

# Czerniak dziecięcy: przegląd piśmiennictwa

Omie Mills, MD, Jane L. Messina, MD

W Stanach Zjednoczonych w ostatnich dziesięcioleciach wzrosła częstość występowania czerniaka wśród dzieci. Konieczne są dalsze badania mające na celu poprawę wczesnej diagnostyki, ustalenie zasad wykonywania biopsji, udoskonalenie metod leczenia oraz poprawę rokownia.

## WSTĘP

Czerniak złośliwy jest nowotworem skóry rzadko występującym u dzieci. Częstość jego występowania wzrosła jednak w ostatnich latach.

## METODY

Dokonano przeglądu piśmiennictwa w celu ustalenia aktualnych cech klinicznych i patologicznych czerniaka dziecięcego, ze szczególnym zwróceniem uwagi na różnice między zmianami występującymi u dorosłych i u dzieci.

## WYNIKI

Wyodrębniono charakterystyczne cechy choroby, w tym częstość oraz rodzaj zaburzeń genetycznych, czynniki predysponujące do jej wystąpienia, objawy kliniczne, etapy, cechy prognostyczne oraz częstość zajęcia węzła wartowniczego.

## PODSUMOWANIE

Mimo różnic między czerniakiem występującym u dzieci i u dorosłych, w obu populacjach częstość przeżycia jest zbliżona i ciągle się poprawia. Dalsze badania pozwolą na określenie przyczyn rozwoju nowotworu zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Ich celem jest przede wszystkim poprawa wczesnego wykrywania choroby i czasu przeżycia chorych.

## Epidemiologia

Mianem dziecięcego określa się czerniaka występującego u chorych w wieku od okresu płodowego do 21 r.ż. Górna granica wieku różni się jednak w zakresie od 13 do 21 r.ż. w zależności od publikacji.<sup>1</sup> Czerniak dziecięcy może zostać podzielony na kilka podtypów, w tym: wrodzony (od okresu płodowego do narodzin), niemowlęcy lub dziecięcy (od narodzin do 1 r.ż.), występujący w dzieciństwie (od 1 r.ż. do okresu pokwitania) oraz młodzieńczy (od okresu pokwitania do 21 r.ż.). W każdym z podtypów stwierdza się częstsze występowanie jednego lub więcej prekursorów czerniaka, różniących się zdecydowanie w zależności od grupy wiekowej. Czerniak dziecięcy stanowi 1-4% wszystkich przypadków czerniaka w populacji ogólnej oraz 1-3% nowotworów w tej grupie wiekowej.<sup>2</sup> Odkąd bazy danych dokładniej odnotowują przypadki tego rzadkiego nowotworu, częściej również obserwuje się jego występowanie wśród dzieci.<sup>2</sup> W latach 1973-2003 częstość występowania czerniaka dziecięcego wzrastała o 2,9% rocznie (95% przedział ufności [PU], 2,1-3,6) oraz o 46% w zależności od wieku (95% PU, 40-52).<sup>1,3,4</sup> Zgodnie z danymi przedstawionymi przez US Surveillance, Epidemiology and End Results Program, co roku rozpoznaje się przynajmniej 300-420 nowych przypadków czerniaka.<sup>5,6</sup> Lewis podaje, że w latach 1968-2004 w Stanach Zjednoczonych przyczyną średnio 18 zgonów rocznie był czerniak występujący u dzieci do 20 roku życia. Dane National

University of South Florida  
College of Medicine,  
Department of Pathology  
and Cell Biology

H. Lee Moffitt Cancer  
Center and Research  
Institute, Tampa, Florida

Praca zgłoszona  
19 lutego 2009,  
zaakceptowana  
30 marca 2009

Adres do korespondencji:  
Jane L. Messina, MD,  
Department of Pathology  
and Cell Biology,  
University of South Florida  
College of Medicine,  
12901 Bruce B. Downs  
Boulevard, MDC 11,  
Tampa, FL 33612,  
Stany Zjednoczone;  
e-mail: jane.messina@  
moffitt.org

Cancer Control  
2009;16(3):225-233

Dermatologia po Dyplomie  
2010;1(4):53-63

Cancer Database wskazują, że częstość występowania czerniaka u dziewcząt jest nieznacznie większa (55%) niż u chłopców, chociaż chłopcy przeważają w nieco młodszej grupie wiekowej (1-4 r.ż.).<sup>8</sup> W badaniu przeprowadzonym wśród 3158 chorych na czerniaka, w wieku 1-19 lat, 3,8% była w wieku 1-4 lata, 5,7% 5-9 lat, 17,5% miała 10-14 lat, a 73,2% miało 15-19 lat.<sup>8</sup>

## Patogeneza i mechanizmy genetyczne

Czerniak pierwotny powstaje albo bezpośrednio w wyniku transformacji melanocytów, albo na skutek zmian zachodzących w wykwitach prekursorowych. Dzieje się tak zarówno u chorych obciążonych genetycznie, jak i bez takiego obciążenia. Do dziś nie jest to do końca wyjaśnione, ale rozwój czerniaka stanowi najprawdopodobniej przykład wieloetapowego procesu, na który składają się sekwencyjne zmiany genetyczne, w tym aktywacja onkogenów, inaktywacja genów supresorowych oraz naprawa uszkodzonego DNA.<sup>9</sup> Najlepiej scharakteryzowane mutacje genetyczne zostały omówione poniżej, a dotyczą one czerniaka występującego u dorosłych, choć wydaje się, że odgrywają istotną rolę również u dzieci. Te mutacje obejmują gen *CDKN2A*/retinoblastoma (Rb), szlak p53, receptor dla melanokortyny 1 oraz szlak RAS/RAF/MAP.

Po raz pierwszy wrodzony czerniak został opisany przez Clarka i wsp.<sup>10</sup> oraz Lynch'a i wsp.,<sup>11</sup> którzy niezależnie przedstawili krewnych, u których nowotwór i atypowe znamiona występowały rodzinnie. Sekwencyjne badania genetyczne wykazały obecność sprzężenia z markerami na chromosomie 9p21, gdzie zarodkowe mutacje genu *CDKN2A* dotyczą 25-50% chorych na czerniaka występującego rodzinnie. W obrębie locus *CDKN2A* kodowane są dwa białka: p16/INK4a oraz p14/ARF (alternatywna ramka odczytu). Są one supresorami nowotworów zaangażowanymi w zasadnicze ścieżki regulacji wzrostu i apoptozy przy udziale odpowiednio Rb oraz p53.<sup>12</sup> Osoby, u których występują opisane mutacje, są narażone na wystąpienie czerniaka wcześniej, ale nie w dzieciństwie, niż osoby bez mutacji. Mutacje dotyczące *CDKN2A* w przypadku czerniaka rzadziej opisuje się u dzieci (1,6%) niż u dorosłych (10%).<sup>5</sup>

Rzadziej stwierdza się mutacje dotyczące cyklinozależnej kinazy proteinowej 4 (Cdk4), której locus genetyczny oddziałuje z *CDKN2A*. Cdk4 jest hamowana przez p16/INK4A, ale w przypadku mutacji staje się oporna na działanie p16 i dlatego działa jako autosomalny dominujący onkogen. Fenotyp osób, u których występuje mutacja, jest taki sam, jak osób z zarodkową mutacją p16.<sup>12</sup>

Kolejnym locus, związanym ze skłonnością do rozwoju czerniaka, jak również z jasnym kolorem skóry, rudymi włosami i piegami, jest receptor dla melanokortyny 1 (MC1R). Ulega on ekspresji na powierzchni melanocytów i jest receptorem dla hormonu stymulującego melano-

nocyty. Przyłączenie hormonu powoduje zmianę z czerwono/żółtej feomelaniny na brązowo/czarną eumelaninę.<sup>13</sup> U osób obciążonych mutacją MC1R ryzyko wystąpienia czerniaka jest 2,2-16 razy większe. Wykazano również, że odmiany MC1R są związane z większą penetracją *CDKN2A*.<sup>12</sup> Box i wsp.<sup>14</sup> badali 15 australijskich krewnych obciążonych mutacją *CDKN2A* i oceniali ich pod względem genotypu MC1R. W przypadku osób z mutacją *CDKN2A*, ale bez mutacji wariantu MC1R, penetracja wynosiła 50%. Jeśli jednak występował również wariant allelu MC1R, penetracja wzrosła do 84% z jednoczesnym obniżeniem średniego wieku wystąpienia czerniaka z 58,1 do 37,8 lat ( $p=0,01$ ).<sup>14</sup>

Składnikiem drogi sygnałowej kinazy RAS/RAF/MAP jest gen BRAF. Jego mutacje stwierdzono zarówno w przypadku znamion, jak i czerniaka występującego na skórze ekspozowanej na słońce. W ostatnim czasie obserwowano interesujący związek między wariantami MC1R i czerniakami z mutacją BRAF, pozostający w zgodzie z wieloetapowym modelem melanogenezy. W przypadku czerniaków, zwłaszcza u chorych z wariantem allelu MC1R, znacznie bardziej prawdopodobne jest występowanie mutacji BRAF niezależnie od tego czy czerniak jest obecny na skórze uszkodzonej przez słońce, czy nieuszkodzonej.<sup>16</sup>

W niedawnym badaniu Uribe i wsp.<sup>9</sup> opisali wyniki dotyczące patogeny czerniaka u dzieci. Porównano utratę heterozygotyczności (loss of heterozygosity, LOH) w DNA guza u dzieci i dorosłych. Ponadto, autorzy ocenili niestabilność mikrosatelitarną w celu wykazania utraty alleli w guzach w porównaniu ze zdrową tkanką. W przypadku czerniaków u dzieci stwierdzono niestabilność mikrosatelitarną (microsatellite instability, MSI) oraz LOH większego stopnia w porównaniu z czerniakiem występującym u dorosłych. Te różnice nie były jednak istotne statystycznie. W przypadku czerniaka dziecięcego stwierdzono częstsze występowanie utraty alleli w obrębie chromosomu 11q23, co związane jest z jego wczesnym początkiem. Częstsze występowanie MSI w przypadku czerniaków u dzieci może zwiększać częstość spontanicznych mutacji onkogenów i genów supresorowych, prowadząc do rozwoju guza. Częstsze występowanie LOH w loci genów *TP53*, *RB1* i *BRCA1* zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych na czerniaka może być wynikiem inaktywacji tych genów i tym samym odgrywać rolę w patogeny czerniaka.

## Czynniki ryzyka i warunki predysponujące

Podczas gdy zmiany genetyczne stanowią obecnie przedmiot badań, istnieje wiele, dobrze udokumentowanych, czynników ryzyka rozwoju czerniaka. Wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia czerniaka wymienia

się: wcześniejsze występowanie tego nowotworu w rodzinie, kilkukrotne oparzenia słoneczne (>3 przed 20 r.ż.), nasilone piegi w obrębie skóry górnej części pleców, jasny kolor włosów, immunosupresję oraz dużą liczbę znamion.<sup>17</sup>

Livestro i wsp.<sup>18</sup> wykazali, że wywiad rodzinny ma większe znaczenie u młodych pacjentów, ale te różnice nie są istotne statystycznie: u 25,6% dzieci chorych na czerniaka wywiad rodzinny był dodatni, w porównaniu z 17,3% dorosłych.

Dobrze udokumentowana jest rola ekspozycji na słońce. Wśród czynników ryzyka związanych ze słońcem wymienia się: częste oparzenia słoneczne, zwłaszcza w dzieciństwie, oraz kumulacyjną dawkę promieniowania ultrafioletowego. W porównaniu z ogółem populacji chorzy na xeroderma pigmentosum, chorobę dziedziczną autosomalnie recesywnie, wywołaną genetycznym defektem naprawy DNA uszkodzonego na skutek ekspozycji na promieniowanie UV, są 2000 razy bardziej narażeni na rozwój czerniaka.<sup>17</sup> Chorobę rozpoznaje się w pierwszym lub drugim roku życia a charakteryzuje ją duża nadwrażliwość na światło słoneczne oraz liczne piegi.

Inne czynniki predysponujące do rozwoju czerniaka to: immunosupresja oraz występowanie nowotworu w przeszłości.<sup>1,5,19-21</sup> Immunosupresja wtórna do zaburzeń hematologicznych, infekcji oraz chorób nabytych (przeszczep szpiku lub narządu) zwiększa ryzyko wystąpienia czerniaka u dzieci 3-6 razy.<sup>2</sup> Liczba czerniaków u dzieci związanych z tymi czynnikami wskazuje, że predyspozycje genetyczne warunkują przypadki czerniaka wśród dzieci.

#### **ZNACZENIE ZNAMION MELANOCYTOWYCH**

Być może najwyraźniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka dziecięcego jest obecność znamion melanocytowych. Livestro i wsp.<sup>18</sup> wykazali, że u młodych chorych na czerniaka częściej stwierdza się histologicznie rozpoznawalne znamiona melanocytowe niż w przypadku dorosłych.

#### **Wrodzone znamiona melanocytowe**

Dane z piśmiennictwa wskazują, że w przypadku 324 chorych na czerniaka dziecięcego, u 11% nowotwór rozwinął się w obrębie znamienia wrodzonego, a w przypadku 6% w obrębie znamienia nabytego.<sup>5</sup> W innym badaniu wykazano obecność dużych znamion melanocytowych w przypadku 33% czerniaków występujących przed okresem pokwitania, co stanowi znaczącą różnicę w porównaniu z dorosłymi.<sup>22</sup>

Wrodzone znamiona melanocytowe (congenital melanocytic nevi, CMN) występują u co najmniej 1 na 20 000 noworodków, a ryzyko rozwoju czerniaka wzrasta wraz z ich wielkością.<sup>23</sup> W przypadku zmian małych

(<1,5 cm) oraz średniej wielkości (1,5-19,9 cm) ryzyko wystąpienia czerniaka w ciągu całego życia wynosi 2-5%. Natomiast w przypadku znamion dużych (>20 cm) określanymi, jako olbrzymie (giant congenital melanocytic nevi, GCMN), możliwość rozwoju czerniaka wynosi 4,5-10%.<sup>24,25</sup> Również lokalizacja komórkowa oraz wiek, w którym dochodzi do wystąpienia czerniaka, w przypadku prekursorowych znamion wrodzonych, zależą od ich wielkości. Zwłaszcza czerniaki wywodzące się z małych i średnich CMN zaczynają rozwijać się tuż przed lub w okresie dojrzewania i kontynuują swój wzrost także w późniejszym okresie życia. W tych znamionach czerniak rozwija się w miejscu złącza skórno-naskórkowego, jako nowotwór *in situ*. Odnosząc się do względnej częstości występowania CMN, trudno ustalić ile znamion ulegnie transformacji do czerniaka.<sup>24</sup> Z kolei w przypadku GCMN transformacja złośliwa jest częsta i 50-70% tych zmian przekształci się w czerniaka przed osiągnięciem przez chorego 10 r.ż. Z reguły do transformacji dochodzi częściej w obrębie głębokiej części znamienia, zlokalizowanej w skórze właściwej, niż w miejscu połączenia skórno-naskórkowego.<sup>25,26</sup>

Ze względu na bliski związek między znamionami wrodzonymi a czerniakiem dziecięcym, konieczne jest krótkie omówienie postępowania w przypadku znamion. Chociaż optymalne postępowanie w przypadku znamion wrodzonych jest kontrowersyjne, ogólnie akceptuje się ich całkowite wycięcie we wczesnym dzieciństwie, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju czerniaka. Problem polega na tym, że trudno tego dokonać w przypadku znamion o wysokim ryzyku transformacji, a z kolei usuwanie we wczesnym dzieciństwie częściej występujących, mniejszych znamion oraz zmian obciążonych niewielkim ryzykiem wiąże się z psychologicznym urazem, jaki można wywołać u pacjenta oraz konsekwencjami kosmetycznymi. Często wycięcie większego znamienia jest dokonywane przez serię wycięć z zastosowaniem ekspanderów skórnych.<sup>27</sup> Inną możliwością jest częste monitorowanie zmian przez lekarza, ich obserwacja i ewentualne wycięcie w momencie, gdy znamię zacznie się zmieniać.<sup>2</sup>

#### **Znamiona dysplastyczne**

Znamiona dysplastyczne są markerami zwiększonego klinicznego ryzyka rozwoju czerniaka. Zespół znamion dysplastycznych (rodzinny zespół znamię-czerniak) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, w przebiegu której u chorego dochodzi do rozwoju setek znamion dysplastycznych. Jest on związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka zarówno w obrębie znamienia, jak i skóry niezmienionej. Na kryteria diagnostyczne zespołu składają się: liczne znamiona dysplastyczne oraz czerniak rozpoznany u dwóch członków rodziny.<sup>28</sup> W Stanach Zjednoczonych u 5-10% populacji występują znamiona dysplastyczne. W jednym z badań

kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonym wśród 716 chorych na czerniaka wykazano, że obecność jednego klinicznie dysplastycznego znamienia zwiększa ryzyko czerniaka dwukrotnie, w przypadku 10 lub więcej znamion ryzyko wzrasta 12-krotnie.<sup>29</sup> W innym badaniu, przeprowadzonym wśród 844 pacjentów z 33 rodzin, w których jedna lub dwie osoby chorowały na czerniaka inwazyjnego, podczas obserwacji trwającej 2-25 lat, stwierdzono 86 nowych przypadków tego nowotworu u 37 chorych.<sup>30</sup> U 51 pacjentów występowało znamię będące prekursorem czerniaka. Wśród nich 32 znamiona były dysplastyczne.<sup>5</sup> Ci sami badacze stwierdzili, że u 37% dzieci z rodzin skłonnych do rozwoju czerniaka występowało znamię dysplastyczne. Ponadto, jedynie w przypadku dzieci ze znamionami dysplastycznymi doszło do rozwoju czerniaka dziecięcego. Rozpoznanie nowotworu ustalono u nich we wcześniejszym niż przeciętnie wieku: u 9% czerniak rozwinął się przed 20 r.ż. To badanie wykazało również stopniowe obniżanie się wieku pacjentów, w którym doszło do rozwoju czerniaka, z 50 r.ż. w pierwszym pokoleniu, do 12 r.ż. w czwartym.

#### Znamiona zwykłe

Rola znamion zwykłych (niedysplastycznych) w patogenezie czerniaka dziecięcego pozostaje kontrowersyjna. W licznych badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w różnych grupach wiekowych wykazano, że całkowita liczba znamion melanocytowych jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka.<sup>31</sup> Analizując różne rodzaje znamion wykazano, że liczba znamion zwykłych jest najsilniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka, zaś kolejnymi są: liczba znamion atypowych oraz plam soczewicowatych słonecznych, określanymi również jako starcze lub wątrobowe.<sup>32</sup> Prawdopodobnie częstość występowania znamion zwykłych wzrasta gwałtownie w wieku dziecięcym, co jest związane z ekspozycją na słońce i zostało potwierdzone obserwacjami.<sup>31</sup> Liczba znamion jest również bezpośrednio związana z fenotypem pacjenta. W jednym z badań potwierdzono, że zarówno liczba, jak i gęstość znamion wzrastają liniowo między 6 a 12 r.ż.<sup>33</sup> Zachodzi to szybciej u chłopców niż u dziewcząt oraz u dzieci rodziców z niebieskimi, piwnymi lub zielonymi oczami w porównaniu z dziećmi rodziców o oczach brązowych, jak również w przypadku blondynów niż osób z ciemnymi włosami.

Nie ma danych potwierdzających częstsze występowanie znamienia zwykłego (tzw. znamię nieswoiste) u chorych na czerniaka dziecięcego. W przeprowadzonym badaniu metodą analizy porównawczej przypadków kojarzonych, mającym na celu porównanie biologii czerniaka występującego u dzieci i u dorosłych, oceniano czerniaka pod względem grubości guza i wieku chorego w chwili ustalenia rozpoznania.<sup>2</sup> Wykazano, że w przy-

padku zmian prekursorowych liczba znamion nieswoistych była zbliżona u dorosłych i u dzieci (20 vs 26%).

### Obraz kliniczny czerniaka dziecięcego

Z wielu powodów diagnostyka czerniaka dziecięcego jest wyzwaniem. Większość czerniaków występujących u dzieci rozwija się *de novo*.<sup>2,34</sup> Część lekarzy rzadko podejrzewa czerniaka, co wiąże się z niezajomością czynników ryzyka oraz czynników predysponujących młodych pacjentów do rozwoju choroby. Objawy kliniczne czerniaka dziecięcego mogą być bardzo nieswoiste. Zmiany mogą przypominać znamię łagodne lub dysplastyczne, naczylniaka, znamię Spitz, ziarniniaka ropotwórczego lub brodawkę wirusową.<sup>35</sup> W początkowym etapie czerniaka dziecięcego w przypadku 125 chorych zmiany skórne były opisywane jako: powiększenie rozmiarów znamienia, krwawienie, zmiana zabarwienia, świąd, wyczuwalne powiększenie węzłów chłonnych oraz wyczuwalne twory podskórne.<sup>36</sup> W porównaniu z dorosłymi, u dzieci zdecydowana większość znamion jest bezbarwnikowa (50%) i ma budowę guzkową (30%). Ponadto, czerniak dziecięcy charakteryzuje się większą medianą grubością (3,5 mm).<sup>37</sup> Wiąże się to z oporem lekarzy przed wykonaniem biopsji skóry u dzieci co jest przyczyną opóźnienia w ustaleniu ostatecznego rozpoznania i często niewłaściwego pobrania materiału do badania a tym samym trudności w ocenie patologicznej. Dzieci pochodzenia nieeuropejskiego,<sup>8</sup> zwłaszcza przed 10 r.ż., stanowią nieproporcjonalnie dużą grupę chorych na czerniaka dziecięcego.

Downard i wsp.<sup>2</sup> podkreślają, że początkowe badanie przedmiotowe pacjenta ze zmianami skórnymi powinno obejmować sumienną ocenę całej powierzchni skóry, ze zwróceniem szczególnej uwagi na dodatkowe, podejrzane zmiany. Należy dokładnie ocenić błony śluzowe, palce oraz przestrzenie międzypalcowe. W przypadku kontroli zmian w czasie pomocne jest wykonanie fotografii. Tradycyjne kryteria ABCD (asymetria, nieregularność brzegów, kolor, średnica >6 mm), służące do oceny czerniaka, są pomocne w przypadku zmian podejrzanych, jeśli planuje się pobranie wycinka do badania. W przypadku dzieci nie zawsze mogą być jednak zastosowane w sposób uniwersalny, jak ma to miejsce u dorosłych.<sup>2,38</sup>

### Klasyfikacja histopatologiczna

Czerniak dziecięcy może rozwijać się w warunkach wyjątkowych dla młodych i w związku z tym jego klasyfikacja oparta jest na sposobie powstawania (tab. 1) oraz tradycyjnie na cechach histopatologicznych.<sup>2,39</sup> Czerniak przezłożyskowy (transplacental melanoma) występuje niezwykle rzadko. W jednym z aktualnych opracowań obejmujących lata 1918-2002 stwierdzono jedy-

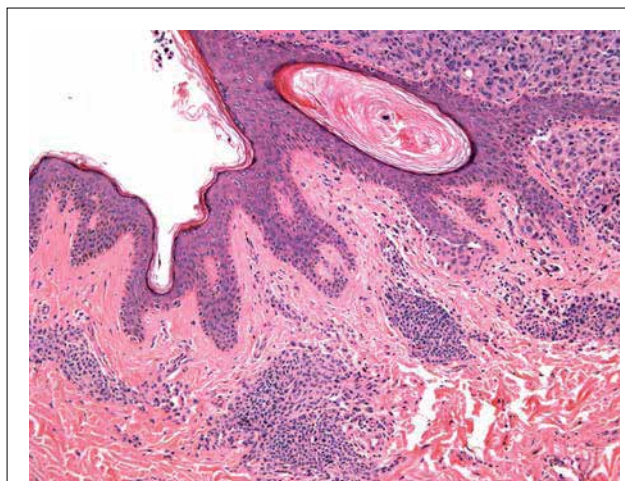
**Tabela 1. Klasyfikacja czerniaka dziecięcego oparta na sposobie wystąpienia**

- |   |
|---|
| 1. Czerniak przezłożyskowy, przenoszony z matki na płód rozwijający się w macicy  |
| 2. Transformacja z olbrzymiego wrodzonego znamienia melanocytowego  |
| 3. Współistnienie dodatkowych, wrodzonych czynników predysponujących, takich jak: xeroderma pigmentosum, zespół znamion dysplastycznych oraz albinizm |
| 4. Rozwój w obrębie zdrowej skóry.  |
| 5. Rozwój w obrębie wcześniej istniejącego znamienia  |

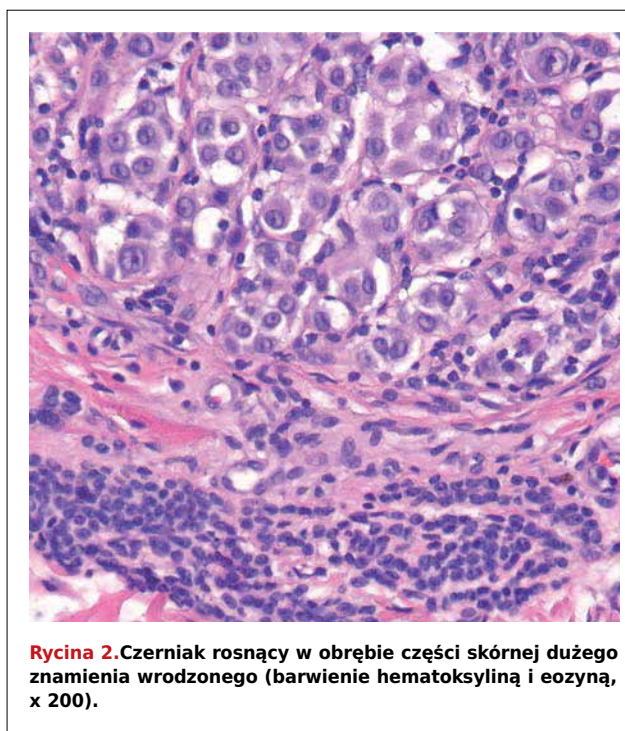
nie 27 przypadków czerniaków zajmujących łożysko lub płód.<sup>40</sup> W 24 przypadkach dokonano mikroskopowej oceny łożyska i za każdym razem potwierdzono jego zajęcie. W sześciu przypadkach (na 27) stwierdzono przerzuty do płodu. Osiem (29%) noworodków zmarło, troje z powodu niedojrzałości, a pięcioro z powodu czerniaka rozsianego. W czasie 14,2 miesiąca obserwacji u 16 pacjentów nie stwierdzono cech czerniaka, a u dwóch z objawami przerzutów czerniaka (w jednym przypadku melanoza skóry, w drugim udokumentowane przerzuty nowotworu do płuc) stwierdzono regresję.

Z wyjątkiem czerniaka wywodzącego się ze znamienia wrodzonego, czerniaki rozwijające się *de novo* u dzieci są histologicznie identyczne z czerniakami u dorosłych. Szczególnie czerniak wywodzący się z małego znamienia wrodzonego typowo rozwija się na granicy połączenia skórno-naskórkowego (ryc. 1), natomiast czerniak rozwijający się z dużego znamienia wrodzonego rozwija się w obrębie skóry właściwej (ryc. 2). Spośród czterech typów histologicznych, najczęściej występującym rodzajem czerniaka zarówno u dorosłych, jak i dzieci, jest czerniak szerzący się powierzchownie.<sup>2</sup> Wydaje się, że u młodych pacjentów częściej występuje czerniak o minimalnym stopniu odchylenia (minimal deviation melanoma, guz melanocytowy z cechami histologicznymi pośrednimi między znamieniem łagodnym a czerniakiem złośliwym, o łagodnym przebiegu klinicznym) oraz czerniak guzkowy. Zasadniczo, w przypadku czerniaków dziecięcych nie stwierdza się czerniaka wywodzącego się z plamy soczewicowatej, co sugeruje mniejsze znaczenie ekspozycji na słońce w rozwoju nowotworu u osób młodych.<sup>18</sup>

Podstawowe znaczenie ma ocena wycinka skóry przez doświadczonego dermatopatologa. Wśród cech pozwalających na rozróżnienie guza złośliwego od zmiany łagodnej należy wymienić: obecność stopniowej strefy przejściowej w obręb prawidłowego naskórka na bocznym brzegu proliferacji melanocytowej, w przeciwieństwie do ostro zaznaczonej proliferacji melanocytowej w obrę-



**Rycina 1. Czerniak rosnący na granicy złącza skórno-naskórkowego w obrębie małego znamienia wrodzonego (barwienie hematoksyliną i eozyną, x 200).**



**Rycina 2. Czerniak rosnący w obrębie części skórnej dużego znamienia wrodzonego (barwienie hematoksyliną i eozyną, x 200).**

bie naskórkowego bocznego brzegu, znacznego stopnia melanocytowa hiperplazja zarówno w utkaniu soczewicowatym, jak i gniazdowym, szerzenie się „pagetoidalne” pojedynczych i zgrupowanych melanocytów przez naskórek, zniszczenie komórek naskórka przez komórki proliferujące, co prowadzi do powstania nadżerek i owrzodzeń w obrębie naskórka, asymetryczna architektura zmiany w obrębie skóry właściwej wtórnie do

**Tabela 2. Diagnostyka różnicowa czerniaka dziecięcego**

	Melanocyty	Kształt/granice	Tło	Cechy charakterystyczne
Znamię Spitz	Gniazda komórek wrzecionowatych o układzie pionowym, komórki nabłonkowe wokół rozproszone	Kopulasty lub klinowaty kształt, symetryczne, dobrze odgraniczone	Ciałka Kamino w obrębie złącza skórno-naskórkowego, jednolitość komórkowa	Dojrzewanie komórek schodzących w dół, w obręb skóry właściwej, duże nieregularne jądro z wyraźnymi jąderkami, figury mitotyczne, szerzenie się „pagetoidalne”
Znamię błękitne: dendrytyczne	Wrzecionowate komórki dendrytyczne zajmujące skórę właściwą	Kopulasty kształt, dobrze odgraniczone	Melanofagi z obecnością barwnika melaniny	Brak atypowych komórek, martwica lub aktywność mitotyczna
Znamię błękitne: komórkowe i stwardniałe	Komórki dendrytyczne i owalne melanocyty o jednolitym kształcie	Zrazikowe, odgraniczone w dolnej części ze wzrostem okołogruzołowym, szerzy się w obrębie skóry właściwej, niekiedy w obrębie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niekiedy stwardnienie skóry właściwej	W przypadku dużych znamion może wystąpić encystyfikacja i naśladowanie martwicy, tempo podziałów mitotycznych <2/mm <sup>2</sup>
Znamię wrodzone z proliferującymi guzkami	Szerzące się masy komórek monomorficznych	Komórki w obrębie guzków z otaczającymi melanocytami znamienia	Duże znamię wrodzone	Bez martwicy i aktywności łączącej, stopniowa regresja w czasie, mitozy do 10/mm <sup>2</sup>

ognisk mas komórkowych szerzących się w jej obrębie oraz różnorodna zapalna regresja. Cechami pozwalającymi odróżnić czerniaka od reaktywnych zmian znamienia łagodnego są: atypia anaplastyczna melanocytów z pleomorfizmem komórkowym oraz dziwacznymi figurami podziału. Inne cechy, które również stwierdza się w przypadku zmian złośliwych, to: brak dojrzewania komórek u podstawy zmiany, asymetryczny stan zapalny (zwykle limfocytowy) z obecnością melanofagów, włóknienie skóry właściwej oraz teleangiektazje.<sup>41</sup>

## Rozpoznanie różnicowe

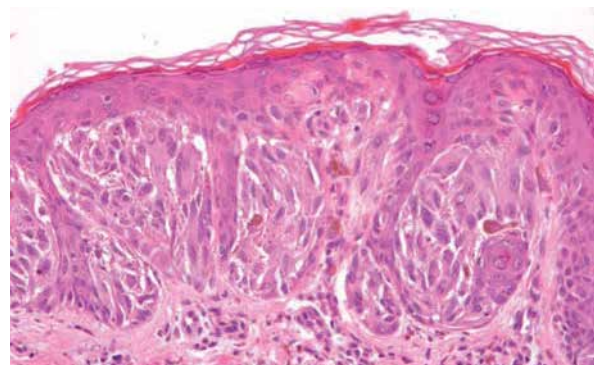
Rozpoznanie różnicowe czerniaka obejmuje: znamię Spitz, komórkowe i stwardniałe znamię błękitne oraz znamię wrodzone z obecnością proliferujących guzków (tab. 2). Znamiona Spitz są istotne z historycznego punktu widzenia, ponieważ u dzieci i młodzieży były uważane za czerniaka o lepszym rokowaniu niż w przypadku dorosłych. Dopiero określenie różnic histopatologicznych pozwoliło na rozróżnienie zmiany łagodnej i czerniaka.<sup>42</sup> Znamię Spitz, określane również jako wrzecionowate lub z komórek nabłonkowatych oraz jako łagodny czerniak młodzieńczy, występuje typowo u dzieci i młodzieży. Znamiona Spitz są uważane za łagodne rozrosty melanocytowe. Klasyczne znamię Spitz ma kształt kopulasty

z charakterystycznym gwałtownym osłabieniem połączeń gniazd komórkowych w obrębie bocznych jego brzegów. Składa się ono z różnej ilości wrzecionowatych oraz nabłonkowatych melanocytów. Komórki wrzecionowate są z reguły ułożone w pionowo zorientowane gniazda, podczas gdy komórki nabłonkowe są rozproszone pojedynczo w obrębie zmiany. Wykwity mogą mieć kształt klinowaty, a komórki znamienia dojrzewając stają się mniejsze i zstępują w głąb skóry. Jądro melanocyta może być duże, o nieregularnym kształcie i zawierać duże ilości kwasochłonnych jąderek. Cechami przypominającymi czerniaka są także podziały mitotyczne oraz „pagetoidalne” szerzenie się melanocytów. Unikalną cechą histopatologiczną są depozyty kwasochłonnych kulistych tworów zawierających materiał hialinopodobny w okolicy złącza skórno-naskórkowego (ciałka Kamino). Większość komórek wygląda jednakowo, co stanowi podstawę rozpoznania zmiany o charakterze łagodnym i pozwala na rozróżnienie znamienia Spitz od czerniaka (ryc. 3).<sup>43</sup> Zdarza się także, że czerniak naśladuje znamię Spitz. Określa się go wówczas mianem „Spitzoid melanoma” lub czerniaka z cechami znamienia Spitz. W tego typu zmianach proliferacja melanocytów, mimo że zbliżona do występującej w przypadku znamienia, ma zasadnicze cechy czerniaka, a same znamiona są szerokie, o słabo zaznaczonych granicach i asymetryczne. Cechy czerniaka

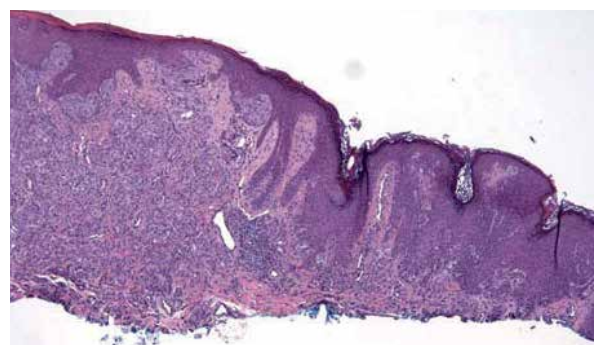
ka przypominającego znamię Spitz to nadmierny, „pageoidalny” wzrost, wysokiego stopnia atypia jądrowa, intensywne podziały mitotyczne z mitozami w obrębie głębokich warstw skóry właściwej lub też atypowe mitozy, brak dojrzewania komórek lub też dojrzewanie ogniskowe u podstawy zmiany, głęboka penetracja do dolnych warstw skóry właściwej lub do tkanki podskórnej, obecność owrzodzenia, duże rozmiary zmiany. Niektóre nowotwory wykazują cechy wspólne zarówno dla znamienia Spitz, jak i czerniaka z cechami znamienia Spitz. Ta grupa guzów znajdujących się na granicy (tzw. borderline tumors), ma nieokreślony potencjał złośliwy i jest określana jako atypowe znamię Spitz (ryc. 4).<sup>44</sup> W diagnostyce chorych pomocna może być biopsja węzła wartowniczego (omówiono poniżej).

Znamiona błękitne są skórną proliferacją wrzecionowatych melanocytów i mogą występować w trzech postaciach: zwykle (dendrytyczne), komórkowe oraz stwardniałe. Zwykle znamię błękitne jest łagodnym wykwitem o kopulastym kształcie, często spotykanym w obrębie rąk i stóp. Badanie histologiczne ujawnia dobrze odgranieczoną zmianę skórną ze złożami melaniny, obecnością melanofagów w obrębie podłoża złożonego z komórek wrzecionowatych, dendrytycznych oraz delikatnych skórných melanocytów, które mogą zajmować całą skórę i wnikać do podskórnej tkanki tłuszczowej. Zarówno znamię błękitne komórkowe, jak i stwardniałe mogą histologicznie naśladować czerniaka. Nie dzieje się tak w przypadku znamienia błękitnego zwykłego. Błękitne znamiona komórkowe są często głębokie, sięgają podskórnej tkanki tłuszczowej i mają obszary komórkowe, które mogą ulec swego rodzaju degeneracji, przypominającej martwicę (encystyfikacja).<sup>45</sup> Aktywność mitotyczna, jeśli występuje, z reguły jest słaba. O ile komórkowe znamię błękitne może ulec przekształceniu w czerniaka, nie zdarza się to w przypadku znamienia zwykłego czy stwardniałego.<sup>46</sup>

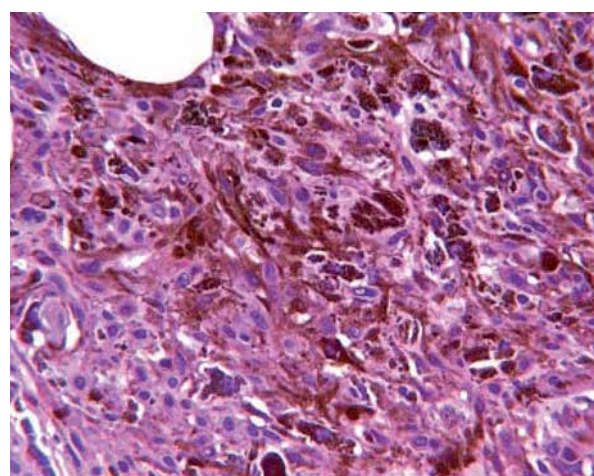
Znamiona wrodzone mogą zarówno zezłośliwieć, jak i podlegać łagodnym zmianom. Proliferyjące guzki są miejscem gwałtownego wzrostu w obrębie skórodowej znamienia wrodzonego, co może wywołać gwałtowną zmianę wielkości oraz owrzodzenie znamienia.<sup>47</sup> Taki wzrost może klinicznie i histologicznie przypominać czerniaka, ale jest łagodny. Zmiany tego typu najczęściej obserwuje się w przypadku olbrzymich znamion wrodzonych, w ich części skórodnej. Histopatologicznie proliferujące guzki charakteryzują się występowaniem szerzających się mas komórodkowych złożonych z monomorficznych melanocytów, często z dużą aktywnością mitotyczną, nawet do 10 mitoz w obrębie aktywnego obszaru (ryc. 5).<sup>48</sup> Ze względu na tę cechę istnieje możliwość, że zmiany tego rodzaju zostaną źle rozpoznane jako czerniak. Cechami przydatnymi w rozpoznawaniu zmian łagodnych są: obecność mieszanych komórodkek na obwodzie guzków



**Rycina 3.** Znamię Spitz bez cech atypii (barwienie hematoksylina i eozyna, x 400).



**Rycina 4.** Brzeg znamienia Spitz zlokalizowanego na kończynie dolnej 5-letniej dziewczynki. Zwraca uwagę słabe odgraniczenie i asymetria (barwienie hematoksylina i eozyna, x 100).



**Rycina 5.** Proliferyjące guzki w obrębie wrodzonego olbrzymiego znamienia melanocytowego) barwienie hematoksylina i eozyna, x 200).

wraz z otaczającym znamieniem, brak martwicy oraz brak aktywności łączącej.<sup>48</sup> Guzki te stopniowo samostnie się zmniejszają, stają się miękkie i całkowicie zanikają. W ostatnim czasie wprowadzono metodę porównawczej hybrydyzacji genomowej do oceny potencjalnej złośliwości proliferujących guzków w obrębie dużego znamienia wrodzonego.<sup>47</sup> Stwierdzenie prawidłowego kariotypu skłoniło autorów do wyciągnięcia wniosku, że zmiana jest najprawdopodobniej łagodna, ponieważ jedynie w 4% czerniaków kariotyp jest prawidłowy.

### Metody diagnostyczne/rola biopsji węzła wartowniczego

Podejrzane zmiany klinicznie, przypominające czerniaka, powinny zostać wycięte z dużą dokładnością. Choć zalecane jest diagnostyczne wycięcie całej zmiany, nie zawsze jest to możliwe w warunkach ambulatoryjnych, ponieważ czasami do przeprowadzenia zabiegu u dziecka potrzebna jest głęboka sedacja, a nawet ogólne znieczulenie.<sup>2</sup> U dzieci diagnozowanych w kierunku czerniaka wykonuje się szerokie wycięcie zmiany z zachowaniem odpowiedniego marginesu zdrowej tkanki, który zależy, podobnie jak u dorosłych, od głębokości guza: w przypadku czerniaka *in situ* zalecany margines wynosi 0,5-1 cm, w przypadku zmian cieńszych niż 1 mm zalecany margines wynosi 1 cm, a dla wszystkich innych zmian 2 cm.<sup>2,49</sup>

U dorosłych chorych na czerniaka standardowo pobiera się węzeł wartowniczy w celu oceny stopnia zaawansowania choroby w regionalnych węzłach chłonnych. Obecnie zaleca się, aby takie postępowanie prowadzić również w przypadku dzieci. Wyniki wielu ostatnich badań konsekwentnie wskazują, że u dzieci częściej dochodzi do zajęcia węzła wartowniczego w porównaniu z dorosłymi. W pięciu niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano zajęcie węzła wartowniczego u 25-60% chorych z medianą grubości guza wynoszącą 1,65-4,17 mm,<sup>50-54</sup> a więc znacznie częściej niż w przypadku dorosłych. Częściowym wyjaśnieniem tego zjawiska może być fakt, że u dzieci w chwili badania całkowita grubość guza była większa. Aby odpowiedzieć na to pytanie przeprowadzono jedno z największych w ostatnim czasie badań, mających na celu porównanie biologii czerniaka u dzieci i u dorosłych, z grupą kontrolną dorosłych dobraną odpowiednio pod względem grubości guza.<sup>18</sup> Wśród chorych poniżej 20 r.ż., którzy zostali poddani ocenie węzłów chłonnych, u 44% stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych w porównaniu z 23,9% u dorosłych. Ten wynik sugeruje, że u młodych chorych częściej dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych w przebiegu czerniaka niż u dorosłych. Ze względu na małą liczebność badanych grup ten wynik nie jest jednak istotny statystycznie.

Wytyczne dotyczące pobrania węzła wartowniczego są takie same dla dzieci, jak i dorosłych. Biopsja powinna być wykonana w przypadku zmiany grubszej niż 1 mm, jeśli występuje owrzodzenie, stopień zaawansowania według Clarka wynosi IV lub V oraz w zmianie mniejszej niż 1 mm stwierdza się aktywność mitotyczną.<sup>5,55</sup> Ogólnie, jeśli w obrębie węzła wartowniczego stwierdza się komórki czerniaka, zalecane jest wycięcie węzłów chłonnych zbierających chłonkę z zajętej okolicy.

Obecnie metody diagnostyczne w przypadku chorych dzieci i dorosłych są takie same. Nie wiadomo jednak czy wycięcie zarówno węzła wartowniczego, jak i węzłów okolicznych wydłuża przeżycie zarówno dzieci, jak i dorosłych.<sup>2</sup>

Często u chorych dzieci w przypadku zmian budzących wątpliwości zaleca się biopsję węzła wartowniczego. Wśród nich najczęściej stwierdza się zmiany przypominające znamię Spitz z atypowymi cechami (tzw. atypowe znamię Spitz). Te zmiany mają niepewny potencjał biologiczny zwłaszcza, jeśli stwierdzi się obecność przerzutów w obrębie węzła wartowniczego. Rozpoznaje się wówczas czerniaka, ponieważ tylko on daje przerzuty do węzłów chłonnych. W ostatnim czasie ukazało się kilka publikacji poświęconych temu zagadnieniu.<sup>56-61</sup> W badaniach u 23 (41%) z 56 chorych ze zmianami melanocytowymi o charakterze znamienia Spitz, z niepewnym potencjałem biologicznym, stwierdzono obecność komórek guza w wartowniczym węzle chłonnym. Nie zawsze jest to jednak zasadą w odniesieniu do zmian atypowych, ponieważ stwierdzono, że również znamiona łagodne mogą zajmować węzły chłonne.<sup>52</sup> Dlatego całkowita limfadenektomia z powodu obecności „przerzutów” znamion atypowych pozostaje kontrowersyjna.

### Terapia adjuwantowa

Ze względu na rzadkie występowanie czerniaka u dzieci, uzyskanie odpowiedniej liczby chorych do badań klinicznych jest trudne. Dla leczenia dzieci opiera się na informacjach uzyskanych na podstawie badań przeprowadzonych w grupie dorosłych. Obecnie interferon  $\alpha$ -2b jest biologicznym lekiem z wyboru. Obserwacje przeprowadzone u dorosłych wykazały, że w przypadku terapii z powodu czerniaka wysokiego ryzyka zastosowanie dużych dawek interferonu przez 4 tygodnie, a następnie kontynuacja terapii małymi dawkami przez kolejnych 48 tygodni zapobiega nawrotom.<sup>62-64</sup>

Niedawne badanie retrospektywne dotyczące zastosowania leczenia adjuwantowego interferonem, prowadzono u 15 chorych na czerniaka dziecięcego w III stadium zaawansowania.<sup>65</sup> Z tej grupy, 9 chorych zakończyło leczenie, a u 2 doszło do nawrotu w trakcie leczenia. U chorych dzieci stwierdzano mniej objawów niepożądanych niż u dorosłych, przede wszystkim neutropenię.



W innym aktualnym badaniu zajmowano się zastosowaniem wysokich dawek interferonu u 6 chorych dzieci z przerzutami stwierdzonymi w biopsji węzła wartowniczego.<sup>51</sup> Pięcioro z 6 badanych dzieci zostało poddanych całkowitemu usunięciu węzłów chłonnych, a następnie kontynuowano leczenie interferonem w wysokich dawkach. Czwooro z badanych dzieci zakończyło leczenie i kontynuowało obserwację. Mediana obserwacji wyniosła 26 miesięcy. W tym czasie nie stwierdzono nawrotu choroby. Jedno dziecko było nadal leczone, a w kilku przypadkach konieczne było dostosowanie dawki leku. Dotyczyło to 2 chorych, u których doszło do supresji szpiku oraz 2, u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych.

Podsumowując, możliwe jest zastosowanie u dzieci interferonu chociaż nadal ustalenia wymaga wpływ leczenia na nawroty oraz przeżycie.

## Rokowanie

Całkowite przeżycie dzieci chorych na czerniaka jest zbliżone do dorosłych. We wcześniej wspomnianym badaniu, porównującym 73 chorych dzieci i 146 chorych dorosłych, dobranych odpowiednio pod względem grubości zmiany, 5-letnie (91,3 i 86,2%) oraz 10-letnie (89,4 i 79,3%) przeżycie w obu grupach było zbliżone, z medianą obserwacji wynoszącą odpowiednio 5,4 oraz 4,6 lat. Wydaje się, że nie ma różnic w zakresie przeżywalności między chorymi dziećmi <13 r.ż. w porównaniu z chorymi w wieku 13-20 lat.<sup>18</sup>

W innym dużym badaniu, z krótszym czasem obserwacji, skupionym na chorych, u których wykryto zmiany w obrębie węzła wartowniczego, stwierdzono różnice zarówno w zakresie nawrotów, jak i czasu przeżycia chorych mimo zdecydowanie częstszego zajęcia węzłów chłonnych u dzieci. Roaten i wsp.<sup>66</sup> stwierdzili obecność przerzutów do węzłów wartowniczych u 8 (40%) spośród 20 chorych w wieku 12-20 lat w porównaniu z 55 (18%) z 307 chorych dorosłych. Mediana czasu obserwacji wyniosła dla obu grup odpowiednio 35 i 17 miesięcy. W przypadku dzieci nie stwierdzono nawrotu u żadnego chorego z wcześniejszym zajęciem węzłów chłonnych. W przypadku 14 (25%) dorosłych doszło do nawrotu, a 5 (9,1%) zmarło w okresie obserwacji. Czynniki pogarszającymi rokowanie u dorosłych są: duża wyjściowa grubość zmiany, owrzodzenie, lokalizacja poza kończynami, starszy wiek, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty satelitarne lub *in transit*, podwyższona wartość dehydrogenazy mleczanowej, przerzuty do narządów wewnętrznych i mózgu.<sup>1,67,68</sup> W przypadku dzieci niepomyślnymi czynnikami rokowniczymi są: płeć męska (wskaźnik śmiertelności jest wyższy o 25% niż w przypadku płci żeńskiej),<sup>7</sup> regionalne lub odległe przerzuty, obecność guzków w badaniu histo-

logicznym, duża pierwotna grubość, lokalizacja w obrębie głowy, twarzy, szyi, oka, oczodołu, ośrodkowego układu nerwowego, narządów płciowych lub okolic, wczesne wystąpienie zmian oraz nowotwór w wywiadzie.<sup>1</sup> Młodsze dzieci częściej są obciążone niekorzystnym rokowaniem, w tym obecnością przerzutów, dużą grubością zmiany, obecnością cech histologicznych wskazujących na wysokie ryzyko oraz dodatnim wywiadem w kierunku nowotworu.

## Podsumowanie

Częstość występowania czerniaka wśród dzieci wzrasta i chociaż grubość zmiany w chwili rozpoznania nie zmniejszyła się w ciągu ostatnich 10 lat,<sup>1</sup> w Stanach Zjednoczonych śmiertelność z powodu tego nowotworu wśród dzieci maleje.<sup>7</sup> W ostatnich 3 dekadach zaobserwowano tam poprawę przeżycia wśród chorych dzieci o około 4% na rok.<sup>1</sup> Może to mieć związek z wprowadzeniem w życie zasad prewencji pierwotnej, mającej na celu ochronę przed słońcem. Ponadto, prewencja wtórna, taka jak: wczesne wykrywanie, lepsze metody diagnostyczne (dermoskopia) oraz lepszy dostęp do usług dermatologicznych, także może mieć wpływ. Ten trend jest spójny zarówno w przypadku płci (męska, żeńska), jak i rasy (biała, czarna, inne).<sup>7</sup> Chociaż czerniak dorosłych i czerniak dziecięcy różnią się w znaczny sposób, techniki diagnostyczne oraz zalecenia dotyczące biopsji węzła wartowniczego pozostają takie same. Akceptowana jest terapia z zastosowaniem interferonu, oparta na wynikach badań prowadzonych wśród dorosłych oraz niedawnych badaniach przeprowadzonych wśród dzieci. Kontynuacja badań zarówno w zakresie czerniaka występującego u dorosłych, jak i u dzieci, może przynieść kolejne informacje na temat patogenezы czerniaka dziecięcego, przyczynić się do wczesnego wykrywania choroby oraz wyznaczyć protokoły dotyczące pobierania węzła wartowniczego do badania, jak również zasady terapii adjuwantowej w celu zwiększenia częstości przeżycia chorych na ten ważny nowotwór wieku dziecięcego.

Autorzy deklarują brak związków z firmami/organizacjami, których produkty lub usługi mogą być wymienione w niniejszym opracowaniu.

Reproduced with permission of Cancer Control Journal, Moffitt Cancer Center. Pediatric Melanoma: A review by Omie Mills and Jane L. Messina (Cancer Control July 2009, Vol. 16, No. 3).

## Piśmiennictwo

1. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4735-4741.
2. Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surg Oncol.* 2007;16(3):215-220. Epub 2007 Oct 31.
3. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U. S. (1992-2004). *Cancer.* 2008;112(2):416-432.

4. Fisher DE, Medrano EE, McMahon M, et al. Meeting report: fourth international congress of the Society for Melanoma Research. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21(1):15-26.
5. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer.* 2003;39(18):2651-2661.
6. Pappo A, Ries L, Herzog C, et al. Malignant melanoma in the first three decades of life: a report from the U. S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S July 15 suppl):7557. Abstract.
7. Lewis KG. Trends in pediatric melanoma mortality in the United States, 1968 through 2004. *Dermatol Surg.* 2008;34(2):152-159. Epub 2007 Dec 17.
8. Lange JR, Palis BE, Chang DC, et al. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1363-1368.
9. Uribe P, Wistuba II, Solar A, et al. Comparative analysis of loss of heterozygosity and microsatellite instability in adult and pediatric melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(4):279-285.
10. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Arch Dermatol.* 1978;114(5):732-738.
11. Lynch HT, Fritchot BC 3rd, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet.* 1978;15(5):352-356.
12. Lin J, Hocker TL, Singh M, Tsao H. Genetics of melanoma predisposition. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):286-291. Epub 2008 Jun 28.
13. Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, et al. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res.* 2005;571(1-2):133-152. Epub 2005 Jan 26.
14. Box NF, Duffy DL, Chen W, et al. MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):765-773. Epub 2001 Aug 8.
15. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science.* 2006;313(5786):521-522. Epub 2006 Jun 29.
16. Hacker E, Hayward NK. Germline MC1R variants and BRAF mutant melanoma. *J Invest Dermatol.* 2008;128(10):2354-2356.
17. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):364-380.
18. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma. A case-matched controlled analysis. *Cancer.* 2007;110(3):614-624.
19. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, et al. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994;130(8):1018-1021.
20. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene.* 2003;22(20):3042-3052.
21. Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, et al. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 1997;70(1):26-31.
22. Trozak DJ, Rowland WD, Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics.* 1975;55(2):191-204.
23. Fishman C, Mihm MC Jr, Sober AJ. Diagnosis and management of nevi and cutaneous melanoma in infants and children. *Clin Dermatol.* 2002;20(1):44-50.
24. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi: evaluation and management. *Dermatol Clin.* 2002;20(4):607-616, viii.
25. Ruiz-Maldonado R, del Rosario Barona-Mazuera M, Hidalgo-Galván LR, et al. Giant congenital melanocytic nevi, neurocutaneous melanosis and neurological alterations. *Dermatology.* 1997;195(2):125-128.
26. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol.* 1997;133(3):363-371. Review. Erratum in: *Arch Dermatol.* 1997;133(7):833.
27. Chung C, Forte AJ, Narayan D, et al. Giant nevi: a review. *J Craniofac Surg.* 2006;17(6):1210-1215.
28. Greene MH, Goldin LR, Clark WH Jr, et al. Familial cutaneous malignant melanoma: autosomal dominant trait possibly linked to the Rh locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80(19):6071-6075.
29. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi: a central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA.* 1997;277(18):1439-1444.
30. Goldstein AM, Fraser MC, Clark WH Jr, et al. Age at diagnosis and transmission of invasive melanoma in 23 families with cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevi. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(18):1385-1390.
31. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development: a comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):297-306.
32. Garbe C, Büttner P, Weiss J, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994;102(5):695-699.

## K O M E N T A R Z



**Dr hab. n. med.**

**Mariola Pawlaczyk**

Kierownik Zakładu Profilaktyki  
Chorób Skóry Katedry Biologii  
i Ochrony Środowiska Uniwersytetu  
Medycznego im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu

W codziennej praktyce dermatolodzy mogą obserwować skutki szkodliwego działania promieniowania słonecznego na skórę. Szczególnie w miesiącach letnich widoczne są skutki działania natychmiastowego promieniowania ultrafioletowego emitowanego przez słońce, takie jak oparzenie słoneczne skóry i opalenizna. Te widoczne w postaci rumienia czy pigmentacji objawy zewnętrzne, wynikają ze zmian zachodzących na poziomie komórkowym i molekularnym, wskutek odpowiedzi na bodziec uszkodzający, indukującej białka szoku termicznego, procesy naprawcze i wytwarzanie cytokin. Konsekwencją tych zjawisk jest apoptoza lub nadmierna proliferacja komórek. W obrazie histopatologicznym obserwuje się nacieki zapalne, rozszerzenie naczyń krwionośnych, komórki typu „sunburn”, zmniejszenie liczby komórek Langerhansa, akantozę i hiperkeratozę. Odległe skutki przewlekłej ekspozycji na słońce obejmują fotostarzenie się skóry oraz fotokancerogenezę. Indukcja procesu kancerogenezy przez promieniowanie słoneczne wynika nie tylko z uszkodzeń DNA prowadzących do mutacji i transformacji nowotworowej, ale także z działania immunosupresyjnego, prowadzącego do obniżenia odpowiedzi immunologicznej. Zaburzenie równowagi między odpowiedzią prozapalną i przeciwzapalną prowadzi w rezultacie do obniżenia odporności. Zmienność osobnicza decyduje o stopniu uszkodzenia układu immunologicznego pod wpływem słońca, co koreluje ze wzrostem ryzyka rozwoju nowotworu. Prozapalne, przeciwzapalne i immunomodulujące działanie promieniowania ultrafioletowego występuje jednocześnie, w związku z kaskadowo zachodzącymi reakcjami immunologicznymi typu

komórkowego i humoralnego, modyfikowanymi różnymi dawkami promieniowania oraz indywidualnymi czynnikami osobniczymi, w tym fototypem. W procesie fotokancerogenezy kluczową rolę odgrywa odpowiedź przeciwzapalna, natomiast w procesie fotostarzenia dochodzi do przewlekłej odpowiedzi zapalnej na promieniowanie ultrafioletowe. Skumulowana dawka promieniowania ultrafioletowego jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego. Nieco bardziej złożone zależności występują między ekspozycją na słońce a rozwojem raka podstawnokomórkowego czy oparzeniami słonecznymi a rozwojem czerniaka. Pod wpływem jednorazowej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe dochodzi do wzrostu wymiarów melanonocytów z jednoczesną wzmożoną aktywnością tyrozynazy. Powtarzane napromienianie prowadzi do zwiększenia liczby melanosomów w stadium IV, przekazywanych do keratynocytów, co w konsekwencji powoduje wzrost gęstości melanocytów w skórze narażonej na działanie słońca.

Najważniejsze znaczenie w profilaktyce nowotworów skóry oraz fotostarzenia odgrywa ochrona przeciwsłoneczna. Wśród różnych grup wiekowych dzieci stanowią populację wymagającą rygorystycznej fotoprotekcji ze względu na profilaktykę czerniaka. W artykule poświęconym ochronie przeciwsłonecznej dzieci omówiono szczegółowo podstawowe mechanizmy prowadzące do rozwoju raka skóry w tej grupie oraz aspekty ochrony przeciwsłonecznej czynnej i biernej, zgodne z rekomendacjami Unii Europejskiej. W artykule dotyczącym czerniaka u dzieci dokonano szczegółowego przeglądu piśmiennictwa i wyczerpująco przedstawiono aktualne dane o tym rzadko występującym u dzieci nowotworze. Wydaje się, że spadek śmiertelności z powodu czerniaka u dzieci, obserwowany w ciągu ostatnich 10 lat w Stanach Zjednoczonych, ma związek z wprowadzeniem w życie zasad pierwotnej prewencji, służącej ochronie przed słońcem.

Lektura obu artykułów na pewno pogłębi wiedzę teoretyczną i przyda się w edukowaniu pacjentów i praktycznym wdrażaniu profilaktyki przeciwnowotworowej.