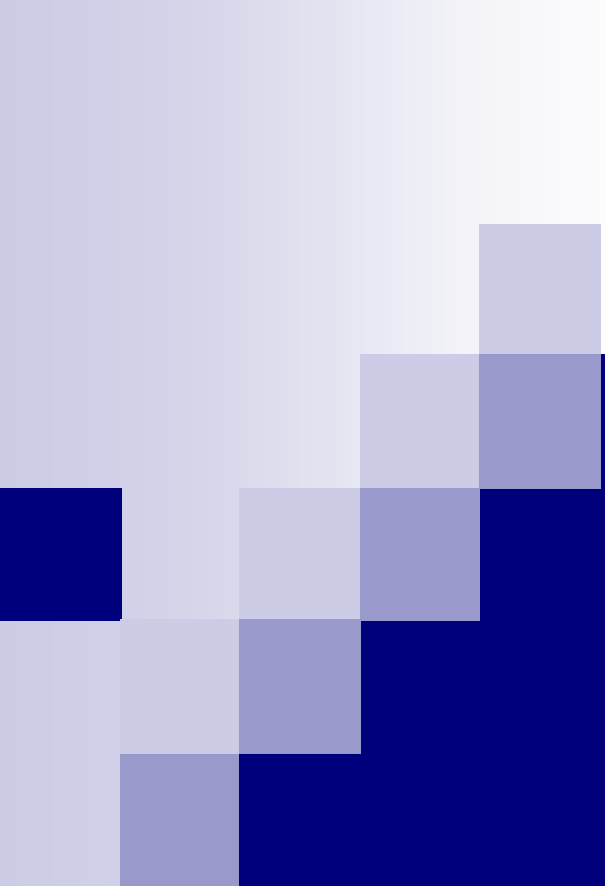




Czerniaki

Czerniaki

- **Czerniak**, (łac. *melanoma malignum*) – nowotwór złośliwy skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej oka wywodzący się z melanocytów.

Zachorowania na czerniaki skóry

- Liczba zachorowań na czerniaka skóry w Polsce wynosiła w 2010 roku prawie 1200 u mężczyzn i 1350 u kobiet
- Rocznie na świecie notuje się ponad 100.000 zachorowań.
- Czerniak stanowi 1% nowotworów złośliwych i 5–7% nowotworów skóry u człowieka
- Zachorowalność na czerniaka skóry wykazuje tendencję rosnącą u obu płci – współczynnik zachorowalności w ciągu trzech dekad wzrósł prawie 3-krotnie.

Czynniki ryzyka

- ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe pochodzące z promieniowania słonecznego lub sztucznych źródeł
- intensywna, przerywana ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe prowadząca do oparzenia słonecznego, szczególnie w okresie dzieciństwa, wiąże się z większym ryzykiem zachorowania niż wieloletnia regularna ekspozycja
- indywidualna podatność na nowotwór, przede wszystkim przez zwiększone ryzyko genetyczne.

Czerniaki skóry



Rozpoznanie kliniczne:

- Badanie fizykalne- obejmujące oglądanie skóry całego ciała chorego, z uwzględnieniem miejsc trudno dostępnych (skóra owłosiona głowy, stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu)
- Dermatoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermatoskopia

■ Dermatoskop



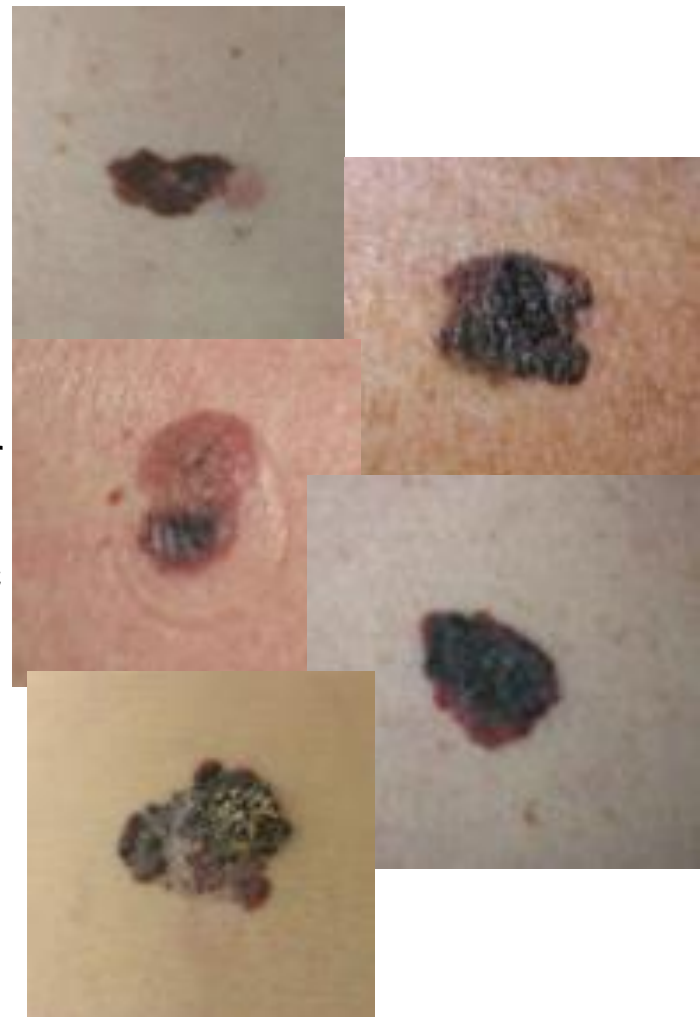
● Wideodermatoskop



Czerniaki mają wiele cech charakterystycznych, które pomagają w ich rozpoznaniu.

