko, jednak charakteryzują się wysoką dynamiką wzrostu liczby zachorowań i ze względu na zdolność do szybkiego osiągnięcia fazy złośliwej i tworzenia przerzutów, stanowią najczęstszą przyczyną zgonów wśród osób z nowotworami skóry. Podstawowym sposobem leczenia czerniaków jest wycięcie chirurgiczne, ale na przełomie ostatnich lat dokonano znaczących postępów, także w dziedzinie terapii systemowych, szczególnie z zakresu immunoterapii. Artykuł stanowi podsumowanie wiadomości na temat czerniaka – w szczególności epidemiologii, diagnostyki oraz wybranych nowoczesnych metod terapeutycznych stosowanych w terapii tego nowotworu – pochodzących z artykułów naukowych

(opublikowanych w latach 2018–2023), dostępnych w bazach publikacji naukowych (PubMed/Medline; Google Scholar).

## Epidemiologia i czynniki ryzyka czerniaka

Czerniak skóry zajmuje dziewiętnaste miejsce na świecie wśród najczęściej występujących nowotworów. Podczas gdy wiele rodzajów nowotworów charakteryzuje się malejącą tendencją w zakresie zachorowalności, w przypadku czerniaka złośliwego prognozy nie są optymistyczne. W 2008 r. na całym świecie potwierdzono prawie 200 000 przypadków czerniaka skóry, a w 2018 r. było ich już ponad 287 000, tak więc w ciągu zaledwie jednej dekady przyrost chorych osiągnął poziom ponad 40% [1–6]. Według szacunków organizacji *Global Cancer Observatory* w 2020 roku na czerniaka zmarło około 57 000 osób, co skutkowało skorygowaną o wiek śmiertelnością na poziomie 0,7/100 tys. dla mężczyzn i 0,4/100 tys. dla kobiet na całym świecie [7].

W 2017 r. w Stanach Zjednoczonych współczynnik umieralności z powodu czerniaka skorygowany o wiek wynosił 2,09 na 100 tys. mieszkańców dla wszystkich ras i 2,44 na 100 tys. dla rasy białej, przy czym wskaźnik ten osiągnął wartość dwukrotnie wyższą w przypadku mężczyzn w porównaniu z kobietami (3,59 na 100 tys. białych mężczyzn vs 1,52 na 100 tys. białych kobiet), a w 2019 r. w tym kraju z powodu czerniaka zmarło około 7230 osób [8]. Innymi krajami cechującymi się dużą częstotliwością występowania czerniaka są Australia, Nowa Zelandia, natomiast w przypadku północnej półkuli najwyższe wskaźniki odnotowano w Norwegii i Szwecji [7].

Szczególnie dużą zachorowalność na czerniaka, odnotowuje się w krajach rozwiniętych, wśród osób o jasnej karnacji. Polska jest krajem o stosunkowo niskiej częstotliwości występowania czerniaka, a współczynnik zachorowalności wynosi 5,6 na 100 tys. mieszkańców. Dla porównania: w Australii, gdzie współczynnik ten jest największy na świecie wynosi on 37, w Stanach Zjednoczonych – 12, a w Europie – 11 na 100 tys. mieszkańców (dane z 2018 r.) [7]. Nie zmienia to faktu, że na przestrzeni ostatnich 20 lat obserwuje się znaczący wzrost liczby zgonów spowodowanych czerniakiem – w 2000 r. dane wskazywały na ok. 930 przypadków, a w 2020 r. liczba ta wzrosła do ok. 1430 [6].

Szybkie wykrycie czerniaka zwiększa szansę na przeżycie, zwłaszcza jeżeli zmiana ma grubość mniejszą niż 1 mm. Co ciekawe, wskaźnik światowej umieralności z powodu czerniaka spada, mimo stale rosnącej liczby przypadków. Wynika

to najprawdopodobniej z coraz lepszej znajomości czynników ryzyka oraz rozpowszechnienia informacji na temat profilaktyki i badań diagnostycznych [2].

Dzisiejszy stan wiedzy pozwala stwierdzić, że czerniak jest chorobą wieloczynnikową, na której rozwój mają wpływ zarówno czynniki zewnętrzne, związane ze środowiskiem, jak również predyspozycje genetyczne. Najistotniejszym i najczęściej kojarzonym z rozwojem tego nowotworu czynnikiem jest nadmierna ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet*, UV). Zgodnie z wynikami badań, przerywana ekspozycja na słońce jest najbardziej niebezpieczna, podczas gdy ciągła ekspozycja może stać się częściej przyczyną nieczerniakowych zmian nowotworowych skóry [9]. Warto powiązać ryzyko związane z nadmiernym narażeniem na promieniowanie UV z predyspozycjami wynikającymi z posiadania fenotypu wrażliwości, czyli jasną karnacją, niebieskimi oczami, rudymi włosami czy niezdolnością do opalania i skłonnością do oparzeń słonecznych skóry [10, 11]. Osoby charakteryzujące się tymi cechami znajdują się w grupie wysokiego ryzyka. Wykazano także związek pomiędzy zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju tego nowotworu a przypadkami oparzeń słonecznych w dzieciństwie oraz obecnością atypowych znamion, często wrodzonych. W przypadku znamion znacznie w predysponowaniu do rozwoju czerniaka ma zarówno ich wielkość, jak i ilość. Badania wskazują szczególne niebezpieczeństwo w przypadku, gdy ich rozmiar przekracza 5 mm, a obecność więcej niż 100 znamion zwiększa ryzyko zachorowania niemal 7-krotnie [3, 12].

Istotną rolę w patogenezie czerniaka odgrywają predyspozycje genetyczne, których przyczyną są najczęściej mutacje w linii zarodkowej dotyczące inhibitora cyklino-zależnej kinazy 2, a także rzadziej cyklino-zależnej kinazy 4 [3]. Skutkują one wczesnym rozwojem czerniaka, przed 40 rokiem życia. Co więcej, pewne rodzinne schorzenia mogą zwiększać ryzyko rozwoju czerniaka złośliwego, czego przykładem jest Rodzinny Zespół Znamion Atypowych, siatkówczak czy zespół Li Fraumeni [2].

