

# Ewolucja w diagnostyce czerniaka złośliwego: 25 lat po wprowadzeniu kryteriów ABCD

Darrell S. Rigel, MD, Julie Russak, MD, Robert Friedman, MD

CA Cancer J Clin 2010, 60: 301-316.

## STRESZCZENIE

Wczesne rozpoznanie czerniaka złośliwego nadal odgrywa kluczową rolę w zmniejszaniu umieralności z powodu tego nowotworu. Znaczenie tego zagadnienia uświadamiano sobie już przed 25 laty i z tego powodu zespół związany z Uniwersytetem w Nowym Jorku opublikował wówczas na łamach *CA: A Cancer Journal of Clinicians* kryteria o łatwej do zapamiętania nazwie ABCD, dzięki którym możliwe było wcześniejsze rozpoznawanie czerniaka. Wykazano przydatność ustalonych zasad w częstszym rozpoznawaniu czerniaka we wczesnym stopniu zaawansowania dzięki wprowadzeniu ich do badań klinicznych, badań przesiewowych oraz ogólnie dostępnych programów edukacyjnych. Metody rozpoznawania czerniaka szybko zmieniały się w ostatnim 25-leciu. W latach 90. XX wieku uwidocznienie nowych cech umiejscowionych pod powierzchnią zmiany, ułatwiających odróżnianie złośliwych zmian barwnikowych od łagodnych, umożliwiała dermoskopia. W ostatniej dekadzie wprowadzenie nowych technologii opartych na technice komputerowej zwiększyło czułość i swoistość badań diagnostycznych, co może też ułatwić optymalny wybór zmian wymagających wykonania biopsji wycinającej i weryfikacji histopatologicznej. Mimo wszystkich postępów w diagnostyce czerniaka zasadnicze znaczenie ma nadal jego wczesne wykrywanie i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. Badanie histopatologiczne pozostaje wprawdzie złotym standardem diagnostycznym, niemniej jednak umiejscowienie nowotworu na skórze umożliwia rozpoznawanie go za pomocą metod nieinwazyjnych. Możliwość wykrywania najwcześniejszych form czerniaka zwiększa się od czasu wprowadzenia kryteriów ABCD, a następnie nowych metod w których wykorzystuje się obecnie złożone algorytmy komputerowe i markery genetyczne. Nadal jednak tzw. dobre oko kliniczne ma fundamentalne znaczenie podczas wyboru zmian skórnych wymagających dalszej diagnostyki spośród powszechnie występujących innych znamion. W miarę udoskonalania nowych technik i wprowadzania kolejnych można się spodziewać uzyskania lepszych możliwości rozpoznawania czerniaka i dalszego zmniejszenia umieralności z jego powodu.

**Dr Rigel,**  
Clinical Professor of Dermatology,  
Ronald O. Perelman  
Department of Dermatology,  
New York University School  
of Medicine,  
Nowy Jork, NY, Stany Zjednoczone.

**Dr Russak,**  
Clinical Instructor,  
Department of Dermatology,  
Mount Sinai School of Medicine,  
Nowy Jork, NY, Stany Zjednoczone.

**Dr Friedman,**  
Clinical Associate Professor,  
Roland O. Perelman  
Department of Dermatology,  
New York University Medical Center,  
Nowy Jork, NY, Stany Zjednoczone.

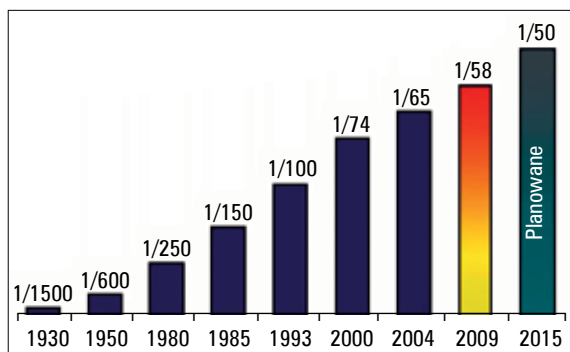
**Adres do korespondencji:**  
Darrell S. Rigel, MD,  
New York University Medical Center,  
35 East 35th Street Suite 208, NY,  
NY 10016, USA;  
e-mail: dsrigel@prodigy.net

**Oświadczenie:**  
dr Darrell Rigel i dr Robert Friedman  
są konsultantami MelaSciences  
(dawniej ElectroOpticalSciences).  
Dr Robert Friedman zasiada też  
w naukowym Komitecie Doradczym  
MelaSciences i jest posiadaczem  
udziałów tej firmy.

WPROWADZENIE

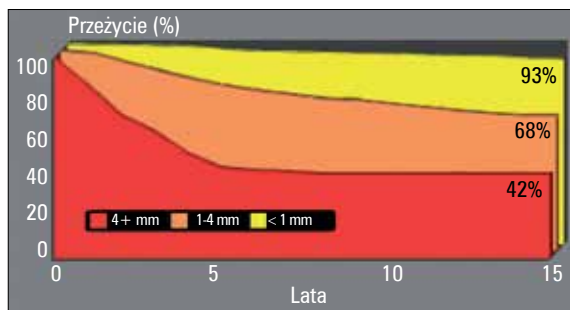
Czerniak złośliwy staje się coraz ważniejszym problemem zdrowotnym w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych zapadalność na czerniaka wzrasta szybciej niż na jakikolwiek inny nowotwór.<sup>1</sup> Ogólna zachorowalność na czerniaka zwiększała się średnio o 4,6% rocznie w latach 1975-85 i o 2,7% rocznie w latach 1986-2007.<sup>2</sup> Znamienne statystycznie zwiększa się częstość występowania wszystkich podtypów histopatologicznych tego nowotworu o grubości nacieku od najmniejszej do największej, w tym przekraczającej 4 mm. Inwazyjny czerniak w Stanach Zjednoczonych jest obecnie piątym wśród najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn, a szóstym wśród u kobiet. W 2010 r. przewiduje się 68 130 nowych zachorowań na czerniaka inwazyjnego, a u 46 770 osób rozpoznanie czerniaka *in situ*.<sup>3</sup> Według obecnych danych szacunkowych ryzyko rozwoju czerniaka inwazyjnego w ciągu całego życia statystycznego Amerykanina wynosi ogólnie około 1:58 (ryc. 1), u mężczyzn rasy kaukaskiej 1:39, a u kobiet rasy kaukaskiej 1:58. Dane te są

RYCINA 1



Ryzyko życiowe rozwoju inwazyjnego czerniaka w populacji amerykańskiej.

RYCINA 2



Piętnastoletnie przeżycie chorych w zależności od grubości nacieku czerniaka. Wczesne rozpoznanie i leczenie istotnie poprawiają przeżycie.

całkowicie odmienne od życiowego ryzyka zachorowania Amerykanów urodzonych w 1935 r., które wynosi 1:1500.<sup>4</sup> Szacuje się, że w 2010 r. w Stanach Zjednoczonych z powodu czerniaka umrze 8700 osób, co stanowi 65% zgonów z powodu wszystkich nowotworu skóry.<sup>3,5</sup>

Znaczenie rozpoznania czerniaka we wczesnym okresie rozwoju nowotworu jest nie do przecenienia. Ponieważ ryzyko zgonu chorych jest wprost proporcjonalne do głębokości naciekania czerniaka, wczesne rozpoznanie jest kluczowe dla ratowania życia. Czerniak na ogół początkowo rozrasta się horyzontalnie w obrębie naskórka (czerniak *in situ*), a z czasem penetruje w głąb skóry właściwej (czerniak inwazyjny).<sup>6</sup> W analizach wieloczynnikowych głębokość naciekania nowotworu (mierzona od szczytu warstwy ziarnistej naskórka ku dołowi) okazała się czynnikiem najlepiej korelującym z rokowaniem (ryc. 2).<sup>6-8</sup> Dlatego właściwe rozpoznanie czerniaka we wczesnym stopniu zaawansowania, pozwalające na szybkie rozpoczęcie leczenia, ma zasadnicze znaczenie dla skuteczności postępowania. Na szczęście w kolejnych dekadach obserwuje się stopniową poprawę rokowania chorych na czerniaka, a odsetki 5-letniego przeżycia chorych na czerniaka inwazyjnego zwiększyły się z 82,6% wśród chorych, u których nowotwór ten rozpoznano w latach 1975-79, do 93,1% wśród chorych, u których wykryto go w 2002 r.<sup>2</sup> Ponieważ podstawowa metoda leczenia chorych na czerniaka skóry, tj. chirurgiczne wycięcie zmiany, nie zmieniła się znacząco w kilku ostatnich dekadach, uzyskanie poprawy odsetka 5-letnich przeżyć należy przypisać głównie wcześniejszemu rozpoznaniu nowotworu. W połączeniu z szybkim podejmowaniem leczenia przyczynia się ono do zmniejszenia umieralności chorych oraz redukcji kosztów postępowania. Oszacowano, że 90% wydatków ponoszonych na chorych na czerniaka w Stanach Zjednoczonych pochłania leczenie chorych na zaawansowany nowotwór.<sup>9</sup> Ustalenie rozpoznania we wcześniejszej fazie rozwoju choroby, w której leczenie jest łatwiejsze, pozwala zatem na zaoszczędzenie znacznych sum.

Standardową metodą oceny zmiany skórnej, pozwalającą wykluczyć czerniaka, jest wykonanie biopsji wycinającej z następowym badaniem histopatologicznym uzyskanego materiału. Trudność sprawia wyodrębnienie zmian, w przypadku których rozpoznanie czerniaka jest najbardziej prawdopodobne, niezbędna jest zatem jak najszybsza weryfikacja histopatologiczna.

PODSTAWOWE CZYNNIKI WARUNKUJĄCE WCZESNE ROZPOZNIANIE

W ostatnich 30 latach nastąpił wyraźny postęp w rozpoznawaniu wczesnych postaci czerniaka (tab. 1). Złożyło się na to kilka czynników. W okresie po-

przedzającym lata 80. ubiegłego wieku rozpoznanie czerniaka ustalano głównie na podstawie jego cech makroskopowych. Często były to zmiany rozległe, z owrzodzeniami, o kalafiorowatym charakterze (ryc. 3).<sup>10</sup> Rokowanie w takich przypadkach było niekorzystne. W Stanach Zjednoczonych i w innych krajach obserwowano zwiększanie się całkowitej częstości występowania czerniaka i umieralności z tego powodu, co sprawiło, że wczesne rozpoznawanie tego nowotworu stało się zagadnieniem priorytetowym w zakresie zdrowia publicznego.<sup>11</sup>

W 1985 r., mając świadomość znaczenia edukacji lekarzy i społeczeństwa w rozpoznawaniu wczesnych postaci czerniaka, członkowie zespołu z Uniwersytetu w Nowym Jorku wprowadzili akronim ABCD (od pierwszych liter angielskich słów Asymetria [asymetria], Border irregularity [nieregularność granic zmiany], Color variegation [różnorodność barw], Diameter [średnica] >6 mm).<sup>12,13</sup> Kryteria ABCD miały być prostym narzędziem znajdującym zastosowanie w codziennej praktyce, łatwym do zapamiętania, wzbudzającym czujność zarówno laików, jak i pracowników opieki zdrowotnej na cechy kliniczne wczesnego czerniaka. Opierając się na własnym doświadczeniu w ocenie chorych, członkowie New York University School of Medicine Melanoma Cooperative Group stwierdzili, że asymetria wczesnej postaci czerniaka, nieregularność jej brzegów oraz różnorodność barw były ściśle związane z przekraczaniem przez nią średnicy 6 mm. Spostrzeżenie to zaowocowało uzupełnieniem pierwotnie określonych kryteriów A, B i C o kryterium D. Wyniki ostatnich badań ponownie potwierdziły, że chociaż 25% nowo rozpoznanych czerniaków ma średnicę mniejszą niż 6 mm,<sup>14</sup> większa średnica pozostaje parametrem klinicznym przydatnym w ustaleniu rozpoznania.<sup>15</sup>

TABELA 1

Ostatnie postępy podstawowych metod służących rozpoznawaniu czerniaka		
Dekada	Nowe elementy	Przykłady
Przed 1980 r.	Duże cechy	Krwawienie Owrzodzenie
1980-90	Kliniczne cechy morfologiczne	Kryteria ABCD(E) Masowe badania przesiewowe
1990-2000	Badania przesiewowe Cechy pod powierzchnią skóry	Edukacja społeczeństwa i lekarzy Dermoskopia
Lata 2000+	Ocena metodami cyfrowymi Ocena struktur subkomórkowych	Analiza komputerowa Rozpoznanie <i>in vivo</i>

Kryteria ABCD miały pomóc w opisywaniu pewnego podtypu czerniaków, do którego zalicza się wczesne, płytkie zmiany, łatwo mylone z łagodnymi znamionami barwnikowymi (ryc. 4).<sup>10,16</sup> Dlatego zarówno zmiany wyniosłe, jak i wrzodziejące wykluczono z analizy wstępnej, ponieważ zadaniem zespołu było określenie cech wyłącznie wczesnej postaci czerniaka. Barwnikowe zmiany skórne z owrzodzeniem, których powstania nie poprzedził uraz, od razu wzbudzałyby poważne podejrzenie zaawansowanego czerniaka i wymagałyby weryfikacji histopatologicznej, niezależnie od innych charakteryzujących je cech. Trzeba też podkreślić, że kryteria opracowano, aby pomóc lekarzom niebędącym specjalistami w tym zakresie w odróżnianiu

RYCINA 3



Zaawansowany czerniak widoczny jako ognisko kalafiorowate, wrzodziejące lub guzkowe. Wszyscy ci chorzy zmarli w ciągu roku od wykonania zdjęć.