Cechy te określane są za pomocą kryteriów ABCD(E)

- **A** (asymmetry) - asymetria np. znamię „wylewające” się na jedną stronę
- **B** (borders) - brzegi poszarpane, nierównomierne, posiadające zgrubienia
- **C** (color) – czerwony, czarny, niejednolity kolor
- **D** (diameter) średnica - duży rozmiar, wielkość zmiany powyżej 6mm
- **E** (elevation)- uwypuklenie, czyli postępujące zmiany zachodzące w znamieniu





Czerniaki mają wiele cech charakterystycznych, które pomagają w ich rozpoznaniu.

Cechy te określane są za pomocą sytemu Glasgow

- 1-powiększenie
- 2-zmiana kształtu
- 3-zmiana koloru
- 4-obecność stanu zapalnego
- 5-obecność sączenia
- 6-zaburzenia czucia (np. świąd, przeczulica)
- 7-średnica > 7mm

Skala Glasgow

TABLE 5

Revised 7-point checklist for assessing risk of melanoma

Suspect melanoma if there are 1 or more **major signs**:

1. Change in size
2. Change in shape
3. Change in color

3 or 4 **minor signs** without a major sign can also indicate a need to biopsy suspicious moles:

4. Inflammation
5. Crusting or bleeding
6. Sensory change
7. Diameter (≥ 7 mm)

- 
- Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest :

histopatologiczne badanie całej
wyciętej chirurgicznie zmiany
barwnikowej (tzw. biopsja
wycinająca)

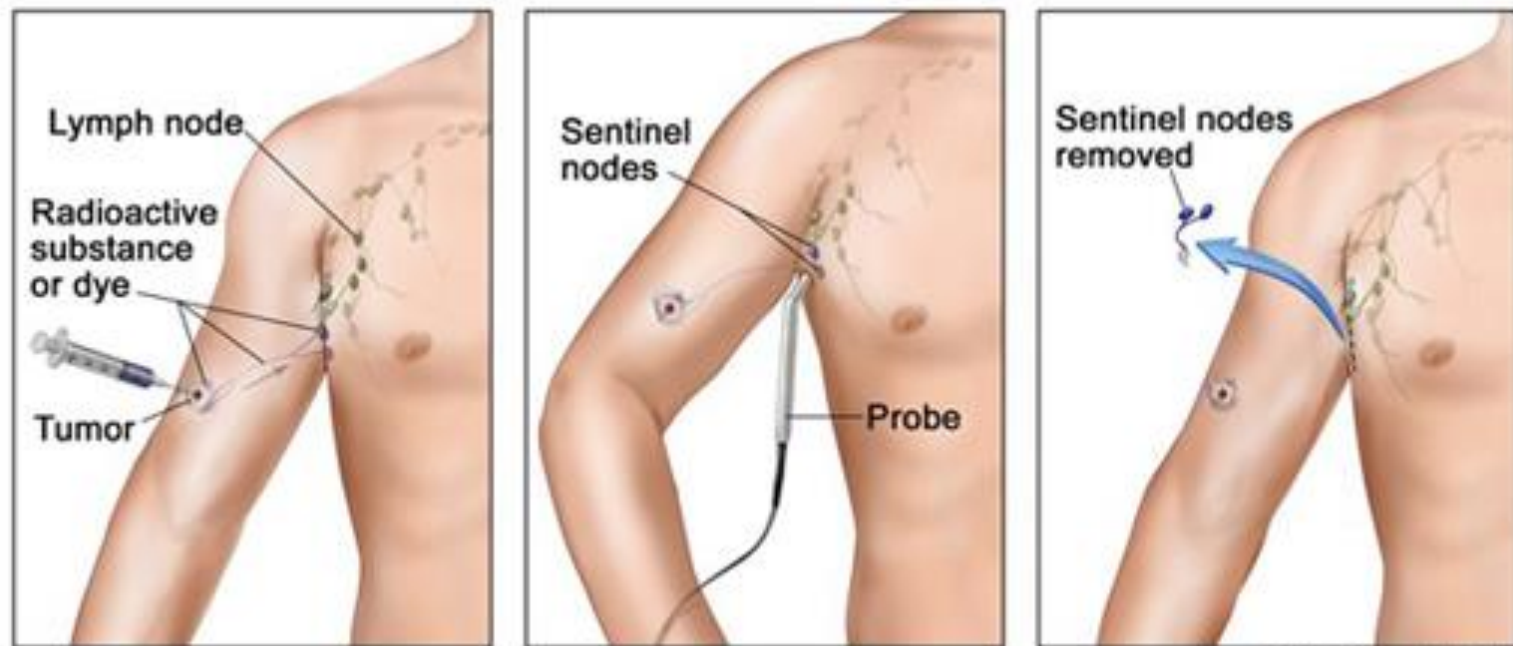
Leczenie:

- Dalsze leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby:
 - głębokości nacieku (Breslow)
 - obecności owrzodzenia
 - ilości mitoz/mm²
 - zajęcia węzłów chłonnych
 - obecności przerzutów odległych

Badanie węzła wartownika:

- Węzeł wartowniczy jest to pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z obszaru nowotworu, zwykle jest to pierwsza lokalizacja przerzutów nowotworowych drogą chłonną.
- brak obecności przerzutu w węźle wartowniczym nie pozwala wykluczyć obecności przerzutów węzłowych i odległych, które również mogą powstawać na drodze krwionośnej.
- stwierdzenie zajęcia węzła wartowniczego ma znaczenie przy wyborze najkorzystniejszego leczenia

Biopsja węzła wartowniczego



© 2008 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Wycięcie węzłów chłonnych

- Regionalna limfadenektomia jest zabiegiem usunięcia regionalnych węzłów chłonnych w celu poprawy lokalnej kontroli chorych i redukcji ryzyka wystąpienia przerzutów odległych,
- Zabieg polega na usunięciu możliwie wszystkich węzłów chłonnych w dorzeczu spływu chłonki obejmującym czerniaka.
- Wykazano, że zajęcie węzła wartowniczego jest związane z około 18% ryzykiem zajęcia kolejnych węzłów chłonnych

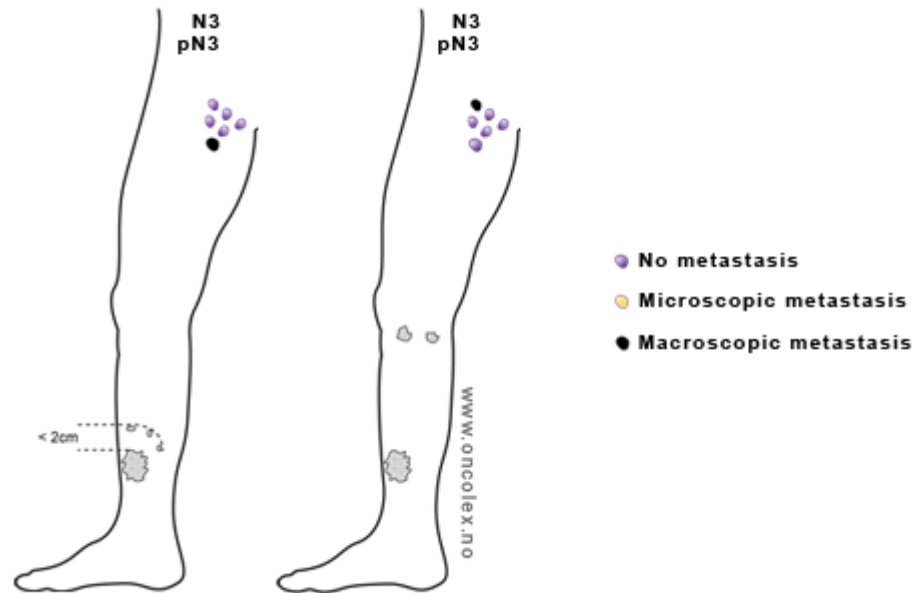


Leczenie adiuwantowe

- Leczenie adiuwantowe (uzupełniające) jest to leczenie choroby nowotworowej uzupełniające zasadnicze leczenie,
- Ma ono na celu zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej lub wystąpienia przerzutów odległych
- Interferon, ipilimumab, radioterapia

- 
- **Wznowa w bliźnie**
 - **Wznowa lokalna, satelitarna i *in transit***
 - **Wznowa węzłowa**
 - **Rozsiew do innych narzędzi**

Zmiany satelitarne i *in transit*



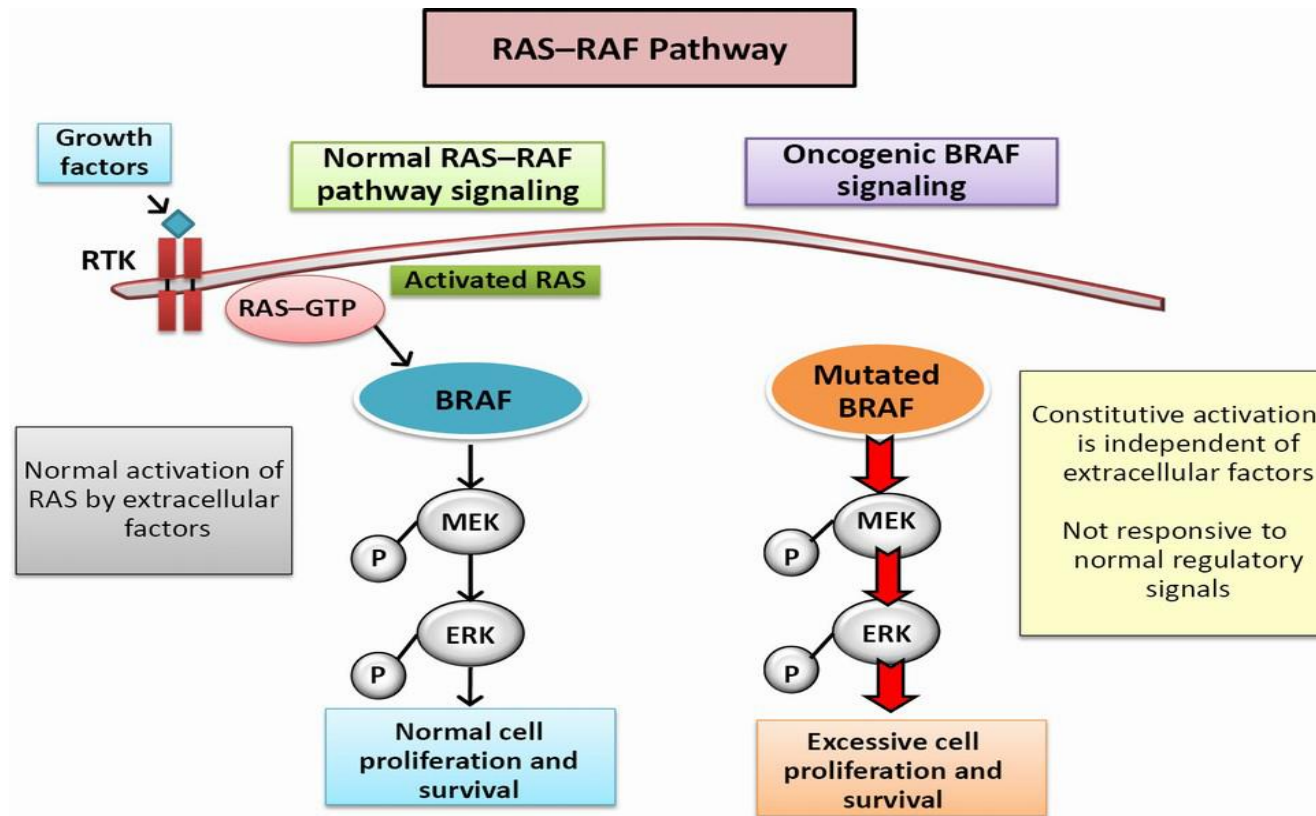
LECZENIE ZAAWANSOWANYCH /ROZSIANYCH CZERNIAKÓW SKÓRY