Znaczenie w rozwoju czerniaka mają także mutacje somatyczne w genach regulujących aktywność szlaków sygnałowych, szczególnie te prowadzące do nieprawidłowej aktywacji szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinases*, MAPK) [3]. Najczęściej dotyczą one mutacji kinazy protoonkogennej BRAF (ang. *type B rapid accelerated fibrosarcoma*), czyli serynowo-treoninowej kinazy białkowej, prowadzących do zahamowania apoptozy, nasilenia proliferacji komórek oraz

progresji nowotworu. Niemal 80% łagodnych znamion posiada mutacje BRAF, co świadczy o tym, że do uzyskania złośliwego fenotypu niezbędna jest większa liczba mutacji [13–15]. W ok. 80–90% przypadków mutacji BRAF, zmiany w materiale genetycznym polegają na zastąpieniu waliny w pozycji 600 kwasem glutaminowym, czyli na tzw. mutacji BRAF V600E. Znajomość konsekwencji tych mutacji doprowadziła do rozwoju nowego sposobu leczenia, polegającego na inhibicji kinazy BRAF [15].

## Rodzaje czerniaka

Transformacja nowotworowa prowadząca do rozwoju czerniaka znajduje swój początek w zaburzeniach kluczowych szlaków sygnalizacyjnych melanocytów, co skutkuje niekontrolowaną proliferacją tych komórek. Melanocyty są komórkami o gwiaździstym kształcie, usytuowanymi głównie w warstwie podstawnej naskórka. Najważniejsza ich rola polegająca na nadawaniu skórze zabarwienia i ochronie przed szkodliwym wpływem promieniowania UV jest ściśle związana z syntetyzowanym w nich barwnikiem, czyli melaniną [16–20].

Przełomowe prace dotyczące progresji i ewolucji czerniaka stały się podstawą do stworzenia przez WHO klasyfikacji czerniaka, która obejmuje nie tylko cechy histologiczne, ale także kliniczne, epidemiologiczne i genetyczne. Czerniaki podzielono na etiologicznie związane z ekspozycją na słońce i niezwiązane z nią, a także biorąc pod uwagę ich umiejscowienie anatomiczne i epidemiologię [21]. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie informacji dotyczących poszczególnych typów czerniaka.

**SSM** (ang. *superficial spreading melanoma*) – czerniak szerzący się powierzchniowo, to najczęściej występujący rodzaj czerniaka, dotyczący aż 70% przypadków [22]. Dotyka przeważnie osoby młode i w średnim wieku i jest zazwyczaj usytuowany na kończynach dolnych u kobiet oraz na tułowiu u mężczyzn. Guz przyjmuje różne zabarwienia, od szarego, brunatnego, czarnego do różowego czy rzadziej białego lub niebieskiego. Zmiany mają zwykle postać namacalnej grudki lub są płaskie o wyraźnej linii brzowej. Odmiana ta charakteryzuje się stosunkowo dobrymi rokowaniami [17].

**NM** (ang. *nodular melanoma*), czyli czerniak guzkowaty, jest rodzajem czerniaka, który lokalizuje się najczęściej na skórze głowy, karku lub górnej części pleców oraz wykazuje wyraźną tendencję do szybkiego wzrostu i tworzenia przerzutów. Zdecydowanie częściej dotyka mężczyzn, a średnia wieku pacjentów mieści się między 50 a 60 rokiem

**Tabela 1.** Charakterystyka poszczególnych typów czerniaka; na podstawie [21–25].**Table 1.** Characteristics of the types of melanoma; based on [21–25].

Rodzaj	Częstość występowania [%]	Ekspozycja na słońce	Lokalizacja	Obraz kliniczny	Kolor
SSM	70	okresowa	plecy, kończyny dolne	płaski, guzkowy, grudkowy	brunatny, czarny, szary, różowy
NM	5	okresowa	tułów, kończyny	guzkowy, owrzodzony lub gładki polip, wzniesiona plama	brunatny, czarny
LMM	4–15	długotrwała	głowa, szyja	płaski, grudkowy	brunatny, czarny
ALM	5	nie dotyczy	skóra pod paznokciami, część dłoniowo-podeszwowa	płaski, guzkowy	nieregularny, słabo wyrażony
DM	2	długotrwała	głowa, szyja	guzkowy, grudkowy	rumieniowy, jasny

SSM – czerniak szerzący się powierzchniowo; NM – czerniak guzkowy; LMM – czerniak soczewicowaty; ALM – czerniak podpaznokciowo-kończynowy, DM – czerniak desmoplastyczny

życia. Charakteryzuje się zabarwieniem od brunatnego do czarnego, nieregularnymi konturami oraz gładką powierzchnią, chociaż czasem może pojawić się owrzodzenie [17, 21, 22].

Kolejny typ czerniaka to **czerniak wywodzący się ze zmiany soczewicowatej, czyli LMM** (ang. *lentigo maligna melanoma*), lokalizujący się najczęściej na twarzy i szyi. Ten rodzaj czerniaka zdecydowanie częściej pojawia się u kobiet. W przeciwieństwie do NNM, czas potrzebny do uzyskania przez guz zdolności do tworzenia przerzutów jest dłuższy i wynosi zwykle kilkanaście lat. Klinicznie LMM charakteryzuje się ciemnym, brunatnym lub czarnym zabarwieniem, nieregularnym konturem, płaskim kształtem i dość dużą powierzchnią. Jego patogenezą jest zwykle związana z przewlekłą ekspozycją na promieniowanie UV [22, 23].

**Czerniak kończynowo-podpaznokciowy** (ang. *acral lentiginous melanoma, ALM*) stanowi stosunkowo rzadko spotykany typ czerniaka, który dotyka ok. 5% chorych osób rasy białej [22]. Z kolei, jeżeli chodzi o Azjatów i osoby rasy czarnej, jest dużo bardziej powszechny. Jest szczególnie groźny, ze względu na tendencję do szybkiego tworzenia przerzutów, a także przez opóźnioną diagnozę. Wynika to z faktu, że ze względu na obraz kliniczny, często jest mylony z innymi schorzeniami. Umieszcza się przeważnie na podszwach stóp lub dłoniach, w pobliżu lub pod paznokciami, które często charakteryzują się zniekształceniem i przebarwieniem, a ostatecznie może nawet dojść do rozpadu płytki paznokcia [24].