RYCINA 4



Porównanie wczesnego czerniaka (część górna), spełniającego kryteria ABCD, ze znamieniem łagodnym (część dolna). Zdjęcia 1-3 i 6 zamieszczono dzięki uprzejmości dr. Harolda Rabinovitz.

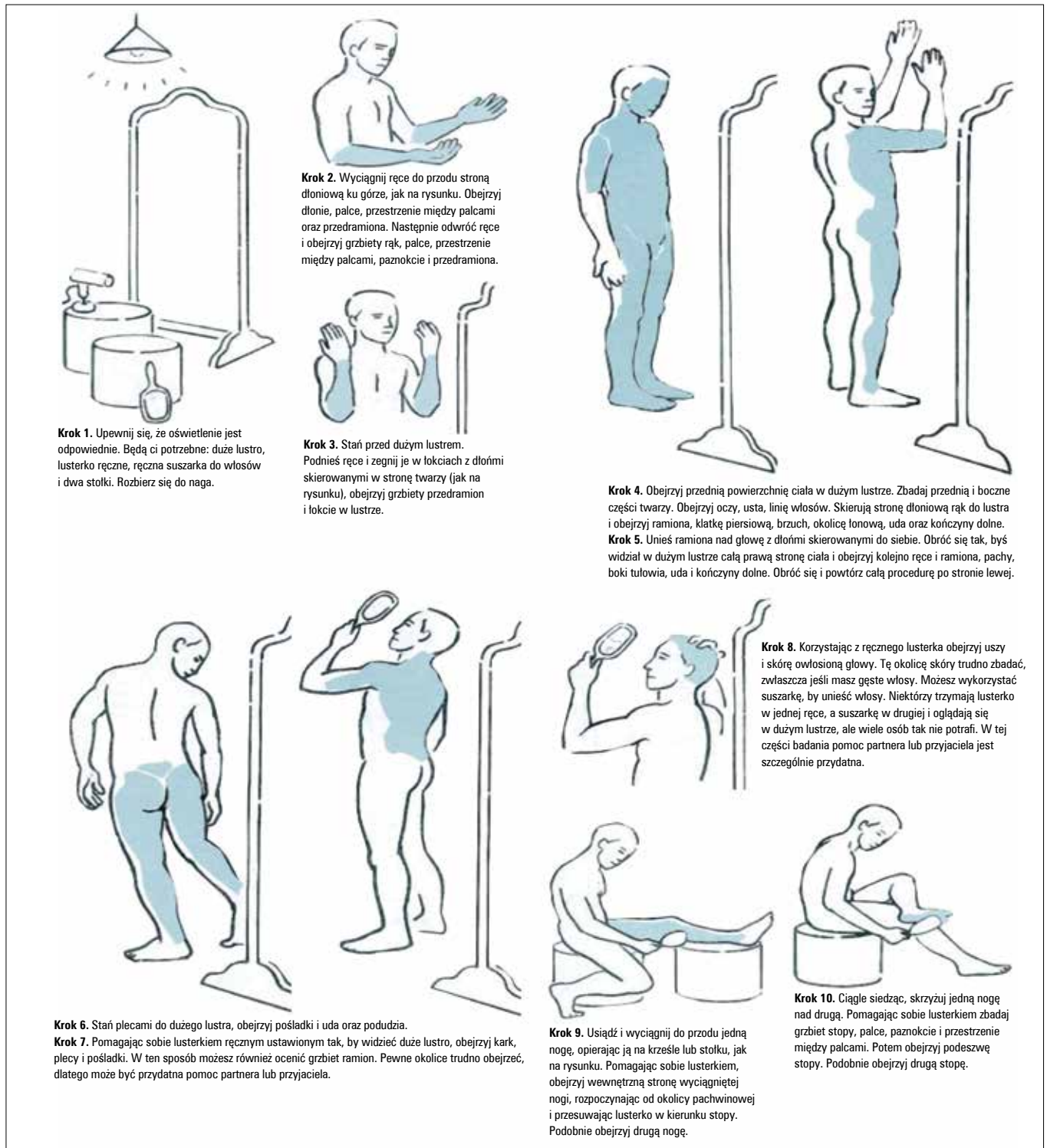
powszechnie występujących znamion od zmian nowotworowych. Zadaniem autorów nie było natomiast stworzenie uniwersalnego systemu rozpoznawania wszystkich postaci czerniaka, niezależnie od stopnia zaawansowania.

Od tamtego czasu przydatność kryteriów ABCD zweryfikowano w wielu badaniach, które potwierdziły ich skuteczność i dokładność diagnostyczną w praktyce klinicznej. Skuteczność kryteriów potwierdzono w analizie obrazów cyfrowych.<sup>17-21</sup> Czułość i swoistość kryteriów różnią się w zależności od tego, czy stosowano je pojedynczo, czy w połączeniu, przy czym czułość zmniejsza się wraz ze wzrostem swoistości. Czułość<sup>22</sup> waha się od 57 do 90%, a swoistość<sup>18</sup> od 59 do 90%. Barnhill i wsp. oceniali różnice między opiniami różnych badaczy i stwierdzili umiarkowaną, ale znamiennej statystycznie zgodność w interpretacji większości cech klinicznych, w tym nieregularności

zarysu i wielobarwności zmiany, opisywanych przez 4 lekarzy.<sup>23</sup> Wiarygodność i obiektywność omawianych kryteriów potwierdzili również inni autorzy.<sup>24</sup> Skojarzenie rzeczywistej czułości i swoistości ze zgodnością opinii różnych lekarzy, potwierdzających wiarygodność kryteriów ABCD, świadczą o przydatności kryteriów w przesiewowej ocenie klinicznej.

Asymetria zmiany, jej nieregularność, wielobarwność i średnica przekraczająca 6 mm są obecnie dobrze znanymi parametrami, wykorzystywanymi na całym świecie, m.in. przez American Cancer Society, American Academy of Dermatology i inne stowarzyszenia. Są one również opisywane w prasie niemedycznej jako proste cechy umożliwiające ocenę i rozpoznawanie zmian barwnikowych wymagających dalszej diagnostyki. Trzeba dodać, że nie każdy przypadek czerniak spełnia wszystkie spośród 4 kryteriów ABCD. Zmiana może budzić podejrzenie wczesnej postaci czerniaka na

RYCINA 5



Kolejne etapy samodzielnego badania skóry. Przedrukowano za zgodą DS Rigla i JA Carucciego. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. CA Cancer J Clin 2000;50:215-236.

podstawie skojarzonej oceny dwóch lub trzech parametrów (np. ABC, A+C itp.).

Opracowano także inne schematy diagnostyczne mające zwiększyć częstość rozpoznawania wczesnych postaci czerniaka. Najlepiej znana jest 7-punktowa skala Glasgow. Składają się na nią 3 tzw. kryteria większe (zmiana wielkości, kształtu i barwy) oraz 4 tzw. kryteria mniejsze (zaburzenia czucia, średnica osiągająca co najmniej 7 mm, współistnienie stanu zapalnego lub strupa oraz krwawienie).<sup>25</sup> Skala Glasgow jest upowszechniona w mniejszym stopniu, prawdopodobnie ze względu na większą złożoność. Kolejną charakterystyczną cechą, którą należy brać pod uwagę, jest tzw. objaw brzydkiego kaczątka. Oznacza to, że podejrzenie czerniaka może nasuwać zmiana wyglądająca inaczej niż zmiany sąsiadujące z nią.<sup>26</sup> Objaw brzydkiego kaczątka okazał się czułym parametrem wykrywania czerniaka, również przez lekarzy niebędących specjalistami.<sup>27</sup>

Potwierdzono również znaczenie zmiany wyglądu jako charakterystycznej cechy czerniaka skóry.<sup>28</sup> Do akronimu ABCD dodano zatem parametr E, odpowiadający ewolucji znamienia.<sup>11,29</sup> Przełożyło się to na wyraźne zwiększenie zdolności lekarzy i laików do rozpoznawania wczesnych postaci czerniaka. Ocena ewolucji zmiany jest szczególnie cenna w rozpoznawaniu guzkowych postaci czerniaka, często sprawiających wrażenie mniejszych, ale bardziej zaawansowanych zmian (np. o większej grubości nacieku), w przypadku których wczesne rozpoznanie jest nawet ważniejsze. Kryteria ABCDE są prostym, zwięzłym i łatwym do zapamiętania narzędziem, skutecznie edukującym opinię publiczną, lekarzy niebędących specjalistami, ale również specjalistów w zakresie rozpoznawania najbardziej charakterystycznych cech sugerujących tworzenie się czerniaka, z uwzględnieniem ewolucji znamion.<sup>30</sup>

#### SAMODZIELNE BADANIE SKÓRY I AMBULATORYJNE BADANIA PRZESIEWOWE

W celu wcześniejszego wykrywania czerniaka i włączenia kryteriów ABCD do społecznych i profesjonalnych kampanii edukacyjnych w połowie lat 80. XX wieku wprowadzono w Stanach Zjednoczonych masowe programy oceny skóry (ryc. 5). Do samodzielnego badania skóry (skin self-examination, SSE) zachęcano wszystkich, a zwłaszcza osoby obciążone zwiększonym ryzykiem zachorowania. Zalecenie regularnego przeprowadzania SSE jest ważne z kilku powodów. Czerniaki są często wykrywane przez samych chorych, choć o wiele częściej to lekarze specjaliści wykrywają drugie niezależne ognisko nowotworu.<sup>31,32</sup> Osoby samodzielnie badające skórę okazały się bardziej świadome ryzyka wystąpienia czerniaka, a podczas histopatologicznej oceny biopsji wycina-

jących stwierdzono, że grubość naciekania występujących u nich zmian była mniejsza niż u chorych, którzy nie wykonywali SSE.<sup>33</sup> Głównymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć staranne wykonywanie SSE były: otrzymanie zalecenia od lekarza, możliwość liczenia na pomoc partnera, możliwość oparcia się o ścianę podczas badania oraz posiadanie lusterka ręcznego. W celu zwiększenia skuteczności oceny warto się posłużyć zdjęciami zmian skórnych z charakterystycznymi cechami wczesnego czerniaka według kryteriów ABCDE.<sup>34</sup>

Częstość wykrywania czerniaka zwiększa się również dzięki wykonywaniu badań przesiewowych w gabinetach lekarskich.<sup>35</sup> Całkowite badanie skóry (total skin exam, TSE) jest nieinwazyjną, szybką i czułą (89 do 97%) metodą oceny przesiewowej przeprowadzaną przez lekarza przeszkolonego w rozpoznawaniu nowotworów skóry.<sup>36</sup> Jeśli TSE przeprowadzał specjalista, czułość badania wynosiła 93,3%, swoistość 97,8%, dodatnia wartość przepowiadająca 54%, a ujemna wartość przepowiadająca 99,8%.<sup>37</sup>

Wyniki kilku badań porównujących grubość nacieku pierwszych z grubością nacieku kolejnych ognisk pierwotnych czerniaka, czerniaki wykrywane podczas pierwszej wizyty z czerniakami ujawnianymi w trakcie obserwacji oraz czerniaki rozpoznane przez samych chorych z czerniakami rozpoznany przez lekarzy potwierdziły, że dzięki regularnej ocenie przesiewowej wzrasta odsetek rozpoznawanych zmian o mniejszej grubości nacieku. W jednym z programów przesiewowych średnia grubość wykrytych początkowo czerniaków wyniosła 1,44 mm w porównaniu do 0,52 mm w przypadku czerniaków ujawnionych w dalszej fazie realizacji programu.<sup>38</sup> W kolejnych badaniach stwierdzono, że pierwotne czerniaki rozpoznawane w trakcie rutynowego nadzoru osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania częściej cechują się mniejszą średnicą i mniejszą głębokością naciekania.<sup>39</sup>