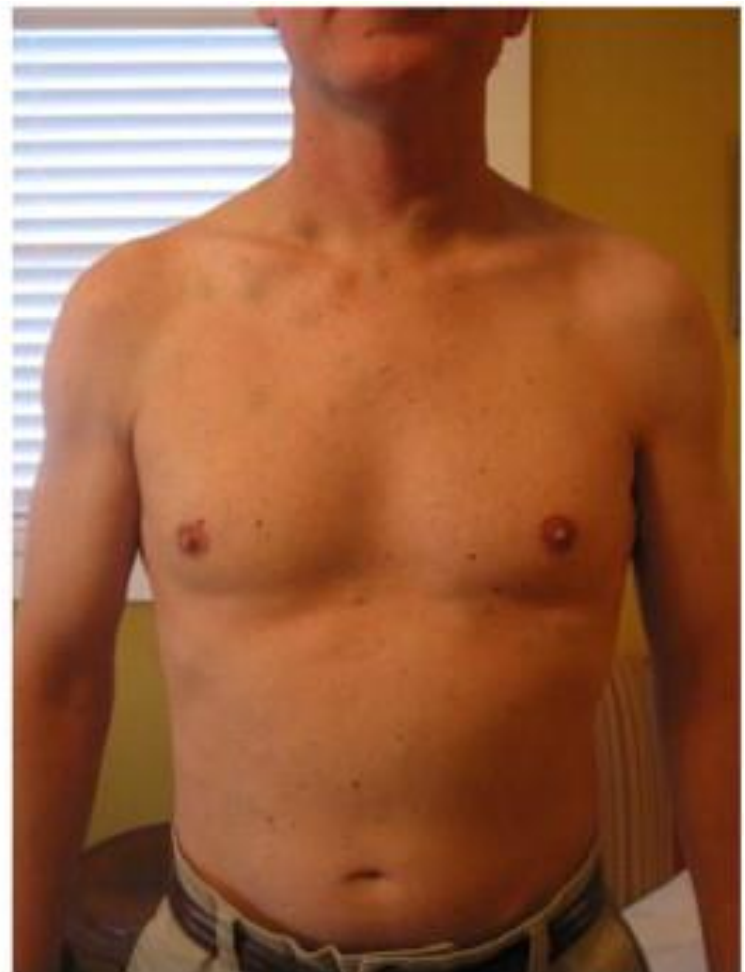
- Kwalifikacja chorych do dalszego leczenia przez wielodyscyplinarne zespoły terapeutyczne (w pierwszej kolejności rozważane włączenie chorych do badań klinicznych)
- Oznaczenie **mutacji BRAF-V600** (w tkankach przerzutowych lub zmianie pierwotnej)
- Dostępne terapie: CTLA-4 inhibitory (ipilimumab), PD-1 inhibitory (pemprolizumab, niwolumab), inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib) w połączeniu z inhibitorami MEK (kobimetinib, trametinib), IL2, chemioterapia, radioterapia, chirurgia, T-VEG

Mutacja aktywująca genu BRAF

- BRAF jest kinazą seroninową-treoninową aktywującą kinazy MAP/ERK.
- Gen jest zaliczany do protoonkogenów.
- Aktywność kinazy jest większa niż pozostałych kinaz z tej rodziny i jej mutacja aktywująca (onkogen) jest stosunkowo często obecna w licznych typach nowotworów.
- Mutacja aktywująca genu BRAF jest związana z patogenezą czerniaka poprzez konstytutywną aktywację szlaku MEK/ERK, a w konsekwencji unikanie apoptozy, zwiększenie potencjału replikacyjnego, nasilenie angiogenezy, zdolności do nacieku tkanek i do tworzenia przerzutów, a także unikania odpowiedzi immunologicznej.
- Mutacja BRAF prowadzi do niekontrolowanego podziału komórek nowotworowych