**Czerniak desmoplastyczny** (ang. *desmoplastic melanoma, DM*) przeważa wśród osób między 60 a 70 rokiem życia, częściej dotyka mężczyzn i sytuuje się najczęściej na głowie i szyi. Jego podtypem jest czerniak amelanotyczny, który należy do najbardziej niebezpiecznych [25]. Jego obraz kliniczny jest przyczyną utrudnionej diagnostyki – zmiany te cechują się brakiem pigmentacji, co z kolei prowadzi do trudności w różnicowaniu ich

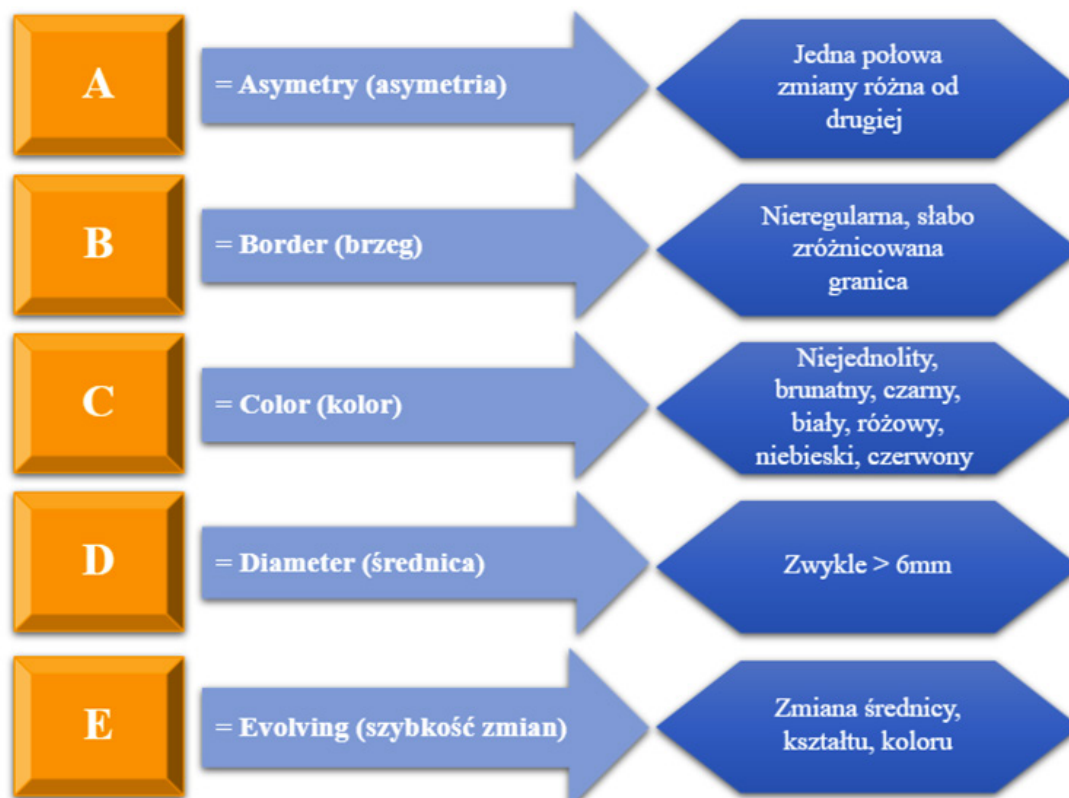
z innymi, łagodnymi zmianami w obrębie skóry. Ponadto, czerniak amelanotyczny zwykle wykazuje dużą grubość według skali Breslowa, często cechuje się owrzodzeniem na powierzchni zmiany, a także wysokim wskaźnikiem mitotycznym, oznaczającym większe prawdopodobieństwo przerzutów i niższą przeżywalność chorych [16, 25].

### Diagnostyka czerniaka

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, wczesne wykrycie czerniaka znacznie zwiększa szansę całkowitego wyleczenia. Niezwykle istotna jest regularna obserwacja istniejących zmian w obrębie skóry i konsultacje ze specjalistą w przypadku odnotowania zmian w zakresie rozmiaru lub barwy znamion.

W gabinecie dermatologicznym przeprowadza się badanie przy użyciu wideodermatoskopii lub mikroskopii epiluminescencyjnej, czyli za pomocą dermatoskopu. Przyrząd ten, dzięki uzyskaniu ok. 10-krotnego powiększenia, umożliwia obserwację morfologicznej struktury znamienia. W przypadku wideodermatoskopii, możliwe jest analizowanie zmian skórnych w 100-krotnym powiększeniu. Ponadto, otrzymany obraz może być przechowywany i porównywany z wynikami uzyskanymi podczas kolejnej kontroli, co umożliwia dokładną analizę zmian zachodzących w czasie. Regularne wykonywanie tego badania jest szczególnie wskazane dla osób posiadających znamiona skłonne do nowotworzenia [25, 26].

W celu oceny znamion skórnych, zostały opracowane dwie skale: tzw. skala ABCDE (**Rycina 1**) oraz skala Glasgow [17]. Pierwsza z nich uwzględnia cechy takie jak: asymetria, brzeg, kolor, wielkość znamienia, a także nagłe powiększanie się jego średnicy. Z kolei skala Glasgow dotyczy przypadków o wyższym stopniu zaawansowania oraz bierze pod uwagę również obecność stanu zapalnego, krwawienia lub sączenia oraz stopień czucia w obrębie zmiany chorobowej [21, 22].



**Rycina 1.**  
SkalaABCDE;  
na podstawie [21].  
**Figure 1.**  
The ABCDE rule;  
based on [21].

Zdecydowanie bardziej zaawansowaną i dokładną metodą diagnostyczną stosowaną w dermatologii jest mikroskopia konfokalna odbiciowa, określana skrótem RCM (ang. *reflectance confocal microscopy*). Technika ta jest oparta na zastosowaniu wiązki laserowej, o długości fali mieszczącej się w zakresie bliskiej podczerwieni, która naświetla skórę a następnie odbija się od struktur znajdujących się pod nią, co jest rejestrowane przez detektor [27].

### Metody terapeutyczne stosowane w leczeniu czerniaka

Rokowanie dla pacjentów z czerniakiem zależy od tego, czy choroba zostanie wykryta na wczesnym etapie umożliwiającym całkowitą resekcję chirurgiczną. W momencie gdy nowotwór osiągnie fazę tworzenia przerzutów do innych narządów, szanse na wyleczenie gwałtownie maleją z powodu znacznej oporności komórek nowotworowych na dotychczas opracowane terapie systemowe [2, 3]. Okoliczności te stwarzają płaszczyznę do poszukiwania nowych strategii leczenia, które pozwoliłyby zahamować inwazję tego typu nowotworu. Nadzieje pokłada się w nowoczesnych rozwiązaniach, np. immunoterapii.

Wynik wstępnej diagnostyki może stać się podstawą do zlecenia wykonania biopsji, która polega na wycięciu znamienia o potencjalnym

charakterze nowotworowym, wraz z marginesem zdrowej skóry. Uzyskany materiał zostaje następnie poddany ocenie histopatologicznej, dzięki której możliwe jest zakwalifikowanie zmiany do konkretnego typu, a następnie ustalenie rokowań i odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Leczenie chirurgiczne jest najczęściej postępowaniem z wyboru. Zdarza się, że w przypadku niektórych znamion, usunięcie ich w trakcie biopsji jest wystarczające [17].

