

EPIDEMIOLOGIA, CZYNNIKI RYZYKA, BADANIA PRZESIEWOWE I PROFILAKTYKA

Epidemiologia

Liczbę nowo rozpoznanych przypadków czerniaka złośliwego skóry w Stanach Zjednoczonych w roku 2006 oszacowano na 62 190, a liczbę zgonów z powodu czerniaka na 7910 (1). Częstość jego występowania od roku 1950 zwiększyła się pięciokrotnie i nadal gwałtownie rośnie, a skala tego zjawiska jest nieporównywalna z żadnym innym nowotworem. Obecnie w USA czerniak jest drugim co do częstości rozpoznawania nowotworem u kobiet poniżej 40. roku życia, a trzecim u mężczyzn w tej samej grupie wiekowej. Przeżycie pięcioletnie wzrosło od 80% w latach 1975-1976 do 92% w okresie 1995-2001 (2).

W skali globalnej częstość występowania czerniaka różni się znacząco, z rocznym współczynnikiem zapadalności w skorelowanych wiekowo grupach pacjentów wahającym się od < 1 na 100 000 osób w Japonii i Indiach do (odpowiednio) 37,8 i 29,4 na 100 000 u australijskich mężczyzn i kobiet. Ryzyko rozwoju czerniaka złośliwego u Afroamerykanów jest niskie (1,3 i 0,8 na 100 000, odpowiednio u mężczyzn i kobiet, w porównaniu z 24 i 15,9 na 100 000 Amerykanów rasy białej) (3).

Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka powstania czerniaka zalicza się: jasną karnację skóry, trudno opalającą się skórę (skłonność do oparzeń słonecznych – przyp. tłum.), jasne lub rude włosy, które to czynniki wiążą się z ryzykiem względnym wynoszącym 1,3-4,1 w stosunku do ryzyka populacyjnego. Intensywna przerywana ekspozycja na słońce i oparzenia słoneczne z obecnością pęcherzy w wywiadzie wiążą się z większym ryzykiem niż długotrwała ekspozycja na promieniowanie o mniejszym nasileniu. W patogenezie czerniaka odgrywa rolę zarówno promieniowanie ultrafioletowe A (UVA), jak i B (UVB). Ekspozycja na promienie UV w solariach oraz skojarzona ze stosowanym w leczeniu łuszczycy psoralenem również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka (4, 5).

Liczne znamiona barwnikowe, podobnie jak znamiona dysplastyczne, są markerami podwyższonego ryzyka rozwoju czerniaka złośliwego. W przypadku dużych znamion wrodzonych zagrożenie transformacją złośliwą jest większe (4-10% w ciągu życia). Prawdopodobieństwo rozwoju drugiego czerniaka u chorych,

u których rozpoznawano ten nowotwór w przeszłości, szacowane jest na 5,34% w odstępie 20 lat (6).

Czerniak u krewnego pierwszego stopnia jest czynnikiem obciążającym, a około 10% pacjentów z czerniakiem złośliwym ma chorego wśród członków rodziny. Jednak wielkość ryzyka związanego z rodzinnym obciążeniem chorobą jest zmienna. W większości rodzin z licznymi przypadkami czerniaka nie zidentyfikowano nieprawidłowości genetycznych. Do genów, których polimorfizm lub mutacje germinalne mają związek z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czerniaka, zalicza się: *CDKN2A* (7) i *CDK4* (8), kodujące białka regulatorowe cyklu komórkowego oraz gen dla receptora typu 1 melanokortyny (9) i gen związany ze zwiększoną podatnością na raka piersi – *BRCA2* (względne ryzyko czerniaka 2,58) (10).

Zespół znamion dysplastycznych charakteryzuje się obecnością licznych znamion dysplastycznych oraz rozwojem czerniaka w młodym wieku. W ciągu całego życia ryzyko wystąpienia czerniaka w tym zespole może dochodzić nawet do 100%. Nadal nieznanym jest podłoże genetyczne zespołu znamion dysplastycznych.

Badania przesiewowe

W większości przypadków czerniak przejawia co najmniej jedną z poniższych cech:

- A: asymetria,
- B: nierówne brzegi znamienia (ang. *borders*),
- C: zmiany w zabarwieniu (ang. *color*),
- D: średnica znamienia > 6 mm (ang. *diameter*),
- E: powiększenie lub zmiana charakteru znamienia (ang. *enlargement or evolution*).

