

Lek. med. Magda Wachal<sup>1</sup>, lek. med. Kinga Adamska<sup>1,2</sup>,  
dr n. med. Dorota Jenerowicz<sup>1</sup>, prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Dermatologii UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

<sup>2</sup> Zakład Dermatologii i Wenerologii UM im. Karolą Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

# Czerniak złośliwy

## – objawy, diagnostyka, leczenie

### Epidemiologia

Czerniak (*melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z melanocytów. Częstość występowania czerniaka skóry jest zmienna w różnych regionach świata: najczęściej zachorowań występuje w Australii, najmniej u mieszkańców Azji<sup>[1]</sup>. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko, szacuje się, że z częstością ok. 6500 zachorowań rocznie<sup>[2]</sup>. Mimo iż czerniak stanowi ok. 3-5% wszystkich raków skóry, jest powodem 75% zgonów z powodu ww. nowotworów<sup>[3]</sup>. Czerniaki są również nowotworami o największej dynamice wzrostu zachorowań: w ciągu ostatnich 30 lat liczba nowych zachorowań w Europie i Stanach Zjednoczonych potroiła się<sup>[4]</sup>. Średni wiek zachorowania pacjentów wynosi około 50 lat, przy czym poniżej 50 r.ż. czerniaki częściej występują u kobiet, a powyżej 50 r.ż. u mężczyzn<sup>[5]</sup>.

Za najistotniejszy czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na czerniaka<sup>[1,2,4-9]</sup> uważa się nadmierną ekspozycję na promieniowanie UV (naturalne i sztuczne), jak również ostre oparzenia słoneczne w wywiadzie, przy czym szczególnie podkreśla się fakt nadmiernej ekspozycji na promieniowanie

UV (najbardziej niebezpieczne są powtarzające się krótkie, intensywne ekspozycje), oparzenia słoneczne w dzieciństwie. W literaturze wiele doniesień poświęconych jest również niekorzystnym oddziaływaniom sztucznego promieniowania UV u osób korzystających z solarium<sup>[7-10]</sup>. Szczególnie narażone na powstawanie czerniaka są osoby o jasnej skórze (fototyp I-II) i jasnych bądź rudych włosach.

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest obecność mnogich zmian melanocytowych na skórze – szacuje się, że u osób, u których występuje ich powyżej 50, ryzyko rozwoju czerniaka rośnie 5-krotnie w stosunku do osób, u których występuje ich poniżej 10. Istotna jest obecność znamion dysplastycznych, szczególnie jeżeli wywiad rodzinny w kierunku czerniaka jest obciążony<sup>[11]</sup>

### Czerniak vs inne zmiany barwnikowe

Znamiona melanocytowe są zmianami bardzo powszechnymi, przeciętny dorosły człowiek rasy białej ma ich około 20. Charakteryzują się dużą różnorodnością rozmiarów i kształtów. Większość z nich pojawia się w okresie dzieciństwa i u młodych doro-

słych, mogą mieć również charakter wrodzony. Zdecydowana większość tych zmian ma łagodny charakter. Szacuje się, że ok. 30% czerniaków rozwija się na podłożu zmian wcześniej istniejących. Rozpoznanie czerniaka i różnicowanie z innymi zmianami barwnikowymi opiera się na badaniu klinicznym, ocenie dermatoskopowej i histopatologicznej ocenie wyciętej zmiany. Podstawowym badaniem w diagnostyce czerniaka jest wywiad lekarski i kliniczna ocena znamion. Podczas badania należy zwrócić uwagę także na okolice trudno dostępne (skóra owłosiona głowy, przestrzenie międzypalcowe dłoni i stóp, okolice narządów płciowych). Ważna jest również znajomość objawów, które

mogą towarzyszyć transformacji nowotworowej łagodnych zmian barwnikowych. Pomocne jest zastosowanie w tym celu reguły ABCDE<sup>[1]</sup>, gdzie ocenie poddaje się następujące elementy:

- A (*asymetry*) – symetrię kształtu,
- B (*border*) – nieregularny brzeg,
- C (*color*) – niejednolity kolor,
- D (*diameter*) – średnicę powyżej 6 mm,
- E (*elevation*) – uniesienie ponad skórę, nierówność powierzchni.