W przypadku rozpoznania czerniaka, niezbędne jest przeprowadzenie biopsji węzła wrotniczego, czyli tego, który jako pierwszy ma kontakt z limfą spływającą z guza, co ma na celu wykrycie ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych. Ich obecność staje się podstawą do zakwalifikowania czerniaka do III stopnia zaawansowania klinicznego. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wówczas liczba zajętych węzłów, a postępowanie terapeutyczne polega na wykonaniu limfadenektomii, czyli wycięciu zajętych węzłów chłonnych [17, 28].

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego w formie chemioterapii u pacjentów z czerniakiem bez przerzutów. Z kolei radioterapia jest brana pod uwagę tylko w konkretnych przypadkach, takich jak: umiejscowienie czerniaka w obrębie głowy lub szyi czy stwierdzenie obecności czerniaka desmoplastycznego [3].

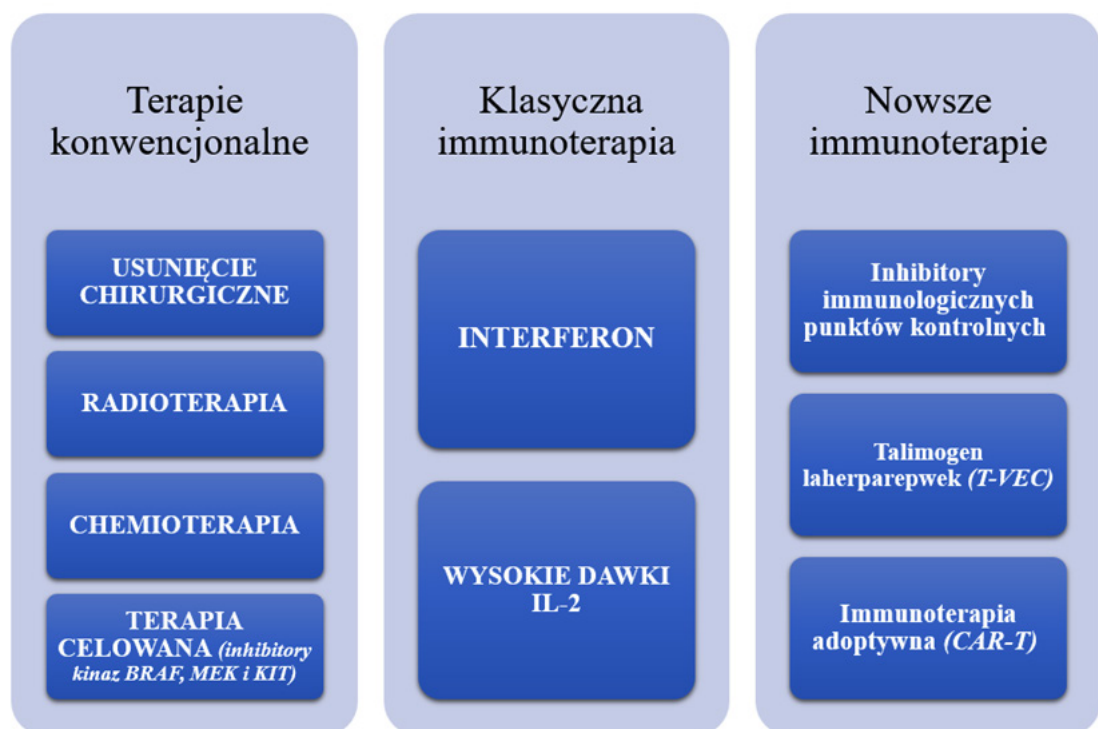
Czawarty stopień zaawansowania czerniaka jest stwierdzany, gdy występują przerzuty w innych narządach. W takich przypadkach, według danych statystycznych, tylko ok. 10% chorych ma szansę na przeżycie 5 lat od diagnozy. U pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania w pierwszej kolejności rozważa się leczenie chirurgiczne, a w przypadku gdy przerzuty dotyczą ośrodkowego układu nerwowego, wskazana jest radioterapia [17]. Zastosowanie systemowej chemioterapii jest ograniczone do przypadków, w których niewystarczająca okazała się terapia celowana lub immunoterapia, które opisano w dalszej części rozdziału. Jedynym dopuszczonym przez FDA w terapii czerniaka lekiem jest dakarbazyna, będąca czynnikiem alkilującym DNA. Niemniej jednak, należy podkreślić, że odpowiedź na leczenie dakarbazyną występuje tylko u 10-20% pacjentów z czerniakiem przerzutowym [28]. Obecnie stosowane metody leczenia pacjentów z czerniakiem przedstawiono na **rycynie 2**.

#### Terapia celowana

Nieprawidłowa aktywacja szlaku kinazy MAP leży u podłoża znacznej liczby nowotworów. Aktywująca mutacja genu kodującego kinazę BRAF, będącą jego składową, jest najczęściej występującą mutacją u pacjentów z czerniakiem (42-66% chorych) [29]. Wspomniana mutacja skutkuje zwiększeniem aktywności w przekazywaniu wewnątrzkomórkowych sygnałów

promujących proliferację komórek i prowadzących do rozwoju nowotworu. Leki należące do inhibitorów kinazy BRAF, czyli wemurafenib i dabrafenib, stanowią obecnie terapię pierwszego rzutu zaawansowanych czerniaków z potwierdzoną mutacją genu *BRAF* [30]. Mechanizm ich działania jest związany z blokowaniem działania zmutowanego białka B-Raf, co skutkuje zakłóceniem przekazywania sygnału wzdłuż szlaku MAPK, a w konsekwencji zahamowaniem replikacji komórek nowotworowych. Wemurafenib został zatwierdzony przez FDA w 2011 r., a dabrafenib w 2013 r. Leki te wywołują podobne odpowiedzi na leczenie, mogą powodować szereg działań niepożądanych, w tym powstawanie wtórnych nowotworów skóry, zwłaszcza przy stosowaniu wemurafenibu. Co więcej istnieje ryzyko rozwinięcia oporności przy dłuższym stosowaniu leków o tym mechanizmie. Nie zmienia to jednak faktu, że terapia z zastosowaniem inhibitorów kinazy BRAF prowadzi do remisji choroby i wydłużenia czasu przeżycia wielu pacjentów z czerniakiem [31-33].

Zmniejszenie prawdopodobieństwa wykształcenia mechanizmów oporności na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy BRAF oraz szybki efekt terapeutyczny udało się osiągnąć dzięki terapii skojarzonej z inhibitorami kinazy MEK, czyli trametynibem, kobimetynibem oraz binimetynibem. Mechanizm ich działania zapobiega sytuacji, w której aktywacja szlaku zachodziłaby mimo blokady BRAF, przez



**Rycina 2.**

Wybrane metody terapii czerniaka; na podstawie [29].