Wyleczalność czerniaka rozpoznanego we wczesnych stadiach zaawansowania (tzn. grubość guza < 1 mm) jest wysoka przy przeprowadzeniu doszczętnego wycięcia chirurgicznego, podczas gdy w przypadku zmian o większej grubości śmiertelność gwałtownie wzrasta. Amerykańska Akademia Dermatologii (*American Academy of Dermatology*) sponsorowała program badań przesiewowych, którym objęto ponad milion osób. W podgrupie, w której dostępne były dane patomorfologiczne, podejrzenie czerniaka wysunięto w 0,8% przypadku, a potwierdzono w 0,15%. Najwięcej przypadków wykryto wśród mężczyzn rasy białej powyżej 50. roku życia; w grupie tej najwyższą była również śmiertelność z powodu czerniaka (11). Program ten nie dostarczył wprawdzie danych statystycznych dotyczących przeżycia, jednak – tak jak podobne programy prowadzone w innych krajach – potwierdził on przydatność, a być może także skuteczność zakrojonych na szeroką skalę badań przesiewowych. Ogólna korzyść i bilans koszty-efektywność badań przesiewowych nie zostały dotychczas określone.

Profilaktyka

Nie udowodniono jednoznacznie efektywności miejscowych filtrów słonecznych w profilaktyce pierwotnej czerniaka (12). Może to wynikać z faktu, iż większość dostępnych komercyjnie filtrów słonecznych zmniejsza ekspozycję na promieniowanie UVB, ale nie na UVA; ponadto filtry te są często nieprawidłowo stosowane, dają również fałszywe poczucie bezpieczeństwa, skłaniając do wydłużania czasu kąpieli słonecznych. Skuteczna strategia profilaktyki czerniaka wymaga prawdopodobnie połączenia działań edukacyjnych i zmiany zachowań, poczynając już od najmłodszego wieku. Tego typu programy są realizowane w Stanach Zjednoczonych, Australii i innych rejonach endemicznych, jednak ich rezultat jest obecnie trudny do oceny.

PATOMORFOLOGICZNE CECHY CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby i zgonu z powodu czerniaka jest bezpośrednio skorelowane z grubością guza. Owrzodzenie (brak nienaruszonej warstwy naskórka pokrywającej powierzchnię czerniaka) należy do czynników niekorzystnych prognostycznie o dużej mocy. Wysoki indeks mitotyczny, naciekanie naczyń i nerwów również są powiązane ze złym rokowaniem.

Czerniak złośliwy może rozwijać się *de novo* na podłożu istniejącego znamienia lub z czerniaka *in situ*, w którym proliferacja melanocytów jest ograniczona do warstwy naskórkowej. Promienista faza wzrostu czerniaka w dużej części jest ograniczona do naskórka, a prawdopodobieństwo rozsiewu choroby jest niewielkie. Natomiast pionowa faza wzrostu czerniaka charakteryzuje się znaczącym naciekaniem skóry i sygnalizuje osiągnięcie potencjalnej zdolności do dawania przerzutów.

Istnieje kilka różnych wzorców wzrostu czerniaka złośliwego. W postaci powierzchniowej (*superficial spreading melanoma* – SSM) obecne są obie fazy wzrostu – powierzchnowa oraz pionowa; stanowi ona do 75% wszystkich czerniaków. Postać guzowata (*nodular melanoma* – NM) stanowi około 15-25%, charakteryzuje się pionową fazą wzrostu, lokalizuje się wyłącznie lub prawie wyłącznie w skórze właściwej. Czerniak w plamie soczewicowatej (*lentigo maligna melanoma* – LMM) powstaje zwykle na podłożu zmiany nieinwazyjnej (plamy soczewicowatej albo czerniaka w plamie soczewicowatej *in situ*); pojawia się najczęściej: u osób starszych, na twarzy, skórze głowy lub szyi. Czerniak w umiejscowieniu kończynowym (*acral lentiginous melanoma*) stanowi jedynie 5% wszystkich czerniaków, jest jednak najczęstszą jego postacią u osób o innym niż biały kolorze skóry. Najczęściej lokalizuje się na dłońiach i powierzchni podeszwy stóp. Charakteryzuje się obecnością gniazd atypowych melanocytów na gra-

nicy skórno-naskórkowej z naciekaniem pojedynczych komórek bądź ich gniazd w obręb skóry właściwej.