Szlak sygnałowy RAS-RAF-MEK





LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKI SKÓRY Z MUTACJĄ BRAF

- **Terapie celowane** (preferowane jeśli klinicznie wymagana szybka remisja)
 - Wemurafenib
 - Dabrafenib
 - Dabrafenib+Trametinib
 - Wemurafenib+Kobimetinib

- **Immunoterapia**
 - Niwolumab
 - Pembrolizumab

- **Badania kliniczne**

Immunoterapia

- Hipoteza nadzoru immunologicznego powstała w latach 60 i 70 XX przy udziale Sir Franka Macfarlane Burneta.
- Układ immunologiczny człowieka nieustannie wyszukuje i eliminuje z organizmu komórki nowotworowe.
- Postęp w zakresie zrozumienia zasad funkcjonowania układu odpornościowego umożliwił szczegółowe określenie immunologicznych mechanizmów eliminowania komórek nowotworowych i stał się fundamentem rozwoju immuno-onkologia.

Immunoterapia

- Immunoterapia stosowana w chorobach nowotworowych jest praktycznie jedyną metodą leczenia systemowego w onkologii, która na etapie zaawansowanego lub uogólnionego procesu nowotworowego może doprowadzić do całkowitego wyleczenia chorego.



Immunoterapia w czerniaku

**Mediana przeżyć całkowitych w leczeniu
rozsianych/zaawansowanych czerniaków skóry
przed 2011r wynosiła 6-9 miesięcy**

Inhibitory punktów kontrolnych

- **CTLA-4 inhibitor**

Ipilimumab (Yervoy)