**Figure 2.**

Selected methods of melanoma therapy; based on [29].

paradoksalną aktywację szlaku MAPK. Odsetek odpowiedzi w przypadku monoterapii z zastosowaniem trametynybu okazał się dużo niższy niż po zastosowaniu inhibitorów kinazy BRAF. Przełomowe okazało się jednak skojarzenie trametynybu z dabrafenibem, prowadzące do zwiększenia odsetka 5-letniej przeżywalności, przy redukcji częstotliwości wystąpienia działań niepożądanych w postaci wtórnych nowotworów, tj. raka płaskonabłonkowego skóry. Przejawy toksyczności ograniczyły się do gorączki, zmęczenia i nudności, a poważne działania niepożądane odnotowano u 36% badanych [32]. W 2014 r. FDA zatwierdziła to połączenie do leczenia przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. W kolejnych latach zatwierdzone zostały również skojarzenia enkorafenibu i binimetynibu oraz wemurafenibu i kobimetynibu [30, 31].

### Immunoterapia

W ciągu ostatnich lat zanotowano znaczący postęp w terapii czerniaka, co pozytywnie wpłynęło na rokowania i zwiększenie przeżywalności. Dużą nadzieję, jeżeli chodzi o leczenie uzupełniające (adjuwantowe) do leczenia chirurgicznego, pokłada się w immunoterapii. Wynika to z wysoce mutagennych zdolności tego nowotworu, które pozwalają na ominięcie odpowiedzi immunologicznej organizmu [33].

Jedną z pierwszych opatentowanych metod immunoterapeutycznych opiera się na zastosowaniu interleukiny 2 (ang. *interleukin-2*, IL-2), której działanie polega na nasileniu proliferacji limfocytów T, biorących udział w eliminowaniu komórek nowotworowych. Jednak wysoka toksyczność

i niska skuteczność ograniczyły zastosowanie IL-2 w terapii czerniaka [3, 31].

### Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych

W przypadku niektórych typów czerniaka, obserwuje się wyciszenie limfocytów T poprzez aktywację receptora programowanej śmierci komórkowej 1 (ang. *programmed cell death receptor 1*, PD-1) i cytotoksycznego antygenu 4 związanego z cytotoksycznymi limfocytami T (ang. *cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4*, CTLA-4) [29]. Dzięki temu, komórki nowotworowe unikają rozpoznania i wyeliminowania przez układ odpornościowy. Rewolucję w onkologii, również w przypadku leczenia czerniaka, stanowiło wprowadzenie do lecznictwa inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, ICI (ang. *immune checkpoint inhibitors*) [30]. Do tej grupy zalicza się przeciwciało anty-CTLA-4, czyli ipilimumab, wprowadzone do lecznictwa w 2011 r. CTLA-4 to białko, które po związaniu specyficznego ligandu ogranicza aktywność limfocytów T, uniemożliwiając rozpoznanie antygenów związanych z nowotworem. Lek, wiążąc się z tym białkiem, blokuje działanie hamujące układu odpornościowego, generowane przez szlak, w którym to białko pośredniczy, dzięki czemu dochodzi do proliferacji limfocytów T i do wystąpienia odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym. Odpowiedź na leczenie jest opóźniona, a efekt może wystąpić nawet po ponad 4 miesiącach [31]. Mimo poprawy przeżywalności u pacjentów z czerniakiem w fazie przerzutów, terapia ipilimumabem wiąże się z częstym

**Tabela 2.** Schematy dawkowania i wskaźniki przeżycia u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po leczeniu ICI, terapii celowanej lub ich połączeniu w badaniach klinicznych; na podstawie [32, 34].

**Table 2.** Dosing regimens and survival rates in patients with advanced melanoma after ICI treatment, targeted therapy, or the combination in clinical trials; based on [32, 34].

Lek/połączenie (nazwa badania klinicznego)	Zastosowanie	Dawka	Mediana przeżycia bez nawrotu [miesiące]	Wskaźnik 5-letniego przeżycia [%]
Ipilimumab (CheckMate 067)	Stadium III po resekcji	3 mg/kg, co 3 tygodnie	2,9	26
Niwolumab (CheckMate 067)	Stadium III/IV po resekcji	3 mg/kg, co 2 tygodnie	6,9	44
Niwolumab + Ipilimumab (CheckMate 067)	Stadium III po resekcji	1 mg/kg + 3 mg/kg, co 3 tygodnie, następnie niwolumab 3 mg/kg, co 2 tygodnie	11,5	52
Pembrolizumab (KEYNOTE-006)	Stadium III, po resekcji	10 mg/kg, co 2 lub 3 tygodnie	11,6	41-43
Wemurafenib (coBRIM)	Stadium III, po resekcji z mutacją BRAF	960 mg 2 razy dziennie	7,2	26
Dabrafenib + Trametynyb (COMBI-d i COMBI-v)	Stadium III po resekcji z mutacją BRAF	150 mg 2 razy dziennie + 2 mg raz dziennie	11,1	34
Wemurafenib + Kobimetynib (coBRIM)	Stadium III po resekcji z mutacją BRAF	960 mg 2 razy dziennie + 60 mg raz dziennie	12,6	31

(43%) występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, takich jak zapalenie wątroby, biegunka czy niewydolność nadnerczy. Doprowadziło to do zatwierdzenia tego leku do leczenia uzupełniającego u chorych w III stadium, jednak pojawienie się skuteczniejszych alternatyw ograniczyło jego wykorzystanie w terapii [32].

Do ICI należą również przeciwciała blokujące przekazywanie sygnału przez receptor PD-1, czyli pembrolizumab i niwolumab. Schemat ich działania jest podobny do ipilimumabu i polega na blokowaniu supresji układu immunologicznego gospodarza przez komórki nowotworowe, w wyniku uniemożliwienia interakcji między PD-L1 i PD-1 [17, 33]. PD-1 to białko powierzchniowe limfocytów T, które po związaniu się z ligandem (ang. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) obecnym na komórkach nowotworowych, prowadzi do uniknięcia inicjacji odpowiedzi immunologicznej ze strony organizmu. Pembrolizumab został zatwierdzony przez FDA w 2014 r. do leczenia pacjentów, u których leczenie ipilimumabem i inhibitorami kinazy BRAF okazało się nieskuteczne [3, 31]. W badaniu klinicznym wykazano większą skuteczność przy mniejszych działaniach niepożądanych w porównaniu z ipilimumabem u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem zarówno w schemacie dawkowania 2-tygodniowym, jak i 3-tygodniowym. Z kolei niwolumab został zatwierdzony do leczenia uzupełniającego w 2017 r., po wykazaniu w badaniach III fazy skuteczności w leczeniu czerniaka w III i IV stadium. W przeciwieństwie do ipilimumabu, niwolumab wykazuje znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa [32]. Zwiększoną przeżywalność odnotowano po zastosowaniu niwolumabu w terapii skojarzonej z ipilimumabem, choć okazało się, że połączenie to prowadzi do zwiększenia częstotliwości występowania działań niepożądanych [34].