Szkocka grupa do spraw *melanoma* wprowadziła natomiast 7-punktowy system Glasgow, w którym oceniane są następujące objawy:

- świąd;
- średnicę powyżej 1 cm;
- powiększanie się znamienia;
- nieregularny brzeg;
- nierównomierne zabarwienie zmiany;
- stan zapalny;
- krwawienie lub strup w obrębie znamienia.

Każdemu objawowi przypisuje się 1 punkt. Zmiana oceniona na 3 punkty i więcej budzi podejrzenie czerniaka<sup>[12]</sup>.

Należy jednak podkreślić fakt, iż skale te nie mogą służyć jako przesiewowe narzędzie diagnostyczne w diagnostyce czerniaka, gdyż ich czułość i swoistość nie jest wystarczająca<sup>[2]</sup>.

Zalecany badaniem we wstępnej diagnostyce czerniaka jest dermatoskopia (dermoskopia, mikroskopia epiluminescencyjna). Zastosowanie dermatoskopii pozwala zwiększyć czułość diagnostyczną w porównaniu z badaniem klinicznym o ok. 30%, a w związku z tym zmniejszyć ilość wykonywanych niepotrzebnie biopsji wycinających i badań histopatologicznych. Istnieje kilka różnych technik wykorzystywanych do oceny dermatoskopowej zmian melanocytowych. Najprostsza z nich, tzw. 3-punktowa

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka zachorowania na raka skóry i względne ryzyko zachorowania (wg Komela).

CZYNNIKI RYZYKA	RYZYKO WZGLĘDNE
Zespół znamion atypowych oraz:	
• brak zachorowań na czerniaka w rodzinie,	2-92
• czerniak w przeszłości, niewystępowanie w rodzinie,	8-127
• czerniak u krewnego I linii,	33-444
• czerniak u 2 krewnych I linii.	85-1269
Ponad 50 wyraźnych znamion melanocytarnych	2-64
Znamię wrodzone	1-21
Piegi	3-20
Jasna skóra	2-18
Jasne włosy	2-10
Rude włosy	2-6
Łatwość oparzeń	1-5
Brak skłonności do opalenizny	2-5
Niebieskie oczy	2-3
Stać ekspozycja na słońce	2-5
Okresowa ekspozycja na słońce	2-3
Immunosupresja	2-8
Rak skóry w przeszłości	3-17

Tabela 2. Skala Breslowa.

Stopień	Głębokość naciekania
I	<0,75 mm
II	0,76-1,5 mm
III	1,51-3,99 mm
IV	>4,0 mm

skala dermoskopowa, opiera się na analizie następujących cech:

- asymetrycznego rozkładu struktur w obrębie zmiany,
- atypowej siatki barwnikowej,
- niebiesko-białego welonu.

Stwierdzenie dwóch z powyższych kryteriów nasuwa podejrzenie czerniaka. Czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a swoistość do 94,2%. Inne, bardziej skomplikowane techniki, np. system ABCD, zmodyfikowana analiza wzorca, metoda punktowa Menziesia, 7-punktowa lista Argenziano charakteryzują się podobną czułością, lecz nieco większą swoistością<sup>[2],[3]</sup>.

Kolejnym etapem w diagnostyce czerniaka skóry jest chirurgiczne usunięcie podejrzanej zmiany (biopsja wycinająca) i poddanie jej badaniu histopatologicznemu. Nie zaleca się wykonywania biopsji cienko- lub grubo igłowej oraz pobierania wycinka ze zmiany, ponieważ przy takim postępowaniu nie jest możliwa ocena głębokości nacieku w głąb skóry.

W analizie histopatologicznej oceniane są obowiązkowo: grubość nacieku wg Breslowa (w mm), obecność lub brak owrzodzenia, liczba figur podziału (na 1 mm<sup>3</sup>), obecność regresji, obecność inwazji naczyń krwionośnych i limfatycznych, obecność mikroskopowych ognisk satelitarnych oraz margines obwodowy i w głębi. Warunkowo oceniane są również: fazy wzrostu (radialna, wertykalna), głębokość naciekania wg Clarka, podtyp histologiczny (SSM – *superficial spreading melanoma*, czerniak szerzący się powierzchniowo; LMM – *lentigo maligna melano-*

*noma*, czerniak powstający w plamie soczewicowatej; NM – *nodular melanoma*, czerniak guzkowy; ALM – *acral lentiginous melanoma*, czerniak akralny; dosiebnych części kończyn; inne typy, np. czerniak desmoplastyczny), typ komórki (epitelioidalna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna), obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego, naciekanie pni nerwowych, obecność znamienia<sup>[1]</sup>.

