



Czerniak i inne nowotwory złośliwe skóry

20

Mary S. Brady, MD; Aradhana Kaushal, MD; Christine Ko, MD; Keith Flaherty, MD

Rak skóry jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym. Odpowiada za więcej niż 75% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych. Raki podstawnocomórkowe i płaskonabłonkowe skóry są – rocznie – rozpoznawane na świecie u ponad miliona osób. Ryzyko zachorowania na jedną z postaci raka skóry w ciągu życia przekracza 20%. Większość raków skóry można wyleczyć za pomocą wyłącznego wycięcia zmiany. Chirurgia jest też podstawą leczenia w przypadku stwierdzenia zmian przerzutowych raka skóry do regionalnych węzłów chłonnych, a także u części chorych z rozpoznanymi odległymi przerzutami.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raki podstawnocomórkowe i płaskonabłonkowe skóry jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne, co także jest jedynym środowiskowym czynnikiem ryzyka zachorowania na czerniaka. Genetyczna podatność na zachorowanie na czerniaka zdecydowanie różni się wśród światowej populacji i wykazuje duży stopień związku z jasną skórą, kolorem włosów i oczu. Czerniak odpowiada za 75% zgonów z powodu złośliwych nowotworów skóry. W 2010 roku w USA rozpoznano 68 130 nowych przypadków czerniaka, a z tego powodu zmarło 8700 osób (12,8%). W tym samym roku zachorowania na czerniaki stanowiły 4% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych u kobiet i 5% u mężczyzn. Odsetek zgonów z powodu czerniaka w Stanach Zjednoczonych wzrósł w latach 1990-2005 o 5,8%, co jest związane głównie ze wzrastającą umieralnością mężczyzn. Wśród kobiet można było w tym czasie zaobserwować niewielki spadek umieralności z powodu czerniaka. Ryzyko zachorowania na czerniaka w ciągu życia dla mieszkańca Stanów Zjednoczonych rasy kaukaskiej jest różne w zależności od płci i wynosi dla mężczyzny 1/39, zaś dla kobiety 1/58. W Stanach Zjednoczonych w latach 1996-2004 5-letnie przeżycie wśród chorych z rozpoznaniem czerniaka wynosiło 92%, co stanowi poprawę o 10% w porównaniu z latami 1975-1977. Związane jest to głównie z coraz częstszym rozpoznawaniem choroby na wczesnym etapie zaawansowania.

Umieszczenie czerniaka oraz raków skóry w łatwej do obserwacji lokalizacji, jaką jest skóra, zachęca

do prowadzenia kampanii zwiększających świadomość oraz wiedzę o tych chorobach wśród społeczeństwa i przedstawicieli służby zdrowia w celu wykrywania nowotworu w jak najwcześniejszym stopniu. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania, w której badania przesiewowe mogłyby przynieść największą korzyść, należą członkowie rodzin, w których stwierdzono liczne przypadki zachorowania na czerniaka, a także starsi mężczyźni. Przeprowadzenie badania przesiewowego w kierunku czerniaka bezbarwnikowego i zmian wywodzących się z naczyń oka lub błon śluzowych może mieć mniejsze prawdopodobieństwo odniesienia korzyści (w sumie wymienione podtypy stanowią 10% wszystkich przypadków czerniaka).

EPIDEMIOLOGIA

Wiek

Związek pomiędzy zapadalnością na czerniaka i wiekiem różni się w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi. Nie obserwuje się wykładniczego wzrostu zachorowań wraz z wiekiem, ale raczej bardziej równomierne rozłożenie wśród poszczególnych grup wiekowych. Średnia wieku zachorowania na czerniaka wynosi 53 lata, tzn. prawie 10 lat mniej niż średnia wieku zachorowania na inne nowotwory złośliwe. U osób poniżej 55. roku życia występuje 42% zachorowań, co umieszcza czerniaka na trzecim miejscu wśród nowotworów odbierających najwięcej lat życia. Przeciwnie jest w przypadku raków płaskonabłonkowych i podstawnocomórkowych skóry, których częstość występowania rośnie wykładniczo wraz z wiekiem.

Płeć

Prawdopodobieństwo zachorowania na czerniaka wśród mężczyzn jest większe niż wśród kobiet (częstość występowania o 67% większa), a ich rokowanie jest gorsze (ryzyko zgonu wyższe o 136%). U mężczyzn chorujących na czerniaka większe jest ryzyko nawrotu po resekcji ogniska pierwotnego, zaś w przypadku miejscowo zaawansowanej choroby znacząco krótszy –

niż wśród kobiet – jest również przewidywany czas całkowitego przeżycia.

Umiejscowienie

Raki podstawnokomórkowe powstają wyłącznie na skórze i zazwyczaj są umiejscowione w obszarach najczęściej ekspozowanych na promienie słoneczne (skóra głowy, twarzy, szyi i ramion). Raki płaskonabłonkowe występują w wielu narządach, ale termin „rak płaskonabłonkowy skóry” zarezerwowany jest wyłącznie dla zmian występujących na skórze. Dominująca większość czerniaków występuje na skórze, ale większość zmian rozpoznaje się na obszarach nieregularnie narażonych na działanie promieni słonecznych. Niewielki odsetek czerniaków powstaje na odsiebnych częściach kończyn (czerniak akralno-lentiginalny). Zmiany w tej lokalizacji często rozpoznawane są na późnym etapie zaawansowania choroby. Czerniak może też rozwijać się z melanocytów przylegających do siatkówki, a także w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i gardła, zatok przynosowych, odbytnicy lub sromu. Zmiany te zwykle mają bardziej agresywny miejscowy wzrost oraz częściej dają odległe przerzuty niż czerniaki skóry.

Zróźnicowanie geograficzne

Zachorowalność na czerniaki i inne nowotwory złośliwe skóry jest największa wśród jasnoskórych przedstawicieli rasy kaukaskiej, którzy wyemigrowali do niższych szerokości geograficznych, gdzie roczna ekspozycja na promienie słoneczne jest istotnie wyższa niż w ich historycznie rdzennym klimacie. Mieszkańcy Australii, Nowej Zelandii, Afryki Południowej i Izraela mają nieproporcjonalnie większe obciążenie zapadalnością na nowotwory złośliwe skóry. W USA największy odsetek rozpoznań nowotworów złośliwych skóry jest na Hawajach i pustynnym południowym zachodzie kraju.

Rasa

Największe ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe skóry występuje wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej, nieco mniejsze ryzyko istnieje wśród Latynosów. Azjaci oraz Afroamerykanie mają najmniejsze prawdopodobieństwo zachorowania na jeden z typów nowotworu złośliwego skóry. Dla tych populacji rzadkie, ale nie niemożliwe jest występowanie czerniaka powstającego w skórze ekspozowanej na słońce. Porównywalne wśród przedstawicieli wszystkich ras jest występowanie czerniaków akralno-lentiginalnych i czerniaków błon śluzowych. Zmiany chorobowe w powyższych lokalizacjach odpowiadają za większość przypadków czerniaka w ciemnoskórych grupach rasowych.

Przeżycia

Nowotwory złośliwe skóry mają wysoki odsetek wyleczeń w przypadku ograniczenia w chwili rozpoznania

wyłącznie do skóry i przy odpowiedniej ocenie stopnia zaawansowania. Dziesięcioletnie przeżycie w grupie chorych na czerniaka o grubości mniejszej lub równej 1 mm i bez owrzodzenia wynosi 97%. W przypadku stwierdzenia w badaniu mikroskopowym przerzutów do węzłów chłonnych odsetek przeżyć spada do 50-60%. Obecność makroskopowych lub klinicznie badanych przerzutów do węzłów chłonnych pogarsza wskaźnik 10-letnich przeżyć do zaledwie 30-40%. Prawdopodobieństwo przeżycia 10-letniego w grupie chorych na czerniaka w stopniu uogólnienia wynosi zaledwie 5%.

ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Predyspozycja genetyczna

Chociaż są rodziny, których członkowie mają wysokie prawdopodobieństwo zachorowania na czerniaka, to podłoże genetyczne tej choroby jest odpowiedzialne za zaledwie 3% przypadków. Wspomniane rodowody zostały określone z powodu ich wysokiego prawdopodobieństwa przenoszenia mutacji związanej z rozwojem czerniaka. Genotypy o mniejszej penetracji pozostają nadal do wyjaśnienia. Niemniej jednak poznanie genów odpowiedzialnych za czerniaka występującego rodzinnie wniosło bardzo dużo do zrozumienia patomechanizmów molekularnych tej choroby.

Obserwacja, że chorzy z mnogimi znamionami dysplastycznymi mają większe ryzyko zachorowania na czerniaka oraz fakt pochodzenia wielu chorych z rodzin, w których krewni chorowali na tę chorobę, dało pierwszy wgląd w model progresji czerniaka, która może być przyspieszona na podłożu wrodzonego zaburzenia. W przypadku około 50% badanych rodowodów stwierdzono obecność mutacji w dwóch mocno związanych ze sobą genach: *CDKN2A* i *CDK4*. *CDKN2A* koduje – przez alternatywne połączenia matrycowego RNA – dwa produkty: *p16INK4A* i *p14ARF*. Każdy z tych supresorowych genów wywiera hamujący efekt na postępie cyklu komórkowego.

Skóra pergaminowata (*xeroderma pigmentosum*) jest rzadkim dziedzicznym schorzeniem, w którym zaburzone są mechanizmy naprawy DNA, szczególnie te dotyczące odpowiedzi na działanie promieniowania ultrafioletowego (UV). Jako podłoże genetyczne schorzenia określono mutacje od A do G w genach *XP*. W tej grupie chorych bardzo częste są raki płaskonabłonkowe skóry oraz czerniaki. Występują one u osób w młodym wieku. Niemal 100-procentowe ryzyko zachorowania na czerniaka w tej grupie chorych pokazuje, jak istotne w zwiększeniu ryzyka nowotworu złośliwego skóry jest zaburzenie proporcji pomiędzy mechanizmami naprawy DNA i jego niszczeniem pod wpływem działania promieniowania UV. Naprawa uszkodzeń DNA nadzorowana jest przez skomplikowany system białek prze-

kazujących i odbierających sygnał. Wysoka zmienność tego systemu tłumaczy tak różne ryzyko u poszczególnych członków populacji z jasną karnacją.

Określono ścisły związek między genetyczną różnorodnością w receptorze 1 melanokortyny (*MC1R*) a pigmentacją skóry i włosów, a ostatnio także predyspozycją do zachorowania na czerniaka. Od dawna wiadomo, że ludzie o jasnej skórze i blond lub rudym kolorze włosów mają większe ryzyko zachorowania na czerniaka. Ponadto blondyni, których skóra nie opala się, mają znacząco wyższe ryzyko zachorowania na czerniaka niż blondyni z łatwo opalającą się skórą. Polimorfizm w genie *MC1R*, w odróżnieniu od mutacji, odpowiada za różnice pomiędzy przedstawicielami rasy kaukaskiej w barwie skóry i włosów. Okazuje się, że u osób, u których receptory melanokortynowe uległy mutacji i zaburzona jest reakcja polegająca na zwiększonym wytwarzaniu melanokortyny w odpowiedzi na ekspozycje na słońce i tym samym bardziej dotkliwe w ich przypadku jest uszkodzenie DNA indukowane promieniami UV, ryzyko zachorowania na czerniaka jest wyższe.

Ekspozycja na promienie słoneczne

Samo odziedziczenie mutacji genów *CDKN2A* i *CDK4* nie powoduje wśród nosicieli 100-procentowego ryzyka zachorowania na czerniaka. Oczywiście jest, że aby doszło do rozwoju nowotworu, musi dojść do licznych zaburzeń genetycznych. Uszkodzenie pod wpływem promieni UV jest najlepiej opisanym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka zachorowania na czerniaka oraz raki skóry. Wiadomo, że dające początek rozwojowi czerniaka, nabyte bądź somatyczne zmiany genetyczne powstają w konsekwencji uszkodzeń DNA spowodowanych działaniem promieni UV.

Dane epidemiologiczne pokazują najściślejszy związek pomiędzy zwiększonym ryzykiem zachorowania na czerniaka a (różnie w zależności od badań) kumulacyjną ekspozycją na słońce, poważnymi słonecznymi oparzeniami skóry oraz ekspozycją na słońce w dzieciństwie. Niezgodność wyników różnych badań epidemiologicznych wynika prawdopodobnie z metodologicznych różnic w zbieraniu informacji o historii ekspozycji na promienie słoneczne lub zróżnicowanej zależności między efektami ekspozycji na słońce i ryzykiem zachorowania wśród odmiennych genetycznie badanych populacji (możliwe jest znaczenie obu wymienionych czynników). Wyjaśniono, że szczyt zachorowań na czerniaka występującego na skórze sporadycznie narażonej na ekspozycje na światło słoneczne (jak np. skóra tułowia) występuje wśród chorych w młodym wieku i wraz z wiekiem spada. Z drugiej strony wśród chorych w starszym wieku dominuje czerniak powstający w skórze poddanej przewlekłemu narażeniu na promienie UV (np. na twarzy, szyi, kończynach górnych). Wraz z rosnącą popularnością solariów

dowodzono, że u osób korzystających z nich ryzyko zachorowania na czerniaka w porównaniu z ludźmi opalającymi się w sposób naturalny jest większe. Trwa dyskusja dotycząca związku przyczynowego pomiędzy opaleniem się lub korzystaniem z solariów i rozwojem czerniaka. Nie ma zgodności, która ze składowych promieniowania UV (UVA lub UVB) jest najbardziej odpowiedzialna za uszkodzenie genów. Wyniki badań laboratoryjnych skłaniają do uznania obu rodzajów promieniowania UV za równie szkodliwe. Sugeruje to, że działania prewencyjne powinny prowadzić do ochrony przed szkodliwym działaniem całego spektrum światła słonecznego.

Zapobieganie

Pierwotna profilaktyka czerniaka nie jest jeszcze zbyt skuteczna, o czym świadczy stale rosnący odsetek nowych zachorowań. Jedynym dobrze udowodnionym sposobem protekcji jest zminimalizowanie ekspozycji na światło słoneczne. Dobrą ochronę stanowi też noszenie odzieży osłaniającej przed promieniami UV. Nie ma zgodności pod względem oceny skuteczności kremów z filtrami w ochronie przed zachorowaniem na czerniaka, ale udowodniono ich wartość w ochronie przed rakami skóry. Ochrona przed działaniem UVA jest od dawna stosowana w kremach ochronnych, od niedawna też standardem jest dodatkowa ochrona przed UVB. Możliwe, że wraz z rosnącą popularnością filtrów przeciwsłonecznych ich efekty ochronne w ciągu nadchodzących dekad będą coraz bardziej wartościowe.

Immunosupresja

Bezsprzeczna jest zależność między zaburzeniami odporności i częstością występowania raka kolczystokomórkowego skóry. Zwiększone ryzyko dotyczy zarówno chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności i osób po przeszczepieniu narządów, które stale przyjmują leki immunosupresyjne. Gorzej ustalone jest ryzyko zachorowania na czerniaka wśród chorych z obniżoną odpornością, chociaż istnieją dowody na to, że osoby wcześniej leczone z powodu czerniaka mają większe ryzyko nawrotu choroby w przypadku obniżenia odporności organizmu.

Znamiona

Zarówno osoby z dużą liczbą łagodnych znamion barwnikowych (małych, o regularnym kształcie i o jednolitym rozkładzie barwnika), jak i te ze stosunkowo niewielką liczbą znamion dysplastycznych (dużych o nieregularnym kształcie i kolorze) mają zwiększone ryzyko zachorowania na czerniaka. Osoby z obu z tych grup mają 5-krotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania w stosunku do osób z pojedynczymi łagodnymi znamionami barwnikowymi lub bez znamion dysplastycznych. Ważne jest jednak, aby pamiętać, że