Proces angiogenezy ma kluczowe znaczenie dla progresji większości guzów litych, w tym czerniaka. Dotychczas otrzymane wyniki badań ukierunkowanych na zastosowanie leków antyangiogennych w terapii czerniaka nie dostarczyły wystarczających dowodów na skuteczność tej strategii w przypadku monoterapii. Niemniej jednak, w ostatnich latach rozpoczęto badania kliniczne oceniające skuteczność skojarzenia leków antyangiogennych (np. bewacizumabu, lenwatinibu, trebananibu) z ICI w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka [35]. Obiecujące wyniki II fazy otrzymano dla połączenia lenwatinibu i pembrolizumabu, gdzie stwierdzono wzrost mediany przeżycia całkowitego oraz wzrost

mediany przeżycia wolnego od progresji choroby [36], co stało się podstawą dla obecnie prowadzonego badania klinicznego III fazy [37].

### **Talimogen laherparepwek**

Opisane wyżej nowoczesne metody immunoterapii, mimo obiecującego potencjału terapeutycznego, znajdującego potwierdzenie w statystykach dotyczących przeżywalności pacjentów, wciąż nie stanowią optymalnego rozwiązania, m.in. ze względu na toksyczność i wysokie koszty. Przełomowej alternatywy wypatruje się w metodzie opartej na zastosowaniu naturalnie występujących lub genetycznie zmodyfikowanych wirusów onkolitycznych, wstrzykiwanych bezpośrednio do tkanki guza i zdolnych do selektywnego namnażania w jego komórkach bez negatywnego wpływu na zdrowe tkanki [38]. Dzięki temu dochodzi do rekrutacji komórek odpowiedzialnych za zwalczanie nowotworu i propagacji ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej, nie tylko przez bezpośrednie niszczenie nieprawidłowych komórek, ale także dzięki modyfikacji mikrośrodowiska guza, prowadzącej do zwiększenia skuteczności innych terapii, np. z zastosowaniem ICI. Co więcej, zainfekowanie komórek nowotworowych wirusem, a przez to ich zniszczenie, wywołuje lokalną reakcję zapalną i aktywuje dodatkowe mechanizmy odpornościowe [39].

Obecnie jedynym lekiem tego typu stosowanym w terapii czerniaka jest talimogen laherparepwek (T-VEC), czyli onkolityczny wirus opryszczki pospolitej typu 1, zatwierdzony przez FDA w 2015 r. [38]. Modyfikacja genetyczna polega na usunięciu dwóch genów wirusa w celu poprawy selektywności względem komórek nowotworowych, umożliwienia prezentacji antygenów wirusowych oraz zapobiegnięcia infekcji neuronów. Sposób podania polega na wstrzyknięciu preparatu bezpośrednio do tkanki guza, co pozwala na selektywną replikację wirusa w chorej tkance, ale również powoduje ogólnoustrojowe pobudzenie odpowiedzi immunologicznej organizmu, m.in. przez pobudzenie wytwarzania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów. Liza komórek nowotworowych prowadzi do uwolnienia antygenów pochodzących z komórek guza, a następnie do aktywacji limfocytów T specyficznych dla nowotworu [39, 40].

Terapia T-VEC została zatwierdzona do leczenia nieoperacyjnych zmian skórnych i podskórnych, a także przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej operacji. Co więcej, okazało się, że skuteczną formą terapii czerniaka jest połączenie T-VEC z ICI, np. ipilimumabem [38, 41].



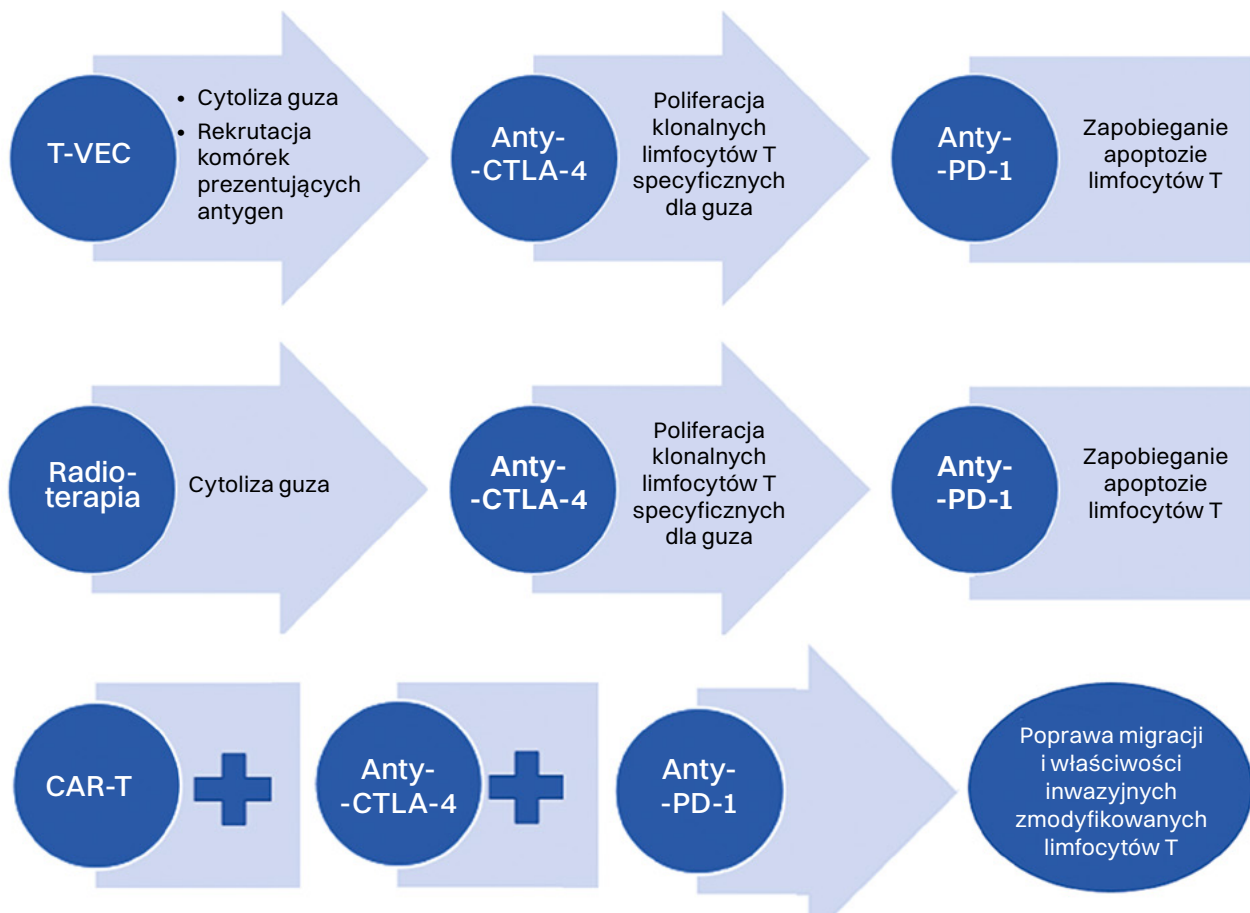
Mimo że monoterapia T-VEC nie dorównuje skutecznością terapii skojarzonej, to dla osób wykazujących oporność na leczenie za pomocą ICI może stanowić szansę na wydłużenie życia. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że w większości przypadków wirus jest dobrze tolerowany, a jako najczęstsze działania niepożądane można wymienić gorączkę i miejscowe zapalenie. Udało się ponadto ustalić schemat leczenia, który przyczynia się do ograniczenia skutków ubocznych i polega na podaniu dawki inicjującej, a następnie dawek uzupełniających co 2-3 tygodnie [40].

