



Nowotwory skóry

dr n. med. Kaja Męcińska-Jundziłł

Katedra Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

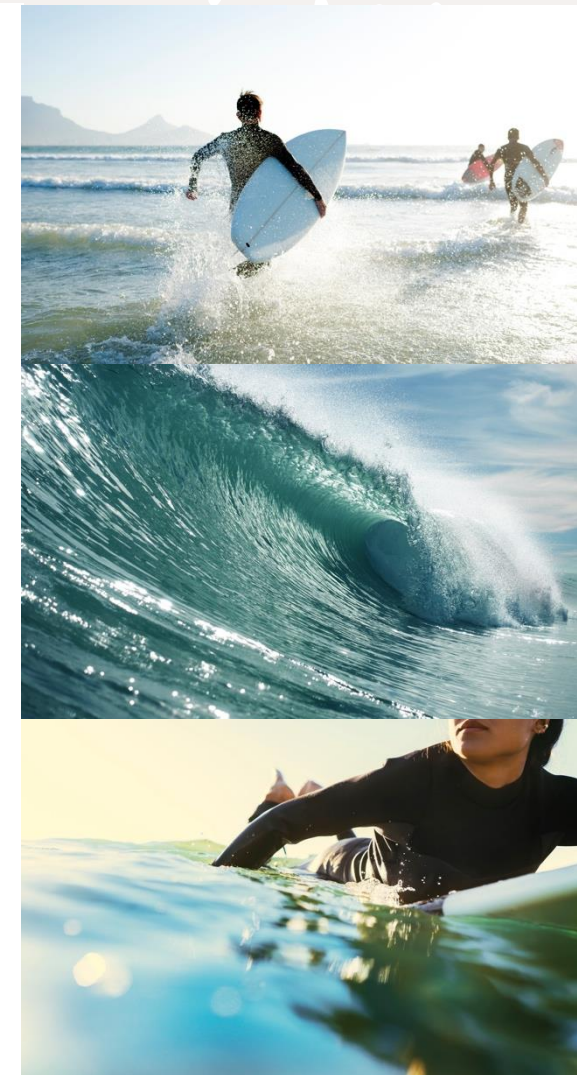
Promieniowanie ultrafioletowe



- Trzy długości fal: UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm), UVA (320–400 nm)
- Nadmierna ekspozycja na UVR prowadzi do oparzenia skóry oraz pigmentacji, a także do efektów oddalonych w czasie:
 - przyspieszonego starzenia skóry,
 - rozwoju zmian przednowotworowych i nowotworowych
 - wyzwalania swoistej immunosupresji
- W przeciwieństwie do UVB, promienie UVA odgrywają większą rolę w procesie starzenia się poprzez:
 - zdolność do głębszego przenikania do skóry właściwej,
 - zdolność pośredniego uszkodzania DNA komórek poprzez nasilanie syntezy wolnych rodników tlenowych
- Największe natężenie UVB jest w godzinach okołopołudniowych, podczas gdy natężenie UVA utrzymuje się na stałym poziomie przez cały dzień
- Promienie UVB w naszej szerokości geograficznej występują jedynie w miesiącach wiosenno-letnich i wówczas biorąc udział w syntezie witaminy D w skórze
- Promienie UVA przechodzą swobodnie przez szyby samochodowe i okienne, które są nieprzepuszczalne dla UVB

Profilaktyka – zasady fotoprotekcji

1. Szukaj cienia i ograniczaj przebywanie na słońcu, szczególnie pomiędzy godziną 10 a 14
2. Wkładaj odpowiednie ubranie: kapelusz, czapka z daszkiem, bluzki lub koszule z długim rękawem, długie spodnie, okulary przeciwsłoneczne
3. Stosuj codziennie nowoczesne kremy z filtrami UVA/UVB z SPF wynoszącym co najmniej 30
4. Przy dłuższym pobycie w warunkach plenerowych stosuj wodoodporne nowoczesne preparaty ochronne UVA/UVB z SPF co najmniej 50
5. Nałóż około 30 ml preparat ochronnego na całe ciało przed wyjściem na dwór
6. Przebywając na dworze, powtarzaj aplikację kremu co 2 godziny i zawsze bezpośrednio po kąpieli wodnej lub spoceniu



Profilaktyka - dermatoskopia

- Termin „dermatoskopia” został użyty w 1920 roku przez niemieckiego dermatologa *Johanna Saphiera*, który nakładał olej immersyjny na wykwity skórne, a następnie oglądał je za pomocą mikroskopu dwuokularowego
- Istotą dermatoskopii jest światło, które jest generowane z urządzenia i odbija się od skóry (jak przy oglądaniu okiem nieuzbrojonym), lecz wnika w nią lepiej uwidaczniając głębiej położone struktury
- Rodzaje dermatoskopów:
 - Ręczne
 - Wideodermatoskopy
- Zastosowanie dermatoskopii w trakcie konsultacji dermatologicznej wydłuża całkowity czas badania **tylko o 72 sekundy**



Profilaktyka - dermatoskopia

- Żelazną zasadą obowiązującą jest konieczność zbadania wszystkich zmian skórnych. Badanie nie powinno ograniczać się do oceny źle wyglądających zmian ze względu na możliwość przeoczenia czerniaka
- Bardzo częstym objawem czerniaka obserwowanym w przypadku znamion jest objaw „brzydkiego kaczątka” (*“the ugly duck”*), kiedy znamię zaczyna w sposób znaczący różnić się od pozostałych znamion na skórze
- Przesiewowe badanie dermatoskopowe powinno być wykonywane 1x w roku, co najmniej 2 miesiące od ostatniej ekspozycji na promieniowanie UV



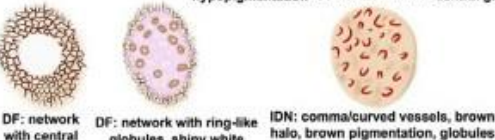
Profilaktyka - dermatoskopia

Step1

1. Nevus (also, see card 2)



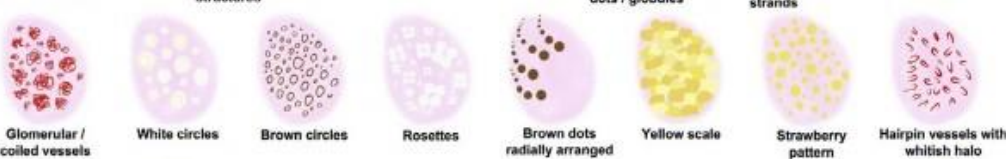
2. DF/IDN



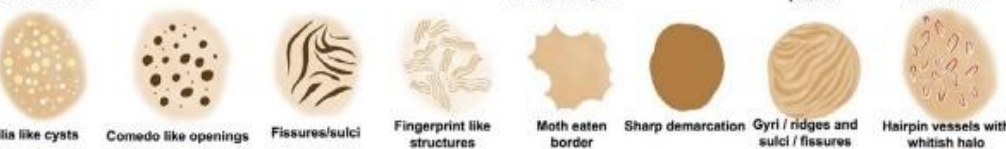
3. BCC



4. SCC



5. Seb K

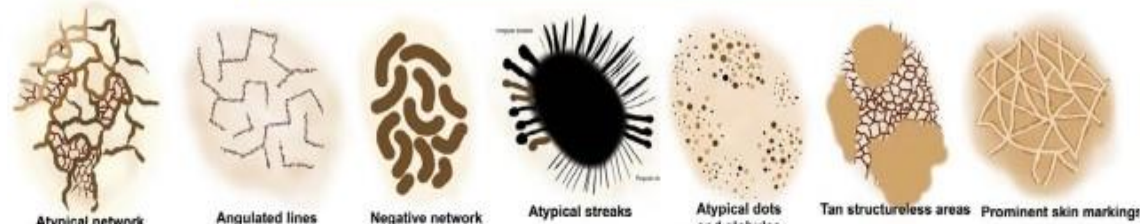


6. Other

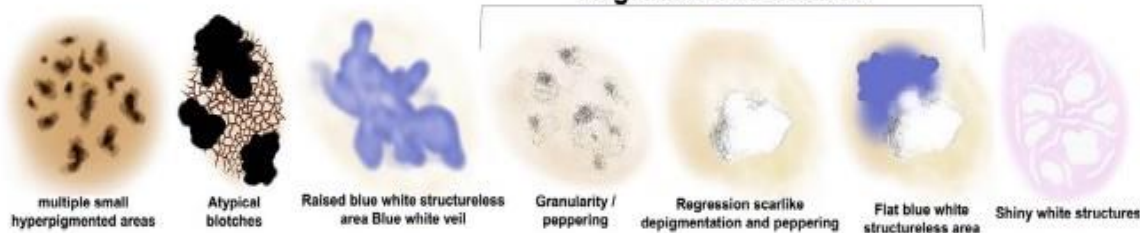


Step 2: Look for
melanoma patterns &
structures
(Card 2&3)

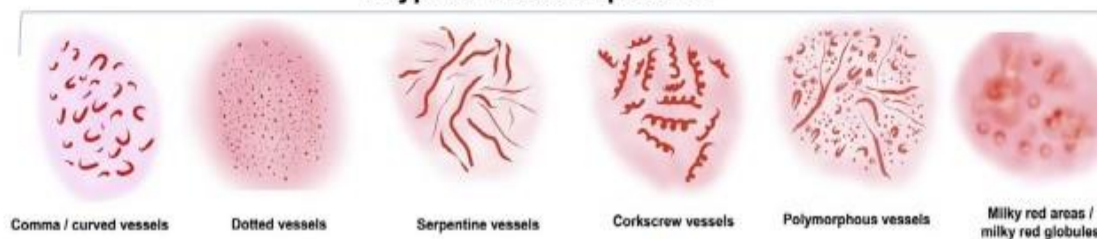
Melanoma specific structures



Regression structures



Atypical vascular patterns



Designed by Ralph P. Braun & Ashfaq A. Marghoob



Designed by Ralph P. Braun & Ashfaq A. Marghoob.

STANY PRZEDNOWOTWOROWE

- ❖ Stany przedrakowe lokalizujące się w obrębie skóry:
 - **rogowacenie słoneczne**
 - rogowacenie powodowane kancerogenami
 - choroba Bowena
- ❖ Stany przedrakowe lokalizując się w obrębie błon śluzowych:
 - śródnabłonkowa neoplazja błony śluzowej jamy ustnej - rogowacenie białe (leukoplakia)
 - śródnabłonkowa neoplazja błony śluzowej okolicy anogenitalnej - erytroplakia

NOWOTWORY SKÓRY

Rak podstawnokomórkowy