Do mniejszości należą przypadki czerniaka amelanotycznego, pozbawionego barwnika. Czerniak niezawierający barwnika może imitować wiele jednostek chorobowych o charakterze łagodnym, co często prowadzi do opóźnień w diagnostyce. Pod innymi względami jego biologia jest zbliżona do czerniaka barwnego.

Wykrycie antygenów związanych z melanocytem za pomocą badań immunohistochemicznych może zasugerować lub wesprzeć rozpoznanie czerniaka złośliwego w trudnych przypadkach, takich jak nowotwór przerzutowy o niejasnej histogenezie. Metody immunohistochemiczne pozwalają też wykrywać małe, niewidoczne w rutynowym badaniu mikroskopowym ogniska przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych. Ekspresja białka S-100 jest charakterystyczna dla komórek linii melanocytarnej, ale także dla histiocytów i niektórych nowotworów pochodzenia nerwowego. Melan-A również nie jest antygenem specyficznym wyłącznie dla czerniaka. Do antygenów o wyższym stopniu specyficzności dla melanocytów należą: tyrozynaza – czynnik transkrypcyjny mikroftalmii, oraz białka kompleksu promelanosomu, przeciw którym skierowane jest przeciwciało monoklonalne HMB45. Jednak żaden z powyższych antygenów nie znajduje zastosowania w różnicowaniu pomiędzy czerniakiem złośliwym a łagodnymi różnicami wywodzącymi się z melanocytów.

STADIA ZAAWANSOWANIA I CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE

System klasyfikacyjny czerniaka złośliwego skóry zaproponowany przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) opiera się na analizie czynników rokowniczych, przeprowadzonej na 17 600 przypadkach (13, 14). Czerniaki bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych zakwalifikowano do I lub II stopnia zaawansowania. Klasyfikacja czerniaka złośliwego zaawansowanego miejscowo oparta jest na ocenie grubości zmiany pierwotnej, obecności owrzodzenia, a dla guzów o grubości ≤ 1 mm – na anatomicznej ocenie głęboko-

TABELA 61-1

Klasyfikacja czerniaka, zaawansowanie miejscowe (cecha T)	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	<i>Melanoma in situ</i>
T1	Grubość ≤ 1 mm*
T2	Grubość 1,01-2 mm [†]
T3	Grubość 2,01-4 mm [†]
T4	Grubość > 4 mm [†]

* a – bez owrzodzenia, anatomicznie naciekanie skóry do poziomu IV; b – z owrzodzeniem, anatomicznie naciekanie skóry do poziomu IV lub V (ocena histologiczna głębokości naciekania skóry wg klasyfikacji Clarka – przyp. tłum.).

[†] a – bez owrzodzenia; b – z owrzodzeniem.

Źródło: zaadaptowano z: (14).

TABELA 61-2

Klasyfikacja czerniaka, zajęcie węzłów chłonnych (cecha N)	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych
N1a	Przerzut w jednym regionalnym węźle chłonnym, niemy klinicznie (mikroprzerzut)
N1b	Przerzut w jednym regionalnym węźle chłonnym, stwierdzany klinicznie (makroprzerzut)
N2a	Przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych, nieme klinicznie (mikroprzerzuty)
N2b	Przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych, stwierdzane klinicznie (makroprzerzuty)
N2c	Przerzuty <i>in-transit</i> /guzki satelitarne bez przerzutów do węzłów chłonnych
N3	Przerzuty w > 4 regionalnych węzłach chłonnych lub pakiet węzłowy albo przerzuty <i>in-transit</i> /guzki satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych

Źródło: zaadaptowano z: (14).