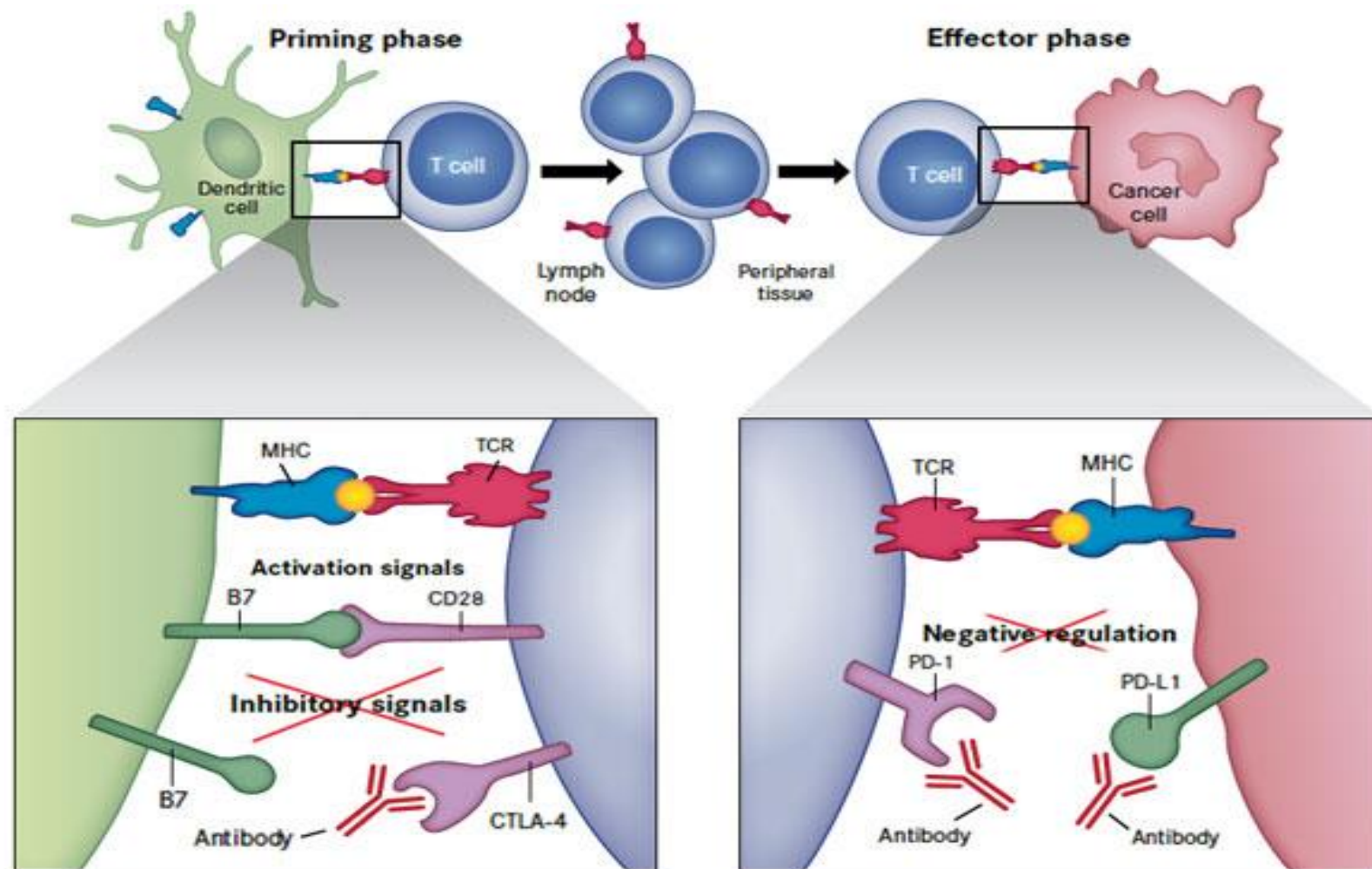
Tremelimumab Faza III

- **PD-1 inhibitor**

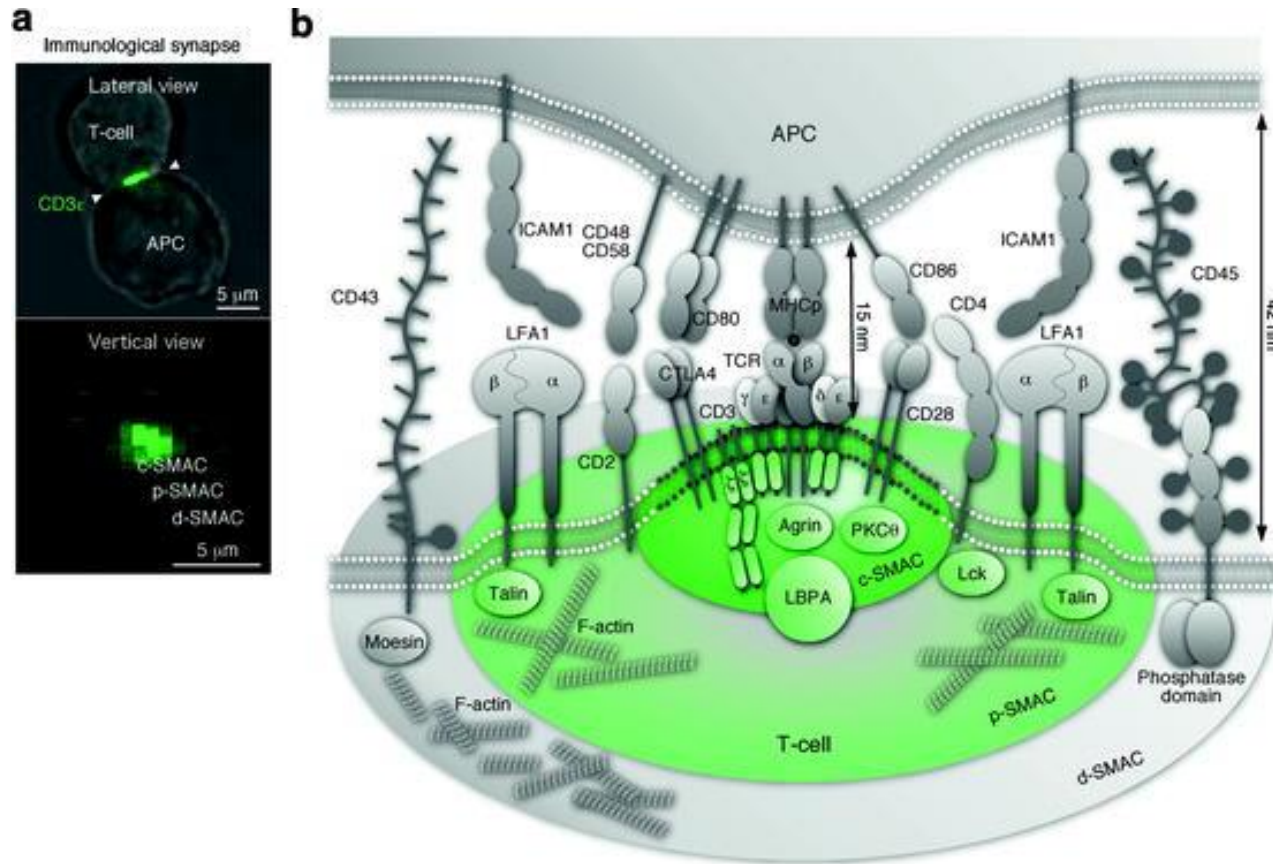
Nivolumab (Opdivo)

Pembrolizumab (Keytruda)