Rokowanie w przypadku czerniaka jest niemal wyłącznie uzależnione od głębokości naciekania skóry przez nowotwór mierzonej w skali Breslowa. Pacjenci, u których głębokość naciekania usuniętego czerniaka nie przekraczała 1 mm mają ponad 90% szans na 5-letnie przeżycie<sup>[12]</sup>. Z kolei w grupie chorych, u których grubość nacieku przekroczyła 3,5 mm, odsetek 5-letnich przeżyć jest mniejszy niż 50%<sup>[14]</sup>. Ostatnio mówi się również o dwóch innych niekorzystnych czynnikach prognostycznych: owrzodzeniu ogniska pierwotnego i podwyższonym poziomie LDH w surowicy chorych.

U pacjentów po wycięciu pierwotnego ogniska w celu oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych konieczne jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego. W przypadku stwierdzenia przerzutów w węzłach wartowniczych należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego.

## Leczenie

Postępowaniem z wyboru w leczeniu czerniaka jest chirurgiczne usunięcie ogniska (biopsja wycinająca). Po potwierdzeniu rozpoznania w badaniu histopatologicznym należy wykonać ew. ponowne wycięcie blizny z zalecanymi marginesami skóry otaczającej oraz biopsję wartowniczego węzła chłonnego. Grubość marginesu uzależniona jest od głębokości naciekania w skali Breslowa. W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów w węzle wartowniczym zaleca się

wykonanie limfadenektomii splotu chłonnego. Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapii, chemioterapii, immunoterapii) u każdego pacjenta po usunięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia pacjentów z czerniakiem w stadium II-III w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej jest interferon alfa-2b. W badaniach wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia pacjentów w 7-letniej obserwacji, co jednak nie potwierdziło się w obserwacji 12-letniej. Z uwagi na niejednoznaczne dane naukowe, toksyczność leku oraz wysokie koszty leczenia zastosowania interferonu w terapii uzupełniającej u pacjentów w stadium IIb-III powinno być indywidualizowane.

Skuteczność innych metod leczenia pooperacyjnego (interleukina-2, szczepionki, leki cytotoksyczne) nie została potwierdzona. W niektórych przypadkach należy także rozważyć zastosowanie uzupełniającej radioterapii.

U chorych w stadium IV choroby (z przerzutami odległymi) postępowanie lecznicze uzależnione jest głównie od lokalizacji ognisk przerzutowych oraz ogólnego stanu pacjenta. W przypadku lokalizacji przerzutów w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych czy izolowanych przerzutach do narządów mięszkowych należy rozważyć ich chirurgiczne usunięcie. Zastosowanie chemioterapii nie daje dobrych rezultatów. Jedynym zarejestrowanym lekiem w terapii uogólnionego czerniaka jest dekarbazylna, przy czym obiektywna odpowiedź na leczenie obserwowana jest tylko u ok. 15% chorych, a czas trwania odpowiedzi wynosi średnio 4 miesiące. Nie potwierdzono większej skuteczności dekarbazylny w połączeniu z cisplatyną, winblastyną, karmustyną oraz tamoksyfenem. Zastosowanie paklitakselu w monoterapii lub łącznie z karboplatiną jako schematu II linii leczenia z uwagi na

niewielką skuteczność nie zostało dotychczas zarejestrowane. Również stosowanie biochemioterapii (chemioterapia w połączeniu z interleukiną 2 i interferonem alfa-2b) nie wydłuża czasu przeżycia chorych w porównaniu z klasyczną chemioterapią.

W leczeniu chorych z uogólnionym czerniakiem przy niepowodzeniu wcześniejszych terapii stosuje się także immunoterapię. Ipilimumab (przeciwciała przeciwko antygenowi 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T) wydłuża całkowity czas przeżycia pacjentów, jednak korzyści z jego stosowania pojawiają się dopiero po ok. 3-4 miesiącach stosowania, co ogranicza jego zastosowanie tylko dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym, powolnym przebiegu choroby, bez współistniejących chorób autoimmunologicznych. Obiektywną odpowiedź na leczenie ipilimumabem obserwuje się jedynie u ok. 10% chorych. Często u pacjentów obserwowane są działania niepożądane wynikające z autoimmunizacji.