Podjęto również narodowe, masowe programy badań przesiewowych. Pierwszy poniedziałek maja nazywano Poniedziałkiem Czerniaka (Melanoma Monday). W tym dniu co roku są organizowane imprezy mające na celu edukację społeczną.<sup>40</sup> W ramach oficjalnych programów przeprowadzonych z udziałem ochotników, sponsorowanych przez takie organizacje, jak American Academy of Dermatology, American Cancer Society, Skin Cancer Foundation i inne, od 1985 r. poddano badaniom przesiewowym 2 miliony osób. Wykryto tysiące zmian nasuwających podejrzenie czerniaka.<sup>41</sup> Programy te skutecznie prowadzono również w innych krajach na całym świecie.<sup>42</sup>

Przerwy między kolejnymi badaniami przesiewowymi u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania są różne. American Cancer Society zaleca przeprowadzanie badania w kierunku nowotworów, w tym nowotworów skóry, w trakcie okresowej oceny

stanu zdrowia osób, które ukończyły 20 lat. American Academy of Dermatology, Skin Cancer Foundation i National Institutes of Health Consensus Conference on Early Melanoma z 1992 r. opowiadają się za corocznym poddawaniem badaniom przesiewowym wszystkich osób. National Cancer Institute zachęca do rutynowego badania skóry, zwłaszcza w grupach osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania. Według US Preventive Services Task Force (USPSTF) zbyt mała liczba dowodów uniemożliwia dokładne oszacowanie korzyści wynikających z wykonywania badań przesiewowych w kierunku nowotworów skóry w populacji ogólnej, podlegającej podstawowej opiece zdrowotnej.<sup>43</sup> American Academy of Family Physicians i American College

of Obstetrics and Gynecology<sup>44,45</sup> zalecają przeprowadzanie badań przesiewowych tylko w populacjach obciążonych dużym ryzykiem z powodu rodzinnego lub osobniczego występowania nowotworów skóry, zwiększoną ekspozycją na światło słoneczne w pracy lub podczas wypoczynku lub z udowodnionym klinicznie występowaniem zmian prekursorowych na skórze. American College of Preventive Medicine zaleca okresowe badanie całej skóry w populacjach obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka. Badania przesiewowe może polegać na ocenie skóry dokonywanej samodzielnie lub przez lekarza. American College of Preventive Medicine zaleca jednocześnie szkolenie lekarzy przeprowadzających badanie skóry w celu zapewnienia

## RYCINA 6



Nowo powstały czerniak (część prawa) po 14 miesiącach od wykonania pierwszego zdjęcia (część lewa). Porównanie ze zdjęciem wyjściowym ujawnia zmianę.

RYCINA 7



Wygląd podejranej zmiany barwnikowej w dermoskopie ręcznym ze spolaryzowanym światłem.

wysokiej jakości oceny i uniknięcia wykonywania niepotrzebnych biopsji wycinających.<sup>46</sup>

W analizie efektywności kosztowej badań przesiewowych w kierunku czerniaka Losina i wsp. wykazali, że wskaźniki przeprowadzenia takiego badania jednocześnie w populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych w wieku 50 lat i wykonywania takich badań co 2 lata przez specjalistów wśród rodzeństwa chorych na czerniaka wyniosły odpowiednio 10 100 USD/uzyskane QALY i 35 500 USD/uzyskane QALY.<sup>47</sup> Wskaźniki te są porównywalne do uzyskanych dla badań przesiewowych w kierunku innych nowotworów, w tym raka piersi, raka szyjki macicy i raka jelita grubego, których wykonywanie zaleca USPSTF. Nie przeprowadzono jednak randomizowanych, prospektywnych badań dotyczących przesiewowej oceny w kierunku czerniaka.<sup>48</sup> Dlatego USPSTF

uważa dotychczasowe dowody za niewystarczające, by porównywać korzyści i zagrożenia związane z przesiewową oceną w kierunku nowotworów skóry podejmowaną przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i przez samych chorych.<sup>49</sup>

W celu lepszego monitorowania zmian zachodzących w znamionach barwnikowych u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania opracowano metodę obrazowania stanu początkowego skóry całego ciała.<sup>50</sup> Polega ona na wykonaniu około 25 do 40 zdjęć poszczególnych okolic skóry u osób przyjmujących standardową pozycję. Na zdjęciach tych są przedstawione wszystkie istniejące zmiany oraz obszary skóry niezmięnionej. Dokumentują one obraz wyjściowy, służący porównaniom w trakcie obserwacji i wykrywaniu nowych zmian lub odmienności w zmianach występujących wcześniej. Zdjęcia można wydrukować i dołączyć do dokumentacji chorego lub archiwizować na nośnikach elektronicznych.

W wielu badaniach potwierdzono skuteczność obrazowania skóry całego ciała w aspekcie wczesnego rozpoznawania czerniaka i zmniejszenia liczby biopsji wycinających u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania (osobniczym lub występowaniem czerniaka, znamion dysplastycznych lub mnogich wśród członków rodziny).<sup>51-53</sup> Takie postępowanie zwiększa również wykrywanie nowych zmian podczas TSE i skutecznie odnotowuje zachodzące z czasem drobne odmienności w znamionach barwnikowych (ryc. 6). Na skuteczność wpływa jednak nastawienie chorego, ponieważ zasłonięcie pewnych obszarów skóry ubraniem lub włosami sprawia, że nie widać ich na zdjęciach.<sup>54</sup>

Obecnie wykorzystuje się kilka metod obrazowania całej skóry ułatwiających wykrywanie podejrzanych zmian na zdjęciach powiększonych. Nowoczesne oprogramowanie pozwala na wyłonienie i lepsze uwidocznienie nowych albo zmienionych znamion skórnych, dzięki czemu łatwiej uniknąć różnic w interpretacji obrazów. Podejmowane są również próby stworzenia zautomatyzowanych systemów trójwymiarowych i cyfrowych zdjęć całej skóry automatycznie wykrywających nowe lub zmienione znamiona skórne.<sup>55</sup>

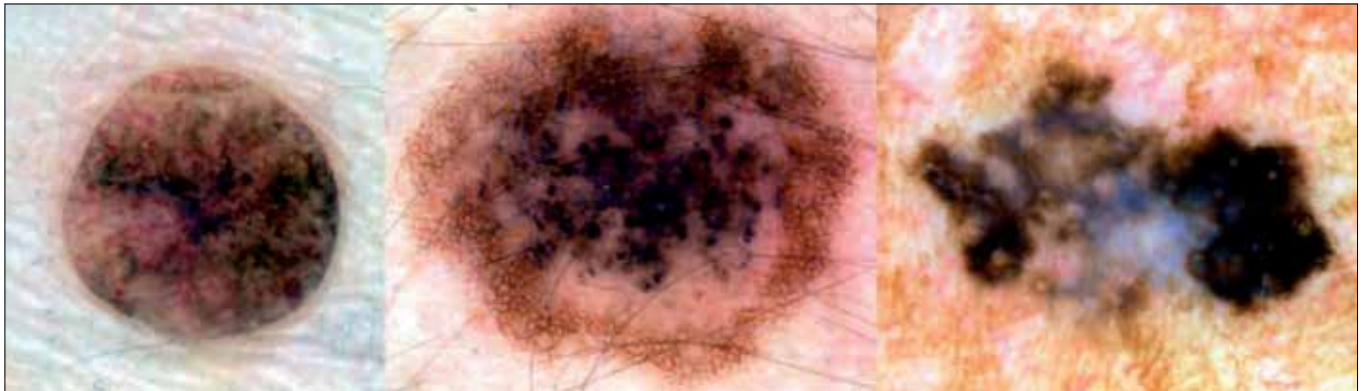
#### ZASTOSOWANIE TECHNOLOGII DO CZĘSTSZEGO WYKRYWANIA WCZESNYCH POSTACI CZERNIAKA

##### Dermoskopia

W latach 90. XX wieku wprowadzono technologie obrazowania wykorzystujące światło w celu zwiększenia częstości wykrywania wczesnych postaci czerniaka. Wykazano możliwość poprawy dokładności diagnostycznej dzięki zastosowaniu mikroskopii powierzchniowej. Po-



## RYCINA 8



Obrazy dermoskopowe (od lewej do prawej) znamienia łagodnego, znamienia dysplastycznego i czerniaka (widoczny niebiesko-biały welon). Zdjęcia zamieszczono dzięki uprzejmości dr. Alfreda W. Kopfa.

zwala to na mikroskopową ocenę znamion barwnikowych skóry, na które nałożono kroplę olejku i przykryto je szkiełkiem. Metoda ta jest jednak czasochłonna i subiektywna.<sup>56</sup> W celu osiągnięcia takich samych korzyści metodą, którą łatwiej zastosować w praktyce klinicznej, opracowano dermoskopię (znaną również jako dermatoskopia lub mikroskopia epiluminescencyjna). Obecnie jest ona uznaną metodą polegającą na wykorzystaniu ręcznego podświetlanego szkła powiększającego, służącego analizowaniu zmian skórnych na podstawie obserwacji nowych i opisywanych wcześniej zmian, takich jak kropki, smugi, welony i siatki (ryc. 7). Początkowo zmiany skórne pokrywano olejkami lub alkoholem w celu zmniejszenia stopnia odbicia, załamania i rozproszenia światła. Dzięki temu naskórek staje się półprzezroczysty i pozwala na uwidocznienie *in vivo* podpowierzchniowych struktur anatomicznych naskórka i warstwy brodawkowatej skóry właściwej, które nie są dostrzegalne nieuzbrojonym okiem. Dermoskopy umożliwiają zwykle 10-krotne powiększenie obrazu skóry. Nowe urządzenia mają filtry powodujące skośną polaryzację światła, dzięki czemu olejek i alkohol stają się niepotrzebne. Systematyczna analiza dokładności dermoskopii w wykrywaniu czerniaka ujawniła, że jej zastosowanie zwiększyło czułość i swoistość rozpoznawania tego nowotworu w praktyce klinicznej z 71 do 90%.<sup>57</sup> Skuteczność metody zależy jednak od doświadczenia badającego. Piccolo i wsp.<sup>58</sup> stwierdzili, że specjaliści z 5-letnim doświadczeniem w wykonywaniu dermoskopii rozpoznawali czerniaka na podstawie jej obrazów z czułością sięgającą 92% i swoistością sięgającą 99%, natomiast dla lekarzy niedoświadczonych wartości te wyniosły odpowiednio 69 i 94%.

Podstawowa strategia diagnostyczna w dermoskopii zazwyczaj opiera się na algorytmie decyzyjnym określającym, czy poszczególne zmiany są melanocytowe

czy powinny zostać poddane biopsji. Obecność siatek barwnikowych, kuleczek, kropek lub smug wskazuje na zmianę melanocytową. Kolejnym krokiem jest sklasyfikowanie zmian melanocytowych na podstawie cech dermoskopowych za pomocą systemu punktacji lub algorytmów do zmian łagodnych, podejrzanych lub złośliwych. Wyniki Consensus Net Meeting on Dermoscopy wykazały szczególne znaczenie 3 kryteriów w odróżnianiu zmian złośliwych od łagodnych. Były to asymetria, nietypowa siatka barwnikowa oraz występowanie niebiesko-białych struktur (połączenie wcześniejszych kategorii niebiesko-białego welonu i obszarów regresji, ryc. 8).