### Immunoterapia adoptywna

Ogromny sukces terapii CAR-T (ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*), wykorzystującej limfocyty T z obecnością chimerycznego receptora antygenowego w leczeniu nowotworów hematologicznych, wzbudził zainteresowanie w kontekście wykorzystania tej innowacyjnej metody również w przypadku guzów litych, np. czerniaka [41]. Metoda CAR-T polega na pobraniu od pacjenta limfocytów T naciekających guz, czyli tych, które przemieszczają się w układzie

chłonny w kierunku guza w celu jego zniszczenia. Izoluje się je z fragmentów czerniaka usuniętych chirurgicznie, a następnie poddaje modyfikacji genetycznej polegającej na wszczępieniu genu kodującego antygen w celu uzyskania receptora specyficznego rozpoznającego komórki czerniaka prezentujące ten konkretny antygen. Tak uzyskane limfocyty namnaża się w warunkach *ex vivo* przez stymulację IL-2, aż do uzyskania odpowiedniej liczby zmodyfikowanych komórek o największej aktywności przeciwnowotworowej [41, 42].

Istnieją pewne ograniczenia terapii CAR-T, wynikające z mechanizmów ucieczki immunologicznej, jakie wykształcają komórki nowotworowe w celu zapobiegania rozpoznaniu ich przez zmodyfikowane komórki wprowadzone do organizmu chorego. Ponadto, przeszkodę stanowi niewystarczająca migracja komórek CAR-T z naczyń krwionośnych do komórek guza oraz niekorzystne mikrośrodowisko nowotworu [42, 43]. Dlatego poszukuje się rozwiązań umożliwiających ominięcie wyżej wymienionych przeszkód i jednym z nich jest stosowanie terapii CAR-T w połączeniu z ICI (**Rycina 3**).



**Rycina 3.** Proponowane potrójne kombinacje immunoterapii będące w fazie badań; na podstawie [29].

**Figure 3.** Proposed triple combinations of immunotherapies currently under investigation; based on [29].

**Tabela 3.** Obowiązujące w Polsce wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z czerniakami skóry w stopniach I–III (operacyjnych); na podstawie: [44].

**Table 3.** Guidelines for the treatment of patients with stage I–III (surgical) melanomas of the skin in Poland; based on: [44].

Kryterium	Postępowanie terapeutyczne
Wszyscy chorzy	Doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami: – czerniak <i>in situ</i> : 0,5 cm; – czerniak grubości ≤ 2 mm: 1 cm; – czerniak grubości > 2 mm: 2 cm
Grubość nacieku Breslow'a ≥ 0,8 mm i/lub obecność (mikro)owrzodzenia na powierzchni czerniaka	Biopsja węzła wartowniczego (jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej)
Obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych	Limfadenektomia
Wszyscy chorzy po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV	Immunoterapia (niwolumab lub pembrolizumab) lub terapia celowana molekularnie (dabrafenib z trametynibem – jeżeli obecna mutacja <i>BRAF</i> )

### Obowiązujące w Polsce wytyczne dotyczące terapii czerniaka

Obecnie obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia czerniaków w Polsce uwzględniają rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, National Comprehensive Cancer Network oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [44]. Podsumowanie polskich wytycznych, dotyczących terapii pacjentów z czerniakami w stopniach I–III (operacyjnych) przedstawiono w tabeli 3.

Zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w Polsce, u pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu IV lub III nieoperacyjnym rekomendowanymi strategiami terapeutycznymi są: i) immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab, nimolumab w skojarzeniu z ipilimumabem); ii) terapia celowana – inhibitor *BRAF* w skojarzeniu z inhibitorem *MEK* (jeżeli obecna mutacja *BRAF*); iii) chemioterapia; iv) stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych [44].

### Podsumowanie

Pomimo znaczącego postępu w kontekście rozwiązań terapeutycznych, wciąż napotyka się przypadki czerniaka opornego na dostępne sposoby leczenia. Złośliwy charakter i złożoność procesów genetycznych, leżących często u podstaw tego nowotworu, stwarzają potrzebę wielodyscyplinarnego oraz indywidualnego podejścia, dostosowanego do konkretnego pacjenta. Leczenie powinno uwzględniać między innymi ogólny stan pacjenta, współistniejące choroby i ryzyko wystąpienia groźnych działań niepożądanych [33, 39]. Szybkie rozpoznanie, tak jak w przypadku innych chorób onkologicznych, jest kluczem do wyleczenia, jednak należy mieć świadomość, że nawet resekcja czerniaka nie eliminuje ryzyka nawrotu choroby czy rozwoju wtórnego

nowotworu skóry. Leczenie czerniaka z perspektywy nowotworu o dużej zmienności genetycznej i tendencji do kształtowania mechanizmów ucieczki immunologicznej jest trudne. Dlatego niezwykle istotne jest prowadzenie badań ukierunkowanych na opracowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych, pozwalających na uzyskanie trwałej remisji czerniaka [31–34].