U około 75% pacjentów chorujących na czerniaka stwierdza się mutacje w szlaku kinazy MAP prowadzące do jej nadreaktywności. Dominującym mechanizmem jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF. Inhibitory kinazy BRAF (wemurafenib, dabrafenib) u chorych na zaawansowane postaci czerniaka powodują szybką odpowiedź i kontrolę przebiegu choroby u większości pacjentów, przy czym odpowiedź na leczenie wynosi ok. 6-7 miesięcy, następnie dochodzi do rozwinięcia mechanizmów oporności. Wemurafenib charakteryzuje się ponadto dużą toksycznością skórną (działanie fotouczulające) i powoduje rozwój wtórnych nowotworów skóry (rak lub rogowiak kolczysto-komórkowy) u ok. 20% chorych. Demurafenib posiada podobną skuteczność przy niższym profilu toksyczności<sup>[2,15-18]</sup>.

Podczas tegorocznej konferencji Amerykańskiej Akademii Dermatologii wiele uwagi

poświęcono możliwości łączenia immunoterapii i terapii celowanej z użyciem inhibitorów kinazy BRAF i inhibitorów kinazy MAP. Terapia ta łączy korzyści wynikające ze stosowania leczenia celowanego (szybka odpowiedź na leczenie u ok. 50% pacjentów) i immunoterapii (bardziej trwały efekt).

Podkreśla się jednocześnie konieczność dalszych badań w tym temacie.

### **Rola lekarzy i nielekarzy w profilaktyce**

Jak już wspomniano, niezwykle istotnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu czerniaka jest głębokość naciekania zmiany w głąb skóry. Szacuje się, że u chorych, u których grubość wyciętej zmiany nie przekraczała 1 mm, szanse na 5-letnie przeżycie wynoszą >90%. Dlatego też bardzo istotna jest profilaktyka czerniaka, zarówno pierwotna, jak i wtórna.

Profilaktyka pierwotna ma na celu zapobieganie chorobom poprzez unikanie czynników ryzyka ich wystąpienia. W wielu krajach prowadzone są programy profilaktyki pierwotnej czerniaka, które mają na celu głównie edukację pacjentów na temat szkodliwości promieniowania UV, metod ochrony przeciwslonecznej i unikania nadmiernej ekspozycji na słońce. Jak dotychczas nie ma jednoznacznych danych odnośnie do skuteczności profilaktyki pierwotnej, jest to proces długofalowy i pierwsze korzyści będzie można ocenić prawdopodobnie za kilkanaście lat. Istotny jest również zapewne fakt, iż profilaktyka pierwotna powinna być prowadzona nie tylko przez lekarzy, ale również przedstawicieli innych zawodów powiązanych z ochroną zdrowia.

Profilaktyka wtórna zakłada natomiast zapobieganie konsekwencjom choroby poprzez jej wczesne wykrycie (przesiewowe badania skringowe). W przypadku czerniaka profilaktykę wtórną stanowi dokładne

oglądanie całej powierzchni skóry. Nie ma jednoznacznych danych mówiących o tym, czy badanie to ma przeprowadzać lekarz pierwszego kontaktu, czy specjalista dermatolog. Jedni autorzy twierdzą, że badanie skóry pacjenta jest obowiązkiem każdego lekarza, inni zaś sugerują, że skuteczność tego badania w ramach poradni POZ jest niewielka, a biorąc pod uwagę stosunkowo niską częstość występowania tego nowotworu prawdopodobieństwo wykrycia go w populacji ogólnej jest niewielkie. Wydaje się, że dużo bardziej efektywny jest tzw. selektywny *skringing* prowadzony u osób z czynnikami ryzyka czerniaka<sup>[13,19]</sup>.

### **Ochrona przeciwsloneczna**

Podstawowe znaczenie w profilaktyce czerniaka ma unikanie ekspozycji na promieniowanie UV. Należy unikać ekspozycji w godzinach najbardziej intensywnego promieniowania słonecznego, tj. w godzinach 11-15. Szczególnie u dzieci należy stosować odzież chroniącą przed słońcem oraz nakrycia głowy. Badania dowodzą, że dzieci, które przebywają poza domem, nosiły odzież ochronną, w ciągu kilku następnych lat rozwinęły mniej znamion barwnikowych niż dzieci, którym nie zapewniano odpowiedniego okrycia. Istotne jest również stosowanie preparatów z filtrami UVB i UVA, chociaż nie potwierdzono ich wpływu na liczbę znamion barwnikowych. Co więcej, niektórzy autorzy twierdzą nawet, że ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na czerniaka, ponieważ osoby stosujące filtry dłużej przebywają na słońcu. Inni uważają zaś, że stosowanie preparatów z filtrami może przyczyniać się do rozwoju osteoporozy, zmniejszając syntezę witaminy D w skórze. Wiele jest jednak dowodów na protekcyjny charakter tych preparatów i nie budzi wątpliwości, że powinny być one stosowane<sup>[3,11]</sup>.

Czerniak należy do stosunkowo rzadko występujących nowotworów, ale zachorowalność na niego wzrasta w bardzo szybkim tempie. Wczesne rozpoznawanie czerniaka i chirurgiczne usunięcie pierwotnego ogniska daje duże szanse na wyleczenie. Mimo licznych badań nad nowymi lekami, w terapii zaawansowanego czerniaka wciąż nie nastąpił przełom. Świadomość lekarzy, jak ważna jest edukacja pacjentów i wykrywanie wczesnych postaci choroby pozwoli zmniejszyć liczbę pacjentów chorujących na zaawansowanego czerniaka.

#### Piśmiennictwo:

- Braun-Falco: Dermatologia. T.II, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011: 616-617.
- Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Guttmejer A, Grzesiakowska U, Herman K, Nowecki Z, Polkowski W, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Zaucha R, Rudnicka L, Krzakowski M. Red.: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha. Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych- 2013r. Tom I.
- Mackiewicz-Wysocka M. Obraz kliniczny i postępowanie w wypadku wybranych rodzajów znamion barwnikowych. Przew Lek 2006;7: 100-107.
- Katalinic A, Waldmann A, Weinstock M, Geller A, Eisemann N, Greinert R, Volkmer B, Breitbart E. Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening cancer. Cancer. 2012 Nov 1;118(21):5395-402.
- Harlan L, Lynch C, Ballard-Barbash R, Zeruto C. Trends in treatment and survival for local and regional cutaneous melanoma in a US population-based study. Melanoma Res. 2011 December;21(6): 547-554.
- Mackie R, Hauschild A, Eggermont M. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009 Aug;20 Suppl 6:vi1-7.
- Fears T, Sagabiel R, Halpern A, Elder D, Holly E, DuPont Guerry IV, Tucker M. Sunbed and sunlamps: who used them and their risk for melanoma.
- Cust A, Armstrong B, Goumas C, Jenkins M, Schmid H, Hopper J, Kefford R, Giles G, Aitken J, Mann G. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. Int J Cancer. 2011 May 15;128(10):2425-35.
- Veierod M, Adami H, Lund E, Armstrong B, Weiderpass E. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics and nevi. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jan;19(1):111-20.
- Zhang M, Qureshi A, Geller A, Frazier L, Hunter D, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. J Clin Oncol. 2012 May 10;30(14):1588-93.
- Reese G, Leon A, Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). An Bras Dermatol. 2010; 85(6):863-71.
- Braun-Falco: Dermatologia. T.III, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011: 1442-1457.
- Kardynał A, Olszewska M. Modern non-invasive diagnostic techniques in the detection of early cutaneous melanoma. J Dermatol Case R. 2014 1:1-8
- Rykała J, Kołacińska A, Witmanowski H, Kruk-Jeromin J. Świadomość zdrowotna pacjentów lekarza rodzinnego i onkologa na temat zmian barwnikowych i czerniaka. : Post. Derm. Alerg.2009 : T. 26, z. 4, s. 190-193.
- Garbe C, Eigentler T, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood J. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist. 2011;16(1):5-24
- Yang S, Chapman P. The history and future of Chemotherapy for melanoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 June; 23(3)583-x.
- Eggermont A. Advances in systemic treatment of melanoma. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii339-44.
- Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Housechild A, Eggermont A. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009 Aug;20 Suppl 6:vi22-9.
- Shenenberger D. Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. Am Fam Physician. 2012 Jan 15;85(2):161-8.
- Czerniak złośliwy. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Pod red.: Janusza Skowronka, Andrzeja Mackiewicza i Heleny Żygulskiej-Mach. Poznań: Termedia Wydaw. Med., 1998.