W diagnostyce dermoskopowej wykorzystuje się kilka algorytmów opracowanych w celu odróżnienia czerniaka od łagodnych zmian melanocytowych, w tym: analizę wzoru, zasadę ABCD dermoskopii, skalę 7-punktową, barwę, architekturę, symetrię i homogeniczność (color, architecture, symmetry, homogeneity, CASH), a także metodę Menzies (tab. 2).<sup>59-61</sup>

TABELA 2

Porównanie czułości, swoistości i dokładności diagnostycznej algorytmów dermoskopowych			
Dermoskopowy algorytm diagnostyczny	Czułość	Swoistość	Dokładność diagnostyczna
Analiza wzoru <sup>59</sup>	85%	79%	71%
ABCD <sup>59</sup>	84%	75%	76%
Skala 7-punktowa <sup>59</sup>	78%	65%	58%
CASH <sup>61</sup>	98%	68%	–
Metoda Menzies <sup>63</sup>	85%	85%	81%

TABELA 3

Porównanie nowych technik rozpoznawania czerniaka <sup>95</sup>				
Technologia	Czułość	Swoistość	Zalety	Wady
MoleMax	NA	NA	System dwóch kamer, nie wymaga smarowania olejkami immersyjnymi, nakładanie przezroczystego obrazu podczas badań kontrolnych, fotografowanie całego ciała	Brak możliwości analizy komputerowej
MelaFind	95-100%	70-80%	Multispektralna sekwencja obrazów tworzonych w czasie <3 s, skaner ręczny	–
Spektrofotometryczna analiza skóra	83-96%	80-87%	Rozpoznawanie zmian o średnicy nawet 2 mm, badanie struktury skóry, układu naczyń i siatki barwnikowej, skaner ręczny	–
SolarScan	91%	68%	Empiryczna baza danych do porównań, dokładność kalibracji na poziomie obrazu i sesji, zapisywanie na graficznej mapie ciała	Wymaga olejku immersyjnego
Konfokalna laserowa mikroskopia skaningowa (CSLM)	98%	98%	Ocena histopatologiczna, podobne kryteria, fale o większej długości mogą wnikać w warstwę brodawkowatą skóry, obrazowanie światłowodowe za pomocą giętkich narzędzi ręcznych	Słaba rozdzielczość wzorów chromatynowych, zarysów jąder i jąderek, ocena możliwa tylko do głębokości 300 μm, czerniaki bez składowej <i>in situ</i> prawdopodobnie nie zostaną wykryte
Optyczna tomografia koherencyjna (OCT)	NA	NA	Wysoka rozdzielczość obrazów przekrojów, podobieństwo do przekrojów histopatologicznych skóry, większa rozdzielczość niż dla USG, lepsza wykrywalność zmian głębokich niż dla CSLM	Fotony są rozpraszane więcej niż raz, co powoduje otrzymywanie artefaktów, czasem wymagane smarowanie maścią lub glicerolem w celu zmniejszenia rozproszenia i zwiększenia głębokości badania, nie ocenia pojedynczych komórek, lecz zmiany architektoniczne tkanki
Ultrasonografia	99%	99%	Efektywność kosztowa, informacja o procesach zapalnych skóry w okolicach nerwów i naczyń	Grubość nacieku może być przeceniona z uwagi na współistnienie zmian zapalnych, nie można odróżnić przerzutów czerniaka od przerzutów innego nowotworu, trudna interpretacja obrazów
Badanie mRNA metodą tape-stripping	69%	75%	Szybkie i łatwe wykonanie, nie sprawia bólu, możliwe zastosowanie na powierzchni każdej skóry, powtarzalność	Wyniki oparte na niewielu danych, konieczność oczekiwania na wyniki, konieczność uzyskania obszerniejszych profilów genowych do porównań
Bioimpedancja elektryczna	92-100%	67-80%	Całe badanie trwa 7 minut	Właściwości impedancji elektrycznej skóry ludzkiej różnią się w zależności od okolicy ciała, wieku, płci, rasy i pory roku

Tabela opublikowana oryginalnie w *European Journal of Dermatology* 2008;18(6):617-31 przez JK Patela i wsp., przedrukowana za zgodą.

Skrót: NA – nie podano.

Na podstawie wyników Consensus Net Meeting on Dermoscopy stwierdzono, że czułość w odróżnianiu czerniaków od zmian łagodnych wyniosła 82,6-85,7%, swoistość zaś 70-83,4%.<sup>62</sup> Jeśli badanie wykonywał specjalista, największą czułością, swoistością i dokładnością w wykrywaniu czerniaka cechowała się analiza wzoru, natomiast w rękach lekarzy innych specjalności lepsza okazała się metoda Menzies.<sup>63</sup> Niektórzy praktykujący lekarze niechętnie korzystają z demoskopii, ponieważ jest ona czasochłonna. Zalaudek i wsp. ustalili jednak, że dermoskopowa ocena skóry wydłuża medianę czasu trwania badania zaledwie o 72 sekundy.<sup>64</sup>

Następujące z czasem zmiany w zakresie znamion barwnikowych ocenia się również na podstawie porównań obrazów dermoskopowych. W wielu badaniach opisywano śledzenie wyglądu zmian za pomocą porównań wykonywanych kolejno zdjęć dermoskopowych.<sup>65,66</sup> Metoda wydaje się czuła w rozpoznawaniu wczesnych postaci czerniaka i umożliwia wykrycie większego odsetka czerniaków *in situ*. Niektóre czerniaki mogą jednak zostać przeoczone, ponieważ ujawniają się jako nowe zmiany lub wywodzą się ze zmian barwnikowych, których wcześniej nie monitorowano seryjnie.<sup>67</sup>

Dermoskopia może zwiększać lub zmniejszać pewność co do łagodnego lub złośliwego charakteru znamienia barwnikowego,<sup>68,69</sup> dzięki czemu zwiększa się częstość rozpoznawania wczesnych postaci czerniaka i jednocześnie zmniejsza się liczba biopsji wycinających wykonywanych niepotrzebnie.<sup>70,71</sup> Regularne monitorowanie raz w roku jest również niezbędne, aby ujawnić czerniaki rozwijające się powoli, w których z czasem następują bardzo niewielkie zmiany.<sup>72</sup> Staranna obserwacja wszystkich znamion, a zwłaszcza tych zmieniających wygląd, wskazuje, które z nich wymagają weryfikacji histopatologicznej. Wadą dermoskopii jest możliwość nie rozpoznania bardzo wczesnej lub niecharakterystycznej (amelanocytowej) postaci czerniaka.<sup>73</sup>

Otrzymywanie i analiza obrazów cyfrowych

MoleMax (Derma Medical Systems, Wiedeń, Austria) jest dermoskopią przy użyciu światła spolaryzowanego opartą na technice komputerowej.<sup>74</sup> Ręczny wideodermoskop wykorzystuje źródło światła spolaryzowanego, umożliwia wykonywanie zbliżeń obrazów i nie wymaga stosowania olejków immersyjnych ani płynów między skórą a głowicą urządzenia. Oprogramowanie MoleMax ułatwia prowadzenie obserwacji, ponieważ nałożenie półprzezroczystego obrazu umożliwia porównanie go z poprzednimi danymi. Oprócz wideodermoskopii na żywo, MoleMax umożliwia wykonywanie zdjęć całego ciała i tworzy cyfrową mapę skóry osób obciążonych czynnikami zwiększonego ryzyka i mających liczne zmiany barwnikowe na skórze. Obrazy te stają się podstawą do porównywania z pojawiającymi się w trakcie obserwacji podejrzanymi zmianami barwnikowymi, także w badaniach przesiewowych w kierunku czerniaka.

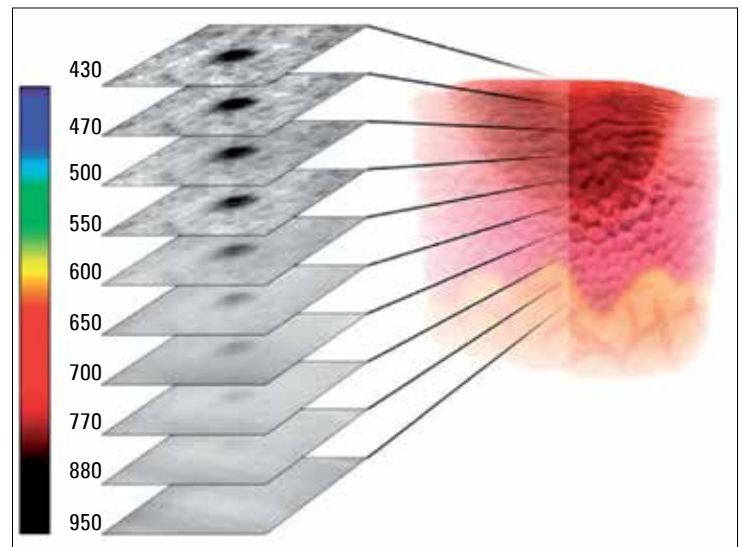
Analiza obrazu wspomagana komputerowo

Pomysł wspomagania komputerowego podczas rozpoznawania czerniaka pojawił się po raz pierwszy we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku.<sup>75,76</sup> Od 2000 r. przedstawiono i opracowano wiele obiecujących metod. Dokładność diagnostyczna żadnej z nich nie jest jednak doskonała. Każda metoda oceny zmian barwnikowych ma zalety i wady (tab. 3).

#### DERMOSKOPIA CYFROWA

W celu zwiększenia skuteczności dermoskopii wykorzystywano różne metody komputerowe. Stwierdzono, że przynoszą one lepsze wyniki niż uzyskiwane za pomocą dermoskopii ręcznej. W jednym z badań 10 ekspertów niezależnie analizowało obrazy dermoskopowe 99 drobnych (<6 mm) znamion barwnikowych skóry

RYCINA 9



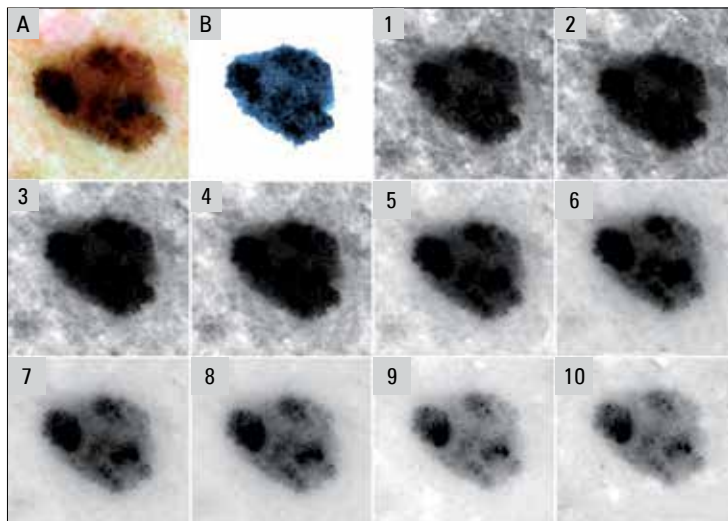
Multispektralna analiza zmiany barwnikowej wskazuje, że fale o większej długości przenikają głębiej, dlatego informacje diagnostyczne można uzyskać z obszarów poniżej powierzchni zmiany.

(49 czerniaków i 50 zmian łagodnych). Identyczny zestaw poddano też analizie za pomocą systemu komputerowego opartego na dermoskopii, po czym porównano czułość i swoistość obu metod. Lekarze zalecili wykonanie biopsji niewielkich czerniaków z czułością 71% i swoistością 49%, a poziom zgodności między badaczami był jedynie zadowalający ( $\kappa=0,31$  dla rozpoznania i  $0,34$  dla biopsji). Dla porównania, system oparty na technice komputerowej osiągnął czułość wynoszącą 98% i swoistość 44%.<sup>77</sup> Systemy komputerowe pozwalają na uzyskanie dodatkowych danych poza dostępnymi nieuzbrojonym okiem. Opracowano kilka systemów wykorzystujących różne metody, które już są lub wkrótce będą dostępne w praktyce klinicznej.

Multispektralna dermoskopia cyfrowa i analiza obrazu

Głębokość przenikania światła do skóry zależy bezpośrednio od długości fali. Dane uzyskiwane na różnych głębokościach są przydatne w odróżnianiu łagodnych zmian barwnikowych od zmian złośliwych.<sup>78</sup> W multispektralnej dermoskopii cyfrowej sekwencję obrazów uzyskuje się dzięki wykorzystaniu określonych długości fali (ryc. 9). Komputer analizuje dane pochodzące z różnych głębokości i porównuje je z informacjami wprowadzonymi wcześniej do bazy danych. Następnie zmiana jest klasyfikowana i jeśli zachodzi podejrzenie czerniaka, zaleca się wykonanie biopsji wycinającej. Zaletą tej metody jest możliwość analizowania zmian niedostrze-

RYCINA 10



Analiza multispektralna czerniaka od najmniejszej długości fali (najbardziej powierzchniowa)<sup>1</sup> do większych długości fali (najgłębiej)<sup>10</sup> przedstawia (A) obraz dermoskopowy i (B) cyfrowo określony brzeg zmiany. Obrazy dostarczone przez MelaSciences.

galnych przez oko ludzkie, sięgających do 2 mm pod powierzchnię skóry.