### Piśmiennictwo

- Gupta S, Kumar Y. Cancer prognosis using artificial intelligence-based techniques. *SN Comput Sci.* 2022; 3(77): 1–8. doi:10.1007/s42979-021-00964-3
- Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018; 52(4): 1071–1080. doi:10.3892/ijo.2018.4287
- Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019; 20(11): 1366–1379. doi:10.1080/15384047.2019.1640032
- Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(3): 515–524. doi:10.1016/j.jaad.2021.09.075
- Michielin O, Atkins MB, Koon HB, et al. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2): e000948. doi:10.1136/jitc-2020-000948
- Dziankowska-Zaborszczyk E, Maniecka-Bryła I, Pikala M. Mortality trends due to skin melanoma in Poland in the years 2000–2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(23): 16118. doi:10.3390/ijerph192316118
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of melanoma. *Med Sci (Basel).* 2021; 9(4): 63. doi:10.3390/medsci9040063
- Bolick NL, Geller AC. Epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35(1): 5772. doi:10.1016/j.hoc.2020.08.011
- Dzwierzynski WW. Melanoma risk factors and prevention. *Clin Plast Surg.* 2021; 48(4): 543–550. doi:10.1016/j.cps.2021.05.001
- Cortez JL, Vasquez J, Wei ML. The impact of demographics, socioeconomic, and health care access on melanoma outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84(6): 1677–1683. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.125
- Kozyra P, Krasowska D, Pitucha M. New potential agents for malignant melanoma treatment—most recent studies 2020–2022. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(11): 6084. doi:10.3390/ijms23116084
- Serman N, Vranic S, Glibo M, et al. Genetic risk factors in melanoma etiopathogenesis and the role of genetic counseling: A concise review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022; 22(5): 673–682. doi:10.17305/bjbm.2021.7378
- Ottaviano M, Giunta EF, Tortora M, et al. *BRAF* gene and melanoma: back to the future. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 3474. doi:10.3390/ijms22073474
- Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of advanced melanoma in 2020 and beyond. *J Invest Dermatol.* 2021; 141(1): 23–31. doi:10.1016/j.jid.2020.03.943

15. Ito T, Tanaka Y, Murata M, et al. BRAF Heterogeneity in Melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22(3): 20. doi:10.1007/s11864-021-00818-3
16. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021; 156(3): 300–321. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3
17. Ostrowski SM, Fisher DE. Biology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021; 35(1): 29–56. doi:10.1016/j.hoc.2020.08.010
18. Slominski RM, Sarna T, Plonka PM, et al. Melanoma, melanin, and melanogenesis: the yin and yang relationship. *Front Oncol*. 2022; 12: 842496. doi:10.3389/fonc.2022.842496
19. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018; 34(1): 13–24. doi:10.1111/phpp.12329
20. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: current concepts and advances. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12): 6395. doi:10.3390/ijms22126395
21. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 144(4): 500–522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA
22. Bunnell AM, Nedrud SM, Fernandes RP. Classification and staging of melanoma in the head and neck. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2022; 34(2): 221–234. doi:10.1016/j.coms.2021.12.001
23. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, et al. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 823–833. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.066
24. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, et al. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 805–812. doi:10.1016/j.jaad.2019.01.081
25. Gong HZ, Zheng HY, Li J. Amelanotic melanoma. *Melanoma Res*. 2019; 29(3): 221–230. doi:10.1097/CMR.0000000000000571
26. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: a review of the structures that facilitate melanoma detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019; 119(6): 380–390. doi:10.7556/jaoa.2019.067
27. Shahriari N, Rabinovitz H, Oliviero M, Grant-Kels JM. Reflectance confocal microscopy: Melanocytic and nonmelanocytic. *Clin Dermatol*. 2021; 39(4): 643–656. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.03.010
28. Falk Delgado A, Zommodi S, Falk Delgado A. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21(6): 54. doi:10.1007/s11912-019-0798-y
29. Eddy K, Chen S. Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(23): 8984. doi:10.3390/ijms21238984
30. Jung T, Haist M, Kuske M, et al. Immunomodulatory properties of BRAF and MEK inhibitors used for melanoma therapy-paradoxical ERK activation and beyond. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18): 9890. doi:10.3390/ijms22189890
31. Newcomer K, Robbins KJ, Perone J, et al. Malignant melanoma: evolving practice management in an era of increasingly effective systemic therapies. *Curr Probl Surg*. 2022; 59(1): 101030. doi:10.1016/j.cpsurg.2021.101030
32. Gamboa AC, Lowe M, Yushak ML, Delman KA. Surgical considerations and systemic therapy of melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020; 100(1): 141–159. doi:10.1016/j.suc.2019.09.012
33. Ambrosi L, Khan S, Carvajal RD, Yang J. Novel targets for the treatment of melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21(11): 97. doi:10.1007/s11912-019-0849-4
34. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86(3): 515–524. doi:10.1016/j.jaad.2021.09.075
35. Quaresmini D, Guida M. Neoangiogenesis in melanoma: An issue in biology and systemic treatment. *Front Immunol*. 2020; 11: 584903. doi: 10.3389/fimmu.2020.584903.
36. Arance A, de la Cruz-Merino L, Petrella TM, et al. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol*. 2023; 41(1): 75–85. doi: 10.1200/JCO.22.00221
37. Safety and efficacy study of pembrolizumab (MK-3475) combined with lenvatinib (MK-7902/E7080) as first-line intervention in adults with advanced melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003) (online) 2023. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03820986>. Dostęp: 03.11.2023.
38. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(6): 1383. doi:10.3390/cancers13061383
39. Gujar S, Pol JG, Kroemer G. Heating it up: Oncolytic viruses make tumors 'hot' and suitable for checkpoint blockade immunotherapies. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1442169. doi:10.1080/2162402X.2018.1442169
40. Robinson C, Xu MM, Nair SK, et al. Oncolytic viruses in melanoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022; 27(2): 63. doi:10.31083/j.fbl2702063
41. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1658–1667. doi:10.1200/JCO.2017.73.7379
42. Prendergast CM, Capaccione KM, Lopci E, et al. More than just skin-deep: A review of imaging's role in guiding CAR-T cell therapy for advanced melanoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(5): 992. doi:10.3390/diagnostics13050992
43. Simon B, Uslu U. CAR-T cell therapy in melanoma: A future success story? *Exp Dermatol*. 2018; 27(12): 1315–1321. doi:10.1111/exd.13792
44. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract*. 2022; 18(6): 357–392. doi: 10.5603/2021.0042.