ści naciekania (tab. 61-1). Podczas gdy większość czerniaków w I i II stadium zaawansowania można wyleczyć chirurgicznie, nawet czerniak o grubości 1 mm lub mniejszej, bez owrzodzenia i zajęcia węzłów chłonnych (T1aN0M0), może dawać przerzuty, a 10-letnie przeżycie całkowite wynosi poniżej 90%. Przeżycie 10-letnie pacjentów z czerniakiem o większej grubości (stadia IIB i IIC) waha się między 32,3% a 53,9%. Obecność owrzodzenia wiąże się z względnym ryzykiem zgonu wynoszącym 1,9 w przypadkach bez zajęcia węzłów chłonnych.

Jako stadium III określa się przypadki z obecnością ognisk satelitarnych i/lub przerzutów *in-transit* i/lub zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (tab. 61-2). Przerzuty limfatyczne, występujące w odległości do

TABELA 61-3

Klasyfikacja czerniaka, przerzuty odległe (cecha M)	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1a	Przerzuty do skóry, tkanki podskórnej i/lub pozaregionalnych węzłów chłonnych
M1b	Przerzuty wyłącznie do płuc
M1c	Przerzuty odległe w innej lokalizacji lub w każdej lokalizacji z podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (<i>lactate dehydrogenase</i> – LDH)

Źródło: zaadaptowano z: (14).

TABELA 61-4

Kliniczna klasyfikacja czerniaka		
Stadium zaawansowania	TNM	Przeżycie 10-letnie (%)
Bez zajęcia węzłów chłonnych		
IA	T1aN0M0	87,9 ± 1,0
IB	T1bN0M0	83,1 ± 1,5
	T2aN0M0	79,2 ± 1,1
IIA	T2bN0M0	64,4 ± 2,2
	T3aN0M0	63,8 ± 1,7
IIB	T3bN0M0	50,8 ± 1,7
	T4aN0M0	53,9 ± 3,3
IIC	T4bN0M0	32,3 ± 2,1
Z zajęciem węzłów chłonnych		
IIIA	T1-4aN1aM0	63,0 ± 4,4
	T1-4aN2aM0	56,9 ± 6,8
	T1-4bN1aM0	37,8 ± 4,8
IIIB	T1-4bN2aM0	35,9 ± 7,2
	T1-4aN1bM0	47,7 ± 5,8
	T1-4aN2bM0	39,2 ± 5,8
IIIC	T1-4 (a lub b)N2cM0	
	T1-4bN1bM0	24,4 ± 5,3
	T1-4bN2bM0	15,0 ± 3,9
	T(każde)N3M0	18,4 ± 2,5
Przerzutowy		
IV	T(każde)N(każde)M1a	15,7 ± 2,9
	T(każde)N(każde)M1b	2,5 ± 1,5
	T(każde)N(każde)M1c	6,0 ± 0,9

Zaadaptowano z: (13) i (14).

2 cm od zmiany pierwotnej, określa się mianem przerzutów satelitarnych, natomiast zlokalizowane w odległości większej niż 2 cm, ale przed pierwszym piętrem drenujących regionalnych węzłów chłonnych jako przerzuty *in-transit*. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych jest czynnikiem istotnym rokowniczo; ocenia się liczbę zajętych węzłów, jak również to, czy zajęcie węzłów ma charakter mikro- (nie stwierdzane klinicznie przed zabiegiem operacyjnym), czy makroskopowy (stwierdzane klinicznie).

Czerniaki w III stadium zaawansowania stanowią grupę heterogenną. W przypadkach z mikroskopowym zajęciem węzłów chłonnych i bez owrzodzenia w pierwotnym guzie przeżycie 10-letnie wynosi 56,9- 63,0%. W przypadku pacjentów z klinicznie stwierdzaną limfadenopatią albo z owrzodzeniem ogniska pierwotnego i każdym stopniem zajęcia węzłów chłonnych 10-letnie przeżycie waha się między 15% a 47,7%.

Czerniak w IV stadium zaawansowania charakteryzuje się obecnością przerzutów odległych, a jego dalszej klasyfikacji dokonuje się na podstawie zajęcia poszczególnych narządów oraz stężenia dehydrogenazy mleczanowej (tab. 61-4). W oparciu o kryteria T, N i M można podzielić pacjentów na grupy o znaczeniu rokowniczym (tab. 61-4).

W każdym stadium zaawansowania podeszły wiek i płeć męska wiążą się z niekorzystnym rokowaniem.