Metodę multispektralną wzbogacono o sztuczne sieci neuronowe, co wielokrotnie poprawiło algorytm diagnostyczny. Zapewnia ona obiektywną ocenę, ograniczając przez to zmienność interpretacji przez różnych lekarzy, może być zatem wykorzystywana do wykrywania zmian skórnych, wymagających dalszej diagnostyki, przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.<sup>79</sup>

MelaFind (Elektro-Optical Sciences, Irvington, NY) jest multispektralnym dermoskopem cyfrowym ze specjalistyczną głowicą i oprogramowaniem ułatwiającym odróżnienie wczesnej postaci czerniaka od innych zmian skórnych.<sup>80</sup> Dane są gromadzone za pomocą ręcznego urządzenia wyposażonego w iluminator emitujący światło o 10 różnych określonych długościach fali w zakresie od 430 do 950 nm (w tym bliską podczerwień), kontrolowanych przez wąskie filtry interferencyjne na obracających się kołach. Czujnik fotonów służy zapisywaniu obrazu. Charakterystyczne cechy obrazów są wyłaniane dzięki opatentowanemu oprogramowaniu.<sup>81,82</sup> Określa ono granice zmian i generuje sekwencję 10 obrazów cyfrowych wytworzonych przed mniej niż 3 sekundy (ryc. 10). Analiza obrazów uwzględnia maksymalne wartości fali elementarnej, asymetrię, różnorodność barw, zmiany odvodu i faktury znamienia, a wynik jest podawany w formie binarnego zalecenia wykonania biopsji lub nie. Baza danych o zmianach barwnikowych MelaFind zawiera obrazy MelaFind uzyskane *in vivo* oraz odpow-

wiadające im wyniki badania histopatologicznego około 9000 wycinków pochodzących od około 7000 chorych. W badaniach wykazano, że czułość MelaFind sięga 95-100%, a swoistość 70-85%.

SolarScan (Polartechnics, Sydney, Australia) jest automatycznym urządzeniem wyposażonym w kamerę wideo z potrójnym urządzeniem ze sprzężeniem ładunkowym, pozwalającą na uzyskiwanie obrazów cyfrowych zmian skórnych. Głowica wideo przylega do skóry posmarowanej warstwą olejku, by wyeliminować odbicia światła od powierzchni. Otrzymany obraz porównuje się z empiryczną bazą danych zawierającą ponad 1800 łagodnych i złośliwych znamion. Zmiany barwy, wzoru i rozmiaru są zapisywane wraz z położeniem każdego z monitorowanych znamion na mapie geograficznej skóry chorego. Zdjęcia zmian w różnych punktach czasowych można oglądać jednocześnie, a ich analiza jest wyświetlana na 4 różnych wykresach. Metoda pozwala na wykrycie 14 odcieni barw dermoskopowych, jak również struktur o typie biało-niebieskiego welonu (jest to jedna z najważniejszych cech inwazyjnego czerniaka), a swoistość rozpoznawania czerniaka sięga 97%.<sup>68</sup> Podczas badania 2430 zmian barwnikowych za pomocą SolarScan osiągnięto czułość i swoistość w rozpoznawaniu czerniaka wynoszące odpowiednio 91 i 68%. Wartości były te porównywalne z wynikami uzyskiwanymi przez doświadczonych specjalistów.<sup>83</sup>

Śródskórna analiza spektrofotometryczna (SIAScope, Astron Clinica, Cambridge, Wielka Brytania) opiera się na wykorzystaniu różnic właściwości optycznych poszczególnych składowych skóry. Ocenia rozkład położenia zmian i liczbę chromoforów (melaniny, krwi i kolagenu) w obrębie warstwy brodawkowatej skóry w zakresie podczerwieni, wytwarzając 8 wąskopasmowych filtrowanych spektralnie obrazów. Jest narzędziem o wysokiej rozdzielczości, dzięki któremu można uzyskać szczegółowy i przejrzysty obraz skóry, układu naczyniowego oraz siatek barwnikowych. Bezpośrednio na powierzchni zmiany umieszcza się skaner ręczny emitujący promieniowanie o długości fali 400-1000 nm, po czym skanuje ją za pomocą światła. Generowane obrazy komputerowe ukazują umiejscowienie, liczbę i rozmieszczenie chromoforów w naskórku i warstwie brodawkowatej skóry. Są to cechy uznawane za bardzo swoiste (87%) i czułe (96%) dla czerniaka.<sup>84</sup> Analiza 348 zmian wykazała, że czułość i swoistość metody SIAScopy wyniosły odpowiednio 83 i 80%.<sup>85</sup> Podczas badania porównującego wyniki dermoskopii z wynikami uzyskanymi metodą SIAScopy przeanalizowano 83 zmiany (w tym 12 czerniaków) u 65 chorych, u których lekarz niebędący specjalistą nie mógł wykluczyć rozpoznania czerniaka na podstawie oceny klinicznej. Czułość dermoskopii i metody SIAScopy wyniosła odpowiednio 92 i 100%, a swoistość odpowiednio 81 i 59%.<sup>86</sup>

Rozpoznawanie wspomagane technikami laserowymi

#### Konfokalna laserowa mikroskopia skaningowa

Konfokalna laserowa mikroskopia skaningowa (confocal scanning laser microscopy, CSLM) (VivaScope 3000, Lucid, Rochester, NY) jest nieinwazyjną techniką umożliwiającą obrazowanie zmian skórnych *in vivo* w czasie rzeczywistym na różnych głębokościach w płaszczyznach poziomych, z rozdzielczością odpowiadającą rozdzielczości mikroskopów konwencjonalnych (ryc. 11).<sup>87</sup> Tak duża rozdzielczość pozwala na uwidocznienie jądrowej, komórkowej i tkankowej architektury naskórka oraz leżących pod nim struktur skóry właściwej, bez konieczności wykonywania biopsji. Mikroskop konfokalny wykorzystuje laser o małej mocy i długości fali zbliżonej do podczerwieni, dzięki czemu nie dochodzi do uszkodzenia tkanek.<sup>88</sup> Światło lasera zostaje wyodrębnione z mieszanej wiązki światła i jako jedyne przenika do tkanek, zaś odbite światło fluorescencyjne pada na detektor wyposażony w filtr przestrzenny. Odbite światło jest następnie przekształcane w sygnał elektryczny zapisywany przez komputer. Obrazy przekrojów poziomych są odtwarzane w trzech wymiarach z licznych płaskich obrazów tomograficznych.<sup>89</sup>

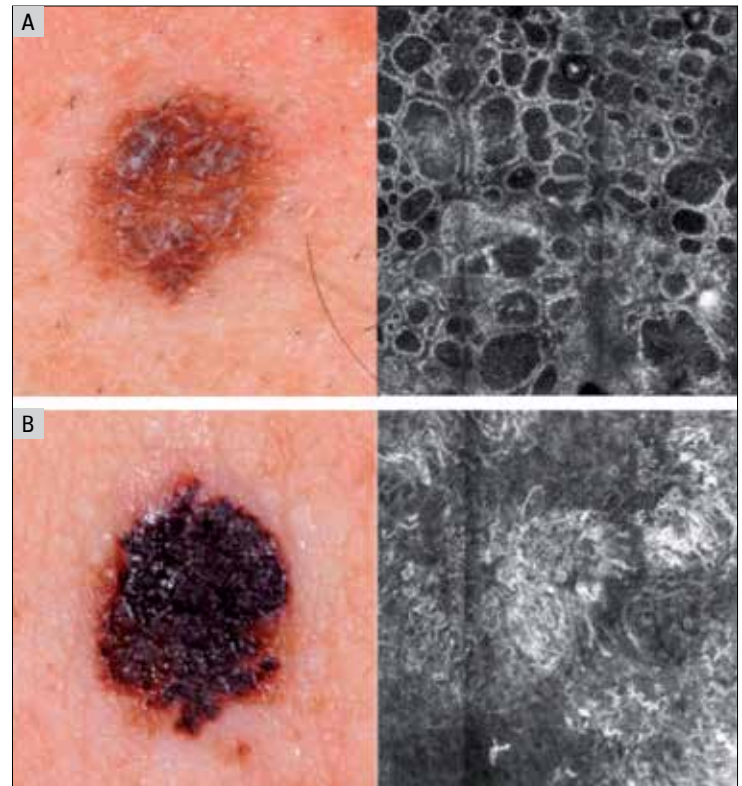
CSLM opiera się na interpretacji obrazów struktur mikroanatomicznych, co przypomina ocenę histopatologiczną. Wykorzystuje przy tym podobne kryteria.<sup>90</sup> Większe długości fali światła umożliwiają głębsze pomiary, sięgające warstwy brodawkowej skóry właściwej.<sup>91</sup> Można rozpoznać różne wzory i cechy cytologiczne zmian łagodnych i złośliwych, które korelują z kryteriami histologicznymi czerniaka.<sup>92</sup> Nowsze techniki CSLM wykorzystują obrazowanie światłowodowe, zamiast detektora z przysłoną otworkową. W praktyce klinicznej można zatem wykorzystywać giętkie urządzenia ręczne.<sup>92</sup>

Większość kryteriów diagnostycznych dla określonych cech CSLM jest wiarygodna i powtarzalna, określa przy tym cechy morfologiczne.<sup>93</sup> Podczas badania oceniającego 125 znamion barwnikowych (37 czerniaków) porównywano CSLM z dermoskopią. Czulość i swoistość dermoskopii wyniosły odpowiednio 89,2 i 84,1%, natomiast czulość i swoistość CSLM odpowiednio 97,3 i 83,0%.<sup>94</sup> Czulość tej metody przewyższała dokładność diagnostyczną dermoskopii.<sup>95</sup> CSLM skuteczniej wykrywa też postacie czerniaka pozbawione barwnika.<sup>96</sup>

#### Refleksyjna mikroskopia konfokalna

Refleksyjna mikroskopia konfokalna (reflectance confocal microscopy, RCM) pozwala na analizę struktur dermoskopowych z większą rozdzielczością

RYCINA 11



Porównanie łagodnej (A) zmiany barwnikowej ze zmianą złośliwą (B) za pomocą mikroskopii konfokalnej. Uwagę zwraca podobieństwo obrazu klinicznego, natomiast wyraźne są różnice w obrazach z mikroskopii konfokalnej. (A: Wzór obrączki z brzegami brodawek i połączeniem skórno-naskórkowym. B: Komórki pagetoidalne i dendrytyczne naciekające naskórek). Zdjęcia zamieszczono dzięki uprzejmości dr. Harolda Rabinovitz.

w porównaniu z CSLM. Jest przy tym bardziej zaawansowana technologicznie i droższa, ale jednocześnie mniej skuteczna w analizowaniu głębszych struktur. Długość fali waha się od 550 do 1000 nm, co pozwala na skośne obrazowanie, które ułatwia odróżnienie zmian łagodnych od nasuwających podejrzenie złośliwych.<sup>97</sup>

Ogólna czulość i swoistość RCM wynosi odpowiednio 90 i 86%.<sup>98</sup> Przyjęcie występowania lub braku melanocytów monomorficznych jako pojedynczego kryterium diagnostycznego zwiększa dokładność diagnostyczną metody. Za pomocą RCM można badać mikroanatomiczne struktury sięgające w głąb jedynie około 300  $\mu\text{m}$ .<sup>99</sup> Nie można zatem ocenić naciekania warstwy siateczkowej. Wyniki wstępne są wprawdzie obiecujące i zachęcają do podejmowania dalszych badań, określenie rzeczywistej roli RCM w rozpoznawaniu czerniaka wymaga jednak uzyskania większego doświadczenia.

### Optyczna tomografia koherencyjna

Optyczna tomografia koherencyjna (optical coherence tomography, OCT) jest techniką umożliwiającą badanie skóry do głębokości około 1 mm. Odbicie światła przez różne struktury tkanki (melaninę i błony komórkowe) powoduje zmienność obrazu korelującą ze zmianami patologicznymi. W badaniu OCT czerniaki charakteryzują się większym nieładem architektonicznym, mniej wyraźną granicą skórno-naskórkową oraz pionowymi strukturami przypominającymi sople, które nie występują w znamionach.<sup>100</sup> Rozdzielczość OCT nie wystarcza wprawdzie, by ocenić morfologię pojedynczych komórek, pozwala jednak uwidocznić architekturę zmiany i skorelować ją z parametrami dermoskopowymi. Nie oceniono w pełni przydatności tej metody w badaniu zmian skórnych, ponieważ nie opublikowano wyników badań przedstawiających jej czułość i swoistość. Ponieważ w zmianach hiperkeratycznych i uniesionych struktury histopatologiczne bywają mniej widoczne, OCT może odgrywać większą rolę w ocenie zmian płaskich, które się nie luszczą.

### ULTRASONOGRAFIA DIAGNOSTYCZNA

Ultrasonografia jest metodą bezpieczną i nieinwazyjną pozwalającą niekiedy uwidocznić subtelne różnice między znamieniem a czerniakiem. W rozpoznawaniu zmian skórnych są przydatne przetworniki fal o wysokiej częstotliwości, wykazują bowiem większą rozdzielczość w wykrywaniu zmian położonych tuż pod powierzchnią skóry. Tak duża rozdzielczość ogranicza jednak głębokość przenikania fali ultradźwiękowej, dlatego wybór głowicy aparatu USG zależy od średnicy i umiejscowienia badanej zmiany.<sup>101</sup>

Badanie ultrasonograficzne o wysokiej rozdzielczości w prezentacji B tradycyjnie wykorzystywano głównie w celu oceny głębokości/grubości nacieku czerniaka. Metoda RTI (reflex transmission imaging) jest formą badania ultrasonograficznego o wysokiej rozdzielczości, którą można kojarzyć z fotografią cyfrową białego światła w celu klasyfikowania barwnikowych zmian skórnych. Rallan i wsp. wykorzystywali RTI w celu wyłonienia parametrów ultrasonograficznych, pozwalających na odróżnienie czerniaka od łagodnych zmian barwnikowych. Znamienne różnice ilościowe pozwalają różnicować czerniaki, brodawki łojotokowe i znamiona. W trakcie badania ultrasonograficznego wykonywanego w prezentacji B z przełączeniem do komputera, głowicą o częstotliwości 20 MHz, czułość odróżniania czerniaka od raka podstawonokomórkowego sięga 100%, a swoistość 79%.<sup>103</sup>

Upowszechnienie zastosowania tej techniki wymaga jej dalszych udoskonaleń. Mimo używania przetworników o różnej częstotliwości, które mogłyby sięgać głę-

biej niż 1,5 cm, przerzutów czerniaka często nie można odróżnić od przerzutów innych nowotworów. Ponadto jednolitość wyników badania USG zależy w dużej mierze od umiejętności i doświadczenia lekarza wykonującego badanie oraz od anatomicznego umiejscowienia zmiany.

### Wykorzystanie wzorów mRNA do rozpoznawania czerniaka

U chorych z podejrzanymi zmianami skórnymi można wykonywać badania w kierunku mRNA charakterystycznego dla czerniaka. Wykorzystanie nieinwazyjnej metody zwanej tape-stripping (progresywnego zdzierania warstwy rogowej – przyp. red.) pozwala na uzyskanie, a następnie badanie komórek górnych warstw naskórka. Zaletą tej techniki jest nieinwazyjność, szybkość i łatwość zastosowania, a także bezbolesność. Na barwnikową zmianę skórną nakłada się taśmę przyklepną i energicznie pociera nią ruchem okrężnym. Krawędź zmiany zaznacza się na taśmie markerem. Wraz z odklejaną taśmą są odrywane powierzchniowe warstwy komórek, z których uzyskuje się mRNA. Część taśmy poza zaznaczonym brzegiem usuwa się, dzięki czemu prawidłowy naskórek otaczający zmianę nie jest badany. Po pobraniu odpowiedniej ilości mRNA jest on badany metodą immunohistochemicznej radiografii cyfrowej (ribonuclease protection assay, RPA), oceniającą ekspresję genów. Pozwala ona odróżnić czerniaka od zmian łagodnych.<sup>104</sup> W badaniu, podczas którego oceniano 150 podejranych zmian barwnikowych, pobierano komórki metodą tape-stripping, po czym barwiono je błękitem toluidyny i poddawano badaniu cytologicznemu (bez analizy mRNA). Czułość i swoistość metody wyniosły odpowiednio 68,7 i 74,5%, co świadczy, że jest ona przydatna we wczesnym rozpoznawaniu czerniaka.<sup>105</sup>

Wachsman i wsp. czterokrotnie badali podejrzone zmiany barwnikowe metodą tape-stripping, po czym weryfikowano je histopatologicznie. Negatywną kontrolą były prawidłowe komórki skóry pobrane metodą tape-stripping. Autorzy opisali 20 genów klasyfikatorów odróżniających czerniaka od znamion atypowych. Dalsze badania wykazały, że czułość oznaczania tych genów w rozpoznawaniu czerniaka *in situ* lub inwazyjnego wyniosła 100%, swoistość 90,6%, a dokładność diagnostyczna 92,4%.<sup>106,107</sup> Trwają badania kliniczne mające na celu udoskonalenie profili ekspresji genów w celu rozpoznania wczesnych postaci czerniaka.

Chociaż metoda tape-stripping jest nadal na etapie wczesnych badań, ostatecznie może się okazać przydatnym badaniem poprzedzającym ocenę przesiewową, pozwalającą wyodrębnić zmiany wymagające weryfikacji histopatologicznej. Wskazaniem do biopsji byłoby uzyskanie dodatniego wyniku badania określonego profilu ekspresji genów występujących w przebiegu czerniaka.

KOMÓRKOWA OPORNOŚĆ ELEKTRYCZNA  
(BIOIMPEDANCJA)

Oporność elektryczną (bioimpedancję) zmian skórnych badano w celu oceny różnic między nowotworami skóry a zmianami łagodnymi.<sup>108</sup> Poziomy bioimpedancji są funkcją kształtu komórki i jej budowy, błon komórkowych oraz zawartości wody w komórce. Na tych cechach opierają się różnice w impedancji elektrycznej zmian nowotworowych i łagodnych, ponieważ komórki nowotworowe mają zwykle inny kształt, wielkość i orientację przestrzenno-czasową niż komórki zmian łagodnych.<sup>109</sup>

Pomiary bioimpedancji podejrzanych zmian są wykonywane zarówno w środkowej części zmiany, jak i kontrolnie w skórze niezmienionej. W obu okolicach pomiaru dokonuje się na 5 poziomach głębokości, od około 0,1 do 2 mm w głąb tkanki. Uzyskane dane są poddawane analizie komputerowej.<sup>110</sup> Cały proces zajmuje około 7 minut.

Czułość bioimpedancji w rozpoznawaniu czerniaków *in situ* i czerniaków płytko naciekających sięga niemal 100%. Jej czułość w odróżnianiu czerniaków od zmian łagodnych wynosi 92-100%, a swoistość 67-75%.<sup>110</sup> Mikroinwazyjne elektrody w kształcie kolców mogą być skuteczniejsze w wykrywaniu czerniaków (czułość 92%, swoistość 80%) niż regularnie wykorzystywane elektrody nieinwazyjne.<sup>112</sup> Ponieważ impedancja elektryczna ludzkiej skóry znacznie różni się w zależności od okolicy ciała, wieku, płci i pory roku, wystandaryzowanie uzyskiwanych wyników wymaga przeprowadzenia dalszych badań.<sup>113</sup>

## AKTUALNE ZALECENIA

W odróżnieniu od nowotworów narządów wewnętrznych umiejscowienie czerniaka w skórze umożliwia ustalenie rozpoznania za pomocą metod nieinwazyjnych. W ostatnim 25-leciu nastąpił wyraźny postęp w technikach wykrywania czerniaka. Poczynając od wprowadzenia kryteriów ABCD, poprzez aktualne próby stosowania złożonych algorytmów komputerowych i markerów genetycznych, wszystkie wprowadzone metody zwiększyły prawdopodobieństwo rozpoznawania wczesnych postaci czerniaka. Obecnie najpowszechniej dostępnymi badaniami są porównywanie obrazów wyjściowych i dermoskopia. Z powodzeniem i bez ponoszenia większych kosztów można je włączyć do praktyki lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w celu oceny zmian barwnikowych.<sup>114</sup> Techniki takie, jak mikroskopia konfokalna są dostępne tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach. Kilka metod wspomaganych komputerowo jest bliskich zarejestrowania przez US Food and Drug

Administration (FDA), a gdy staną się już dostępne, będą wystarczająco proste, aby ułatwić rozpoznawanie czerniaka lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej.

Pewnym utrudnieniem w korzystaniu z tych technik jest jednak konieczność posiadania wyrobionego oka, pozwalająca wybrać z wielu zmian występujących powszechnie te, które wymagają dalszej diagnostyki. Przed ponad 40 laty dr Neville Davis stwierdził, że czerniak pisze swe przesłanie na skórze własnym atramentem, które wszyscy widzą, ale nie każdy je rozumie.<sup>115</sup> Czułość rozpoznawania czerniaka przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jest zniżej (31%) niż czułość jego rozpoznawania przez specjalistów.<sup>116</sup> Biorąc pod uwagę, że w Stanach Zjednoczonych ponad dwie trzecie chorych za zmianami skórnymi leczą specjaliści innych dziedzin niż choroby skóry, ich szkolenie powinno być skuteczniejsze i wprowadzane wcześniej, musi też docierać do wszystkich lekarzy, by pogłębić ich przenikliwość diagnostyczną i wiedzę o nowotworach skóry. Zaledwie 25% rezydentów podstawowej opieki zdrowotnej przebyło jakiegokolwiek szkolenie w tej dziedzinie, a czterokrotnie w ciągu roku przeprowadzanie pełnego badania skóry wyraźnie poprawia umiejętności rezydentów.<sup>117</sup>

## DALSZY PERSPEKTYWA

Mimo postępów w diagnostyce czerniaka dokonanych w ostatnim 25-leciu kluczową rolę nadal odgrywa odpowiednio wczesne rozpoznanie nowotworu i szybko wdrożone leczenie. Skuteczność leczenia wymaga dostrzeżenia jak najwcześniejszych postaci nowotworu, co mogą ułatwić nowe metody stosowane obok już powszechnie używanych kryteriów ABCD.

Dokładne określenie przydatności, zalet i wad każdej z tych metod wymaga przeprowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych badań. Ponieważ częstość zachorowań na czerniaka stale wzrasta, jednym z najlepszych sposobów walki z tym potencjalnie nieuleczalnym nowotworem jest jego wcześniejsze wykrywanie dzięki wykorzystaniu najlepszych umiejętności wszystkich zaangażowanych w to osób. W miarę doskonalenia dotychczasowych metod i wprowadzania nowych możliwe stanie się osiągnięcie celu, jakim jest zmniejszenie umieralności z powodu czerniaka.

©Copyright 2010, 2011 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinician 2010; 60: 301-316 is published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins Inc. 227 East Washington Square, Philadelphia, PA 19106. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urzędzeń.

## PIŚMIENICTWO

- 1 Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009;129:1666-1674.
- 2 Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute; based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2010. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
- 3 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010 [published online ahead of print July 7, 2010]. *CA Cancer J Clin* doi:10.3322/caac.20073.
- 4 Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ. The rising incidence and mortality rate of malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:760-761.
- 5 Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2003;53:292-302.
- 6 Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.
- 7 Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin* 2000;50:215-236.
- 8 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
- 9 Tsoo H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 pt 1):669-680.
- 10 Montella A, Gavin A, Middleton R, Autier P, Boniol M. Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* 2009;45:2360-2366.
- 11 Bevona C, Sober AJ. Melanoma incidence trends. *Dermatol Clin* 2002;20:589-595.
- 12 Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985;35:130-151.
- 13 Rigel DS, Friedman RJ. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1060-1061.
- 14 Bono A, Tolomio E, Bartoli C, et al. Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori* 2008;94:11-13.
- 15 Abbasi NR, Yancovitz M, Gutkowitz-Krusin D, et al. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2008;144:469-474.
- 16 Marghoob AA, Slade J, Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ. The ABCDs of melanoma: why change? *J Am Acad Dermatol* 1995;32:682-684.
- 17 Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RA. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
- 18 Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998;197:11-17.
- 19 McGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions: a comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:22-26.
- 20 Ebell M. Clinical diagnosis of melanoma. *Am Fam Physician* 2008;78:1205-1208.
- 21 Messadi M, Bessaid A, Taleb-Ahmed A. Extraction of specific parameters for skin tumour classification. *J Med Eng Technol* 2009;33:288-295.
- 22 Branstrom R, Hedblad MA, Krakau I, Ullen H. Laypersons' perceptual discrimination of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:667-673.
- 23 Barnhill RL, Roush GC, Ernstoff MS, Kirkwood JM. Interclinician agreement on the recognition of selected gross morphologic features of pigmented lesions: studies of melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:185-190.
- 24 Gunasti S, Mulayim MK, Fettahoglu B, et al. Inter-rater agreement in rating of pigmented skin lesions for border irregularity. *Melanoma Res* 2008;18:284-288.
- 25 MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ* 1990;301:1005-1006.
- 26 Grob JJ, Bonerandi JJ. The "ugly duckling" sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134:103-104.
- 27 Scope A, Dusza SW, Halpern AC, et al. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. *Arch Dermatol* 2008;144:58-64.
- 28 Kopf AW, Welkovich B, Frankel RE, et al. Thickness of malignant melanoma: global analysis of related factors. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13:345-390, 401-420.
- 29 Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2771-2776.
- 30 Robinson JK, Turrissi R. Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. *Arch Dermatol* 2006;142:447-452.
- 31 Fisher NM, Schaffer JV, Berwick M, Bologna JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:393-406.
- 32 Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA* 1999;281:640-643.
- 33 Pollitt RA, Geller AC, Brooks DR, Johnson TM, Park ER, Swetter SM. Efficacy of skin self-examination practices for early melanoma detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:3018-3023.
- 34 Robinson JK, Ortiz S. Use of photographs illustrating ABCDE criteria in skin self-examination. *Arch Dermatol* 2009;145:332-333.
- 35 Kantor J, Kantor DE. Routine dermatologist-performed full-body skin examination and early melanoma detection. *Arch Dermatol* 2009;145:873-876.
- 36 Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991;325:171-182.
- 37 Rampen FHJ, Idy JAM, Velson C, et al. False-negative findings in skin cancer and melanoma screening. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:59-63.
- 38 Masri GD, Clark WH, Guerry D 4th, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1042-1048.
- 39 Richert SM, D'Amico F, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: patient surveillance and tumor progression. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:571-577.
- 40 Howell JB, Cockerell CJ. Melanoma Self-examination Day: Melanoma Monday, May 1, 1995. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(5 pt 1):837-838.
- 41 Goldberg MS, Doucette JT, Lim HW, Spencer J, Carucci JA, Rigel DS. Risk factors for presumptive melanoma in skin cancer screening: American Academy of Dermatology National Melanoma/Skin Cancer Screening Program experience 2001-2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:60-66.
- 42 Vandaele MM, Richert B, Van der Endt JD, et al. Melanoma screening: results of the first one-day campaign in Belgium ('melanoma Monday'). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:470-472.
- 43 Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:194-198.
- 44 American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Primary and Preventive Care: Periodic Assessments: Committee Opinion 292. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
- 45 Edman RL, Wolfe JT. Prevention and early detection of malignant melanoma. *Am Fam Physician* 2000;62:2277-2285.
- 46 Ferrini RL, Perlman M, Hill L. Screening for skin cancer. American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement. *Am J Prev Med* 1998;14:83-86.
- 47 Losina E, Walensky RP, Geller A, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol* 2007;143:21-28.
- 48 Koh HK. Melanoma screening: focusing the public health journey. *Arch Dermatol* 2007;143:101-103.
- 49 US Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:188-193.
- 50 Slue W, Kopf AW, Rivers JK. Total-body photographs of dysplastic nevi. *Arch Dermatol* 1988;124:1239-1243.
- 51 Tiersten AD, Grin CM, Kopf AW, et al. Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:44-48.
- 52 Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 1997;167:191-194.
- 53 Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004;150:706-714.
- 54 Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:719-735, quiz 736-738.
- 55 Halpern AC. The use of whole body photography in a pigmented lesion clinic. *Dermatol Surg* 2000;26:1175-1180.
- 56 Soyer HP, Smolle J, Hodl S. Surface Microscopy: a new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented lesions. *Am J Dermatopathology* 1989;11:1-10.
- 57 Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008;159:669-676.



- 58 Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Diadone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician *vs.* a clinician with minimal dermoscopy training *vs.* computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol* 2002;147:481-486.
- 59 Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:759-767.
- 60 Burrioni M, Sbrano P, Cevenini G, et al. Dysplastic nevus *vs.* *in situ* melanoma: digital dermoscopy analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:679-684.
- 61 Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:45-52.
- 62 Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:679-693.
- 63 Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005;141:1008-1014.
- 64 Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. *Arch Dermatol* 2008;144:509-513.
- 65 Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:998-1006.
- 66 Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:980-985.
- 67 Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg* 2007;33:1198-1206, discussion 1205-1206.
- 68 Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001;137:1583-159.
- 69 Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
- 70 Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. *In vivo* epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993;100:3565-3625.
- 71 Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:683-689.
- 72 Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol* 2008;159:331-336.
- 73 Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-160.
- 74 Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, et al. Instruments and new technologies for the *in vivo* diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:777-797, quiz 798-799.
- 75 Green A, Martin N, Pfitzner J, et al. Computer image analysis in the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:958-964.
- 76 Sober AJ, Burstein JM. Computerized digital image analysis: an aid for melanoma diagnosis. *J Dermatol* 1994;21:885-890.
- 77 Friedman RJ, Gutkowitz-Krusin D, Farber MJ, et al. The diagnostic performance of expert dermoscopists *vs.* a computer-vision system on small-diameter melanomas. *Arch Dermatol* 2008;144:476-782.
- 78 Carrara M, Bono A, Bartoli C, et al. Multispectral imaging and artificial neural network: mimicking the management decision of the clinician facing pigmented skin lesions. *Phys Med Biol* 2007;52:2599-2613.
- 79 Tomatis S, Bono A, Bartoli C, et al. Automated melanoma detection: multispectral imaging and neural network approach for classification. *Med Phys* 2003;30:212-221.
- 80 Elbaum M, Kopf AW, Rabinowitz HS, et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:207-218.
- 81 Kopf AW, Elbaum M, Provost N. The use of dermoscopy and digital imaging in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Skin Res Technol* 1997;3:1-7.
- 82 Gutkowitz-Krusin D, Elbaum M, Jacobs A, et al. Precision of automatic measurements of pigmented skin lesion parameters with a Melafind(TM) multispectral digital dermoscope. *Melanoma Res* 2000;10:563-570.
- 83 Menzies SW, Bischof L, Talbot H, et al. The performance of SolarScan: an automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:1388-1396.
- 84 Michalska M, Chodorowska G, Krasowska D. SIAscopy—a new non-invasive technique of melanoma diagnosis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2004;59:421-431.
- 85 Moncrieff M, Cotton S, Claridge E, Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol* 2002;146:448-457.
- 86 Glud M, Gniadecki R, Drzewiecki KT. Spectrophotometric intracutaneous analysis *versus* dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre. *Melanoma Res* 2009;19:176-179.
- 87 Lorber A, Wiltgen M, Hofmann-Wellenhof R, et al. Correlation of image analysis features and visual morphology in melanocytic skin tumours using *in vivo* confocal laser scanning microscopy. *Skin Res Technol* 2009;15:237-241.
- 88 Branzan AL, Landthaler M, Szeimies RM. *In vivo* confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci* 2007;22:73-82.
- 89 Ono I, Sakemoto A, Ogino J, Kamiya T, Yamashita T, Jimbow K. The real-time, three-dimensional analyses of benign and malignant skin tumors by confocal laser-scanning microscopy. *J Dermatol Sci* 2006;43:135-141.
- 90 Busam KJ, Charles C, Lohmann CM, Marghoob A, Goldgeier M, Halpern AC. Detection of intraepidermal malignant melanoma *in vivo* by confocal scanning laser microscopy. *Melanoma Res* 2002;12:349-355.
- 91 Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. *In vivo* confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol* 1999;113:293-303.
- 92 Langley RG, Burton E, Walsh N, Propperova I, Murray SJ. *In vivo* confocal scanning laser microscopy of benign lentiginosities: comparison to conventional histology and *in vivo* characteristics of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:88-97.
- 93 Gerger A, Hofmann-Wellenhof R, Samonigg H, Smolle J. *In vivo* confocal laser scanning microscopy in the diagnosis of melanocytic skin tumours. *Br J Dermatol* 2009;160:475-481.
- 94 Langley RG, Walsh N, Sutherland AE, et al. The diagnostic accuracy of *in vivo* confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 2007;215:365-372.
- 95 Patel JK, Konda S, Perez OA, Amini S, Elgart G, Berman B. Newer technologies/techniques and tools in the diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 2008;18:617-631.
- 96 Busam KJ, Hester K, Charles C, et al. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by *in vivo* confocal scanning laser microscopy. *Arch Dermatol* 2001;137:923-929.
- 97 Tannous ZS, Mihm MC, Flotte TJ, Gonzalez S. *In vivo* examination of lentigo maligna and malignant melanoma *in situ*, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: comparison of *in vivo* confocal images with histologic sections. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:260-263.
- 98 Hofmann-Wellenhof R, Wurm EM, Ahlgrim-Siess V, et al. Reflectance confocal microscopy—state-of-art and research overview. *Semin Cutan Med Sur* 2009;28:172-179.
- 99 Gerger A, Koller S, Kern T, et al. Diagnostic applicability of *in vivo* confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 2005;124:493-498.
- 100 Gambichler T, Regener R, Bechara FG, et al. Characterization of benign and malignant melanocytic skin lesions using optical coherence tomography *in vivo*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:629-637.
- 101 Gambichler T, Moussa G, Bahrenberg K, et al. Pre-operative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: a comparative study. *Dermatol Surg* 2007;33:818-824.
- 102 Rallan D, Bush NL, Bamber JC, Harland CC. Quantitative discrimination of pigmented lesions using three-dimensional high-resolution ultrasound reflex transmission imaging. *J Invest Dermatol* 2007;127:189-195.
- 103 Harland CC, Kale SG, Jackson P, Mortimer PS, Bamber JC. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *Br J Dermatol* 2000;143:281-289.
- 104 Morhenn VB, Chang EY, Rheins LA. A noninvasive method for quantifying and distinguishing inflammatory skin reactions. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 pt 1):687-692.
- 105 Berardi P, Arcangeli F. The tape stripping toluidine blue (TSTB) method in the diagnosis of malignant melanoma: an investigator-blind study. *Melanoma Res* 1992;2:93-99.

106 Wachsmann W, Zapala M, Udall D, et al. Differentiation of melanoma from dysplastic nevi in suspicious pigmented skin lesions by non-invasive tape stripping. [http://www.nugeninc.com/pdfs/wachsmann\\_sid\\_poster\\_la\\_2007.pdf](http://www.nugeninc.com/pdfs/wachsmann_sid_poster_la_2007.pdf).  
 107 Wong R, Tran V, Talwalker S, Benson NR. Analysis of RNA recovery and gene expression in the epidermis using non invasive tape stripping. *J Dermatol Sci* 2006;44(2):81-92.  
 108 Aberg P, Nicander I, Hansson J, Geladi P, Holmgren U, Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance—a potential screening tool. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:2097-2102.  
 109 Blad B, Baldetorp B. Impedance spectra of tumour tissue in comparison with normal tissue; a possible clinical

application for electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 1996;17(suppl 4A):A105-A115.  
 110 Har-Shai Y, Glickman YA, Siller G, et al. Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:782-790.  
 111 Glickman YA, Filo O, David M, et al. Electrical impedance scanning: A new approach to skin cancer diagnosis. *Skin Res Technol* 2003;9:262-268.  
 112 Aberg P, Geladi P, Nicander I, Hansson J, Holmgren U, Ollmar S. Non-invasive and microinvasive electrical impedance spectra of skin cancer—a comparison between two techniques. *Skin Res Technol* 2005;11:281-286.  
 113 Nicander I, Ollmar S. Electrical impedance measurements at different skin sites related to seasonal variations. *Skin Res Technol* 2000;6:81-86.

114 Menzies SW, Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol* 2009;161:1270-1277.  
 115 Davis N. Modern concepts of melanoma and its management. *Ann Plast Surg* 1978;1:628-629.  
 116 Youl PH, Baade PD, Janda M, Del Mar CB, White-man DC, Aitken JF. Diagnosing skin cancer in primary care: how do mainstream general practitioners compare with primary care skin cancer clinic doctors? *Med J Aust* 2007;187:215-220.  
 117 Wise E, Singh D, Moore M, et al. Rates of skin cancer screening and prevention counseling by US medical residents. *Arch Dermatol* 2009;145:1131-1136.

KOMENTARZ



*Dr hab. n. med.  
 Piotr Rutkowski, prof nadzw. COI  
 Klinika Nowotworów Tkanek  
 Miękkich, Kości i Czerniaków,  
 Centrum Onkologii – Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
 Warszawa*

Omawiany artykuł jest niezwykle cennym opracowaniem zespołu ekspertów dermatologów poświęconym postępowaniu i nowym metodom wczesnej diagnostyki klinicznej czerniaków skóry. Czerniaki skóry stanowią coraz istotniejszy problem onkologiczny ze względu na dużą dynamikę wzrostu zachorowalności na te nowotwory w naszym kraju. Wczesna identyfikacja ich ogniska pierwotnego, możliwa ze względu na lokalizację na powłokach ciała, połączona z wykonaniem biopsji wycinającej zmiany pierwotnej (i ewentualnie następną wycięciem węzłów wartowniczych), stwarza unikalną możliwość wyleczenia chorych na czerniaka skóry.<sup>1</sup>

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne ustalenie rozpoznania jest badanie skóry chorego (które powinno być elementem badań przesiewowych). W artykule podkreślono również zwiększającą się rolę dermoskopii w nieinwazyjnej ocenie zmian melanocytarnych.<sup>2</sup> Stosowanie dermoskopii istotnie zwiększa dokładność diagnostyczną, zmniejsza liczbę niepotrzebnych chirurgicznych zabiegów diagnostycznych i ułatwia obserwację kliniczną chorych z dużą liczbą znamion atypowych. Diagnostyczny system wspomagany komputerowo powinien być stosowany jako narzędzie wspomagające, a nie narzędzie diagnostyczne pierwszej linii. Fotografia całego ciała jest przydatna w klinicznej obserwacji chorych z grup dużego ryzyka. Refleksyjna laserowa skaningowa mikroskopia konfokalna skóry zapewnia bezprecedensową zdolność do uwidocznienia szczegółów zmian wizualizacji nieprawidłowości skórnych, porównywalną z ba-

daniem histopatologicznym.<sup>3</sup> Jest ona jednak narzędziem kosztownym i czasochłonnym. Metoda ta znajduje zastosowanie w przypadkach wątpliwych, gdy wykonanie biopsji wycinającej jest niemożliwe (na przykład przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci).

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest nadal badanie histopatologiczne całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Biopsja wycinająca całej zmiany barwnikowej nie tylko umożliwia ustalenie rozpoznania czerniaka, lecz również dostarcza niezbędnych informacji prognostycznych i oceniających stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM. Dlatego jest metodą rozstrzygającą o postępowaniu diagnostycznym, a przy tym jedyną, której wykorzystanie zalecają onkolodzy leczący chorych na czerniaki oraz patomorfodolodzy rozpoznający ostatecznie te nowotwory.

Stosowane nieinwazyjne technologie obrazowania (zwłaszcza dermoskopia)<sup>4</sup> uzupełniają oglądanie skóry gołym okiem zgodnie z zasadami schematu ABCD(E) i w codziennej praktyce lekarskiej mają na celu prawidłową kwalifikację do biopsji wycinającej, jak najdokładniejsze ustalenie rozpoznania klinicznego i ograniczenie wskazań do wykonywania niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych, co przyczynia się do ograniczania kosztów terapii i poprawy wyników leczenia czerniaka skóry.

PIŚMIENNICTWO

1 Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniaki skóry - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2009;5:20-32.  
 2 Placek W. Diagnostyka i obraz dermatoskopowy czerniaka skóry. W: Ruka W, Nowecki Z, Rutkowski P. Czerniak skóry u dorosłych. *Medipage*, Warszawa 2005:51-61.  
 3 Gerger A, Koller S, Weger W, et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for *in vivo* diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer* 2006;107:193-200.  
 4 Wang SQ, Hashemi P. Noninvasive Imaging Technology in the Diagnosis of Melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:174-184.



# Czy nadszedł czas na witaminę D w zapobieganiu nowotworom?

JoAnn E. Manson, MD, Dr PH, Susan T. Mayne, PhD, Steven K. Clinton, MD, PhD

N Engl J Med 2011, 364: 1385-1387.

**P**owszechnie zachwalano potencjalną rolę witaminy D w zapobieganiu nowotworom, dlatego wiele osób było zaskoczonych brakiem omówienia związków diety z nowotworami w nowym wydaniu Dietary Reference Intakes dla witaminy D, opracowanym przez Institute of Medicine (IOM).<sup>1</sup> Działająca przy IOM komisja, w skład której wchodził autorzy tego artykułu, zajmowała się określeniem zapotrzebowania populacyjnego na witaminę D w Ameryce Północnej oraz przeanalizowała dowody wskazujące na związki między witaminą a chorobami kości i innych narządów. Komisja uznała, że witamina D odgrywa ważną rolę w zapewnieniu prawidłowego stanu kości, a dowody na to stanowią mocną podstawę dla określenia potrzeb populacyjnych. Natomiast dowody zależności między witaminą D a chorobami innych układów i narządów, w tym nowotworami, chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami autoimmunologicznymi, okazały się niespójne i nie przesądzały o zależności.

Opierając się na znaczeniu witaminy D dla stanu zdrowia kości, przyjęto, że zalecane dzienne zapotrzebowanie (recommended dietary allowances, RDA) na nią wynosi 600 j.m./24 h dla osób w wieku od roku do 70 lat i 800 j.m./24 h dla osób w wieku powyżej 70 lat. Odpowiada to stężeniu 25-hydroksywitaminy D w surowicy wynoszącemu co najmniej 20 ng/ml (50 nmol/l). Uwzględniając dużą zmienność syntezy witaminy D w skórze i znane czynniki ryzyka rozwoju raka skóry, wartości RDA ustalono po przyjęciu założenia, że ekspozycja na promieniowanie słoneczne będzie minimalna. Komisja uznała też, że zawyżono częstość występowania nieprawidłowych stężeń witaminy D u mieszkańców krajów Ameryki Północnej. U większości z nich stężenia 25-hydroksywitaminy D przekraczają 20 ng/ml, co wystarcza do zapewnienia prawidłowego stanu kości u co najmniej 97,5% populacji.<sup>1</sup>

Komisja przeanalizowała wszechstronnie dowody potwierdzające rolę witaminy D w zapobieganiu rozwojowi nowotworów. Wykazała jednak, że wyniki tych badań są niespójne, na ich podstawie nie można zatem ustalić związku przyczynowo-skutkowego. Wnioski płynące z innych przeprowadzonych niedawno analiz są podobne.<sup>2,3</sup> Nie ukończono dotąd ani jednego dużego randomizowanego badania klinicznego poświęconego witaminie D, w którym głównym punktem końcowym byłoby rozpoznanie nowotworu złośliwego. Większość dowodów pochodzi z badań laboratoryjnych, zależności ekologicznych oraz badań obserwacyjnych, oceniających zależność między stężeniami 25-hydroksywitaminy D a nowotworami złośliwymi. Chociaż oznaczanie jej stężeń w surowicy jest przydatnym wskaźnikiem aktualnej ekspozycji na witaminę D, badania asocjacyjne mają poważne ograniczenia. Dokładniej mówiąc małe stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy wiążą się także z czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju nowotworu, takimi jak otyłość (witamina D jest odkładana w tkance tłuszczowej), brak aktywności fizycznej (korelacja z krótszym przebywaniem

**Dr Manson,**  
Department of Medicine,  
Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston,  
Stany Zjednoczone  
i Institute of Medicine Committee  
on Dietary Reference Intakes  
for Vitamin D and Calcium.

**Dr Mayne,**  
Department of Epidemiology  
and Public Health,  
Yale Schools of Public Health  
and Medicine, New Haven, CT,  
Stany Zjednoczone  
i Institute of Medicine Committee  
on Dietary Reference Intakes for  
Vitamin D and Calcium.

**Dr Clinton,**  
Division of Medical Oncology,  
Ohio State University, Columbus,  
Stany Zjednoczone  
i Institute of Medicine Committee  
on Dietary Reference Intakes  
for Vitamin D and Calcium.

poza domem i mniejszą ekspozycją na słońce), ciemna pigmentacja skóry (mniej nasilona synteza witaminy D w odpowiedzi na działanie promieni słonecznych) oraz stosowana dieta i przyjmowanie jej suplementów. Odwrotna zależność również może wprowadzić w błąd, jeśli zły stan zdrowia zmniejsza możliwość podejmowania aktywności poza domem oraz ekspozycję na słońce lub wpływa niekorzystnie na dietę, w wyniku czego zmniejszają się stężenia witaminy D. Wykazanie związku nie jest zatem dowodem zależności przyczynowo-skutkowej. W randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano zmniejszania ryzyka zachorowania na nowotwór przez wiele mikroelementów pokarmowych, które wydawały się obiecujące w badaniach obserwacyjnych (m.in. beta-karotenu, witamin C i E, kwasu foliowego oraz seleniu). Okazało się też, że przyjmowanie dużych dawek niektórych z nich jest szkodliwe.<sup>4</sup>

Teoria, zgodnie z którą witamina D może pomóc zapobiegać rozwojowi nowotworów, jest prawdopodobna z biologicznego punktu widzenia. Receptor witaminy D występuje w większości tkanek. Wyniki badań przeprowadzonych w hodowlach komórkowych i na modelach doświadczalnych sugerują, że kalcytriol sprzyja różnicowaniu komórek, hamuje rozplam komórek nowotworowych, wykazuje też właściwości przeciwzapalne, sprzyjające apoptozie i antyangiogenne. Sugeruje to, choć nie dowodzi, że witamina D może odgrywać rolę w zapobieganiu rozwojowi nowotworów lub spowalniać ich progresję.

Chociaż w kilku badaniach obserwacyjnych wykazano związek między małymi stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a zwiększoną częstością występowania nowotworów i częstszą umieralnością z ich powodu, w badaniach randomizowanych uzyskano na to niewiele dowodów.<sup>1,2</sup> Przeprowadzono trzy takie badania, w tym jedno porównujące wpływ skojarzenia witaminy D z wapniem z wyłączeniem wpływu wapnia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były w nich częstość występowania nowo rozpoznanych nowotworów oraz umieralność z powodu nowotworów, ale uzyskane wyniki były zerowe (tabela).<sup>1-3</sup>

Przeprowadzono trzy obserwacyjne badania kohortowe oceniające zależność między stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a ryzykiem rozwoju raka piersi. Uzyskane w nich wyniki były niespójne: w niewielkim badaniu zależność ta okazała się odwrotna, w jednym z dużych badań nie stwierdzono zależności, w drugim zaś nie stwierdzono ogólnej tendencji, ale obserwowano odwrotną zależność w podgrupach.<sup>1,2</sup> Odwrotna zależność dostrzegana we wstępnych analizach przeprowadzonych podczas jednego z badań zniknęła po dostosowaniu wyników do wartości wskaźnika masy ciała oraz do aktywności fizycznej. Tylko jedno z badań randomizowanych (badanie Women's Health Initiative,

WHI) było wystarczająco duże, by ocenić raka piersi jako odrębny punkt końcowy, choć drugorzędowy. Ogólnie nie wykazano w nim znamiennego wpływu podawania witaminy D na częstość występowania raka piersi (iloraz zagrożeń 0,96, 95% przedział ufności [PU] 0,86-1,07) ani na umieralność z jego powodu (iloraz zagrożeń 0,99). Po stratyfikacji badanej populacji w zależności od wyjściowego spożycia witaminy D (w diecie i suplementach) stwierdzono, że wśród kobiet, których wyjściowe spożycie witaminy D było najmniejsze, podawanie jej zmniejszyło ryzyko zachorowania na raka piersi (iloraz zagrożeń 0,79, 95% PU 0,65-0,97), podczas gdy kobiety, których wyjściowe spożycie witaminy D jest największe, ( $\geq 600$  j.m./24 h) są obecnie obciążone znamienne zwiększonym ryzykiem zachorowania (iloraz zagrożeń 1,34, 95% PU 1,01-1,78,  $p=0,003$  dla interakcji).

Wyniki badań obserwacyjnych, oceniających zależność między stężeniami witaminy D w surowicy a rakiem jelita grubego, ogólnie przemawiały za odwrotną zależnością.<sup>1-3</sup> Metaanaliza danych prospektywnych pochodzących z pięciu badań wykazała, że u osób ze stężeniem 25-hydroksywitaminy D w surowicy wynoszącym co najmniej 33 ng/ml ryzyko wystąpienia raka jelita grubego było o około połowę mniejsze niż wśród chorych ze stężeniami wynoszącymi 12 ng/ml lub mniej. Autorzy badania European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition opisali ostatnio podobną silną odwrotną zależność. Podczas prospektywnego badania Japan Public Health Center nie stwierdzono odwrotnej zależności między stężeniami 25-hydroksywitaminy D w surowicy a występowaniem raka okrężnicy, ale dla raka odbytnicy taka zależność była widoczna. Niewiele jest dowodów pochodzących z badań randomizowanych. W przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu porównującym podawanie witaminy D<sub>3</sub> ze stosowaniem placebo interwencja nie zmieniła częstości występowania raka jelita grubego (ryzyko względne 1,02, 95% PU 0,60-1,74). Również w trakcie badania WHI podawanie wapnia wraz z witaminą D<sub>3</sub> nie zmniejszyło częstości występowania raka jelita grubego (ryzyko względne 1,08, 95% PU 0,86-1,34) ani umieralności z jego powodu (ryzyko względne 0,82, 95% PU 0,52-1,29).

Chociaż badania środowiskowe sugerują, że umieralność spowodowana rakiem gruczołu krokowego jest odwrotnie proporcjonalna do ekspozycji na słońce, wyniki analitycznych badań obserwacyjnych oceniających stężenia 25-hydroksywitaminy D i raka gruczołu krokowego nie potwierdziły takiej zależności.<sup>1-3</sup> W ośmiu spośród 12 badań kliniczno-kontrolnych nie stwierdzono zależności między wyjściowym stężeniem 25-hydroksywitaminy D a ryzykiem zachorowania na raka gruczołu krokowego, a tylko w jednym badaniu ujawniono znamienne odwrotną zależność. W niedawnej analizie kli-