Punkty kontrolne układu immunologicznego



Synapsa immunologiczna



Inhibitory punktów kontrolnych

CTLA-4 inhibitor

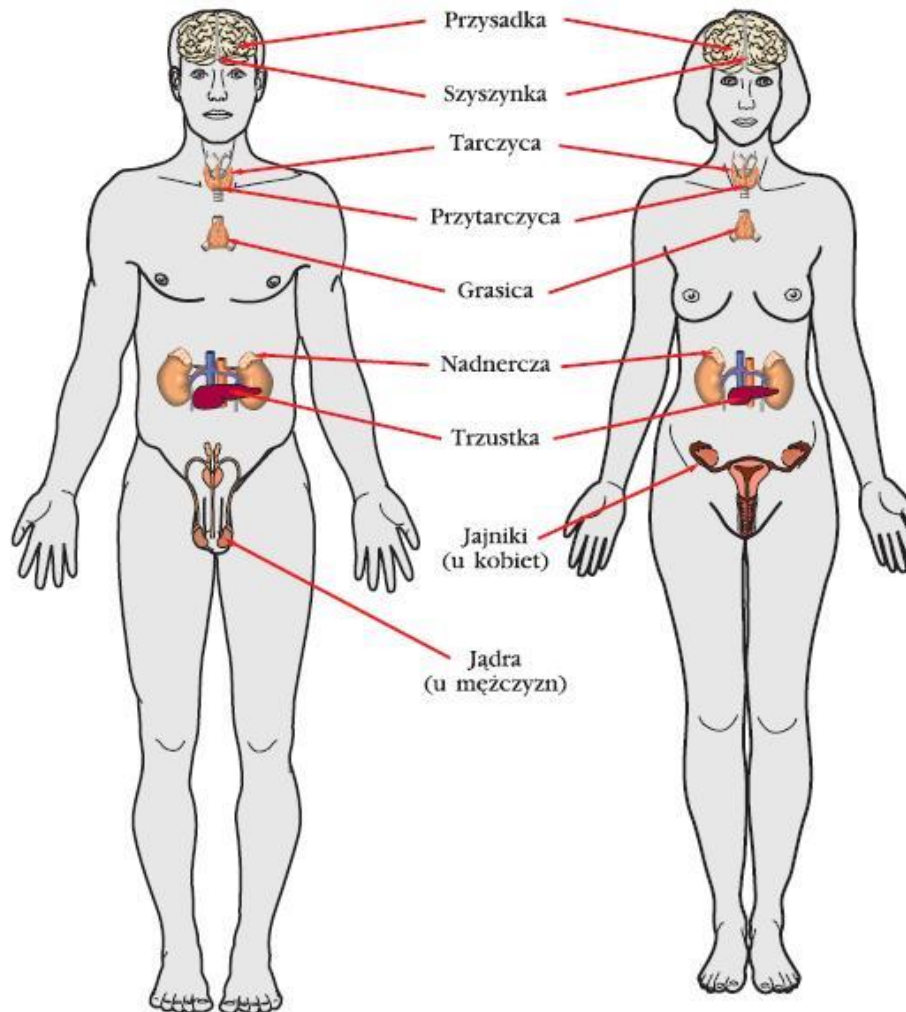
BMS	Ipilimumab (Yervoy)	Zarejestrowany FDA: zaawansowane/rozsiane czerniaki
AZ/ Medimmune	Tremelimumab	Faza III

PD-1 inhibitor

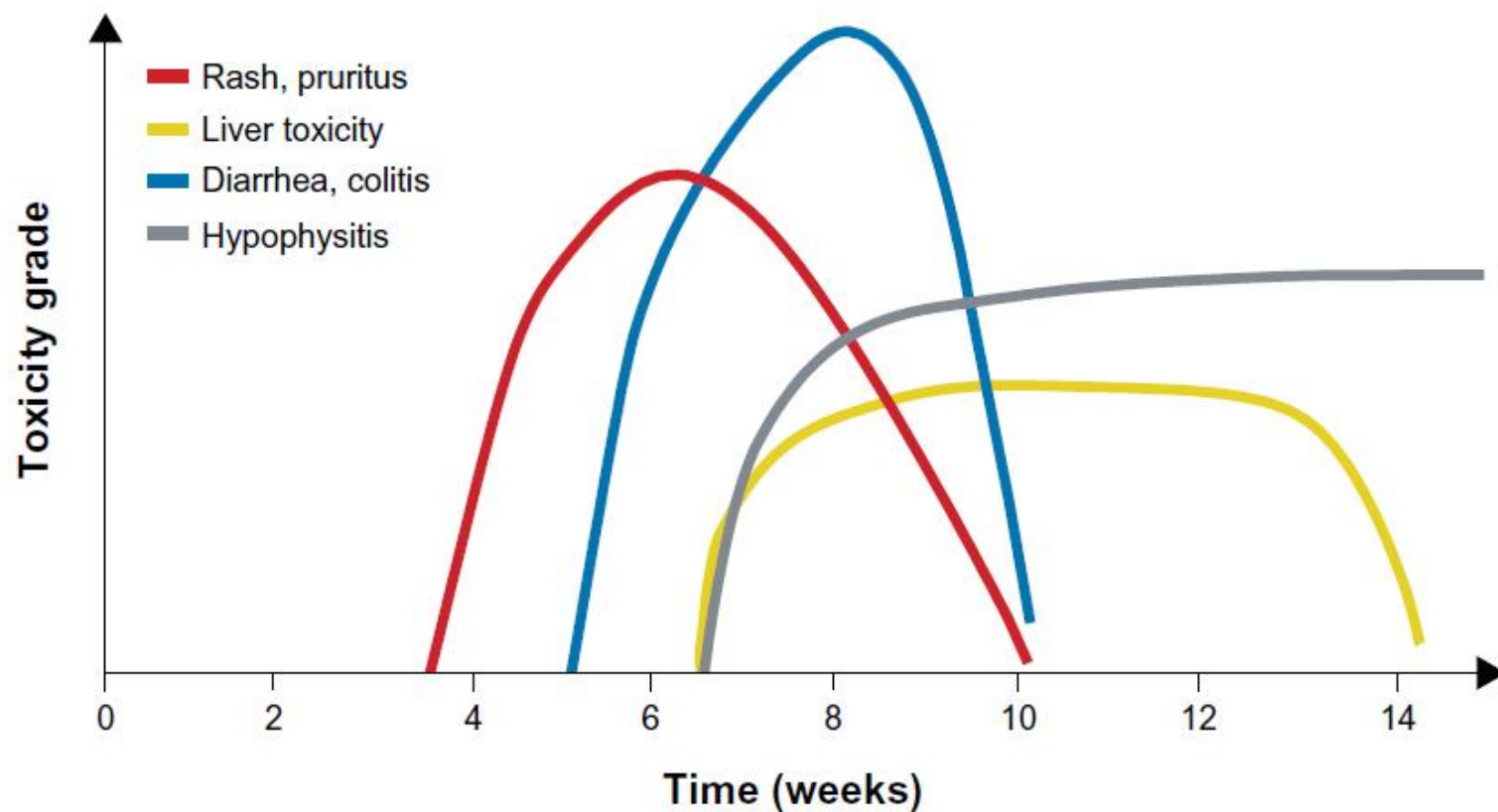
BMS	Nivolumab (Opdivo)	Zarejestrowany FDA: zaawansowane/rozsiane czerniaki (również z IPI), rozsiany rak płuca (II linia po platynach), rozsiany rak nerki (II linia)
MSD	Pembrolizumab (Keytruda)	Zarejestrowany FDA: czerniak, rak płuca PDL1 +

Powikłania immunoterapii

Rys. 1.
Lokalizacja gruczołów dokrewnych produkujących hormony w organizmie człowieka



Autoimmunologiczne działania niepożądane



LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKI SKÓRY- **DODATKOWE MOŻLIWOŚCI**

- Leczenie chirurgiczne

resekcje (RO) pojedynczych zmian metastatycznych u chorych w dobrym stanie ogólnym

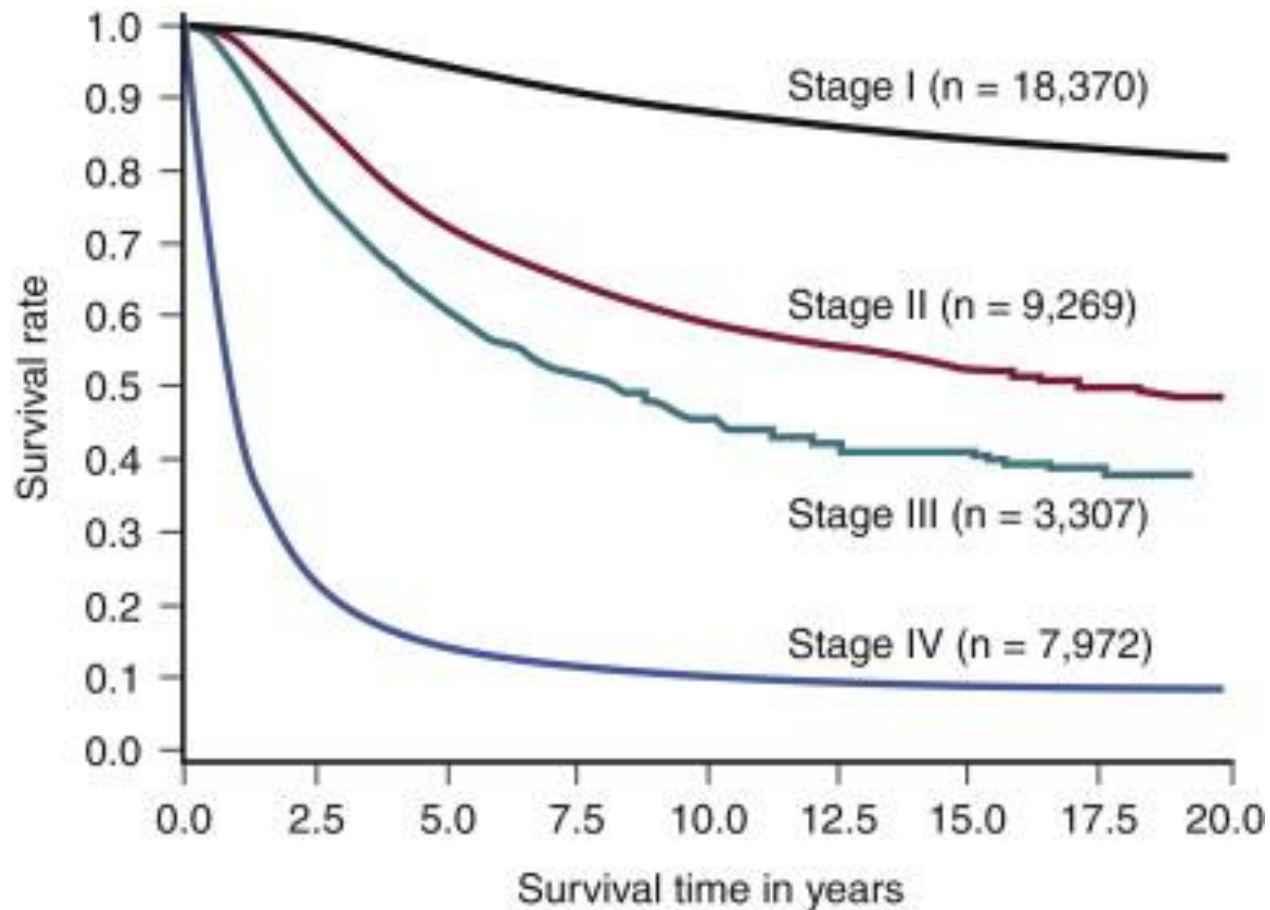
-Radioterapia paliatywna

- zmiany metastatyczne w OUN (raczej stereotaksja niż napromienianie całego mózgowia)
- radioterapia bolesnych zmian w kościach lub innych narządach

-Chemioterapia

- nie wykazano zysku w przeżyciach dla chemioterapii wielolekowej w porównaniu do monoterapii
- DTIC, temozolomid, paklitaksel,
fotemustyna lub schematy wielolekowe**

Early diagnosis!!!





■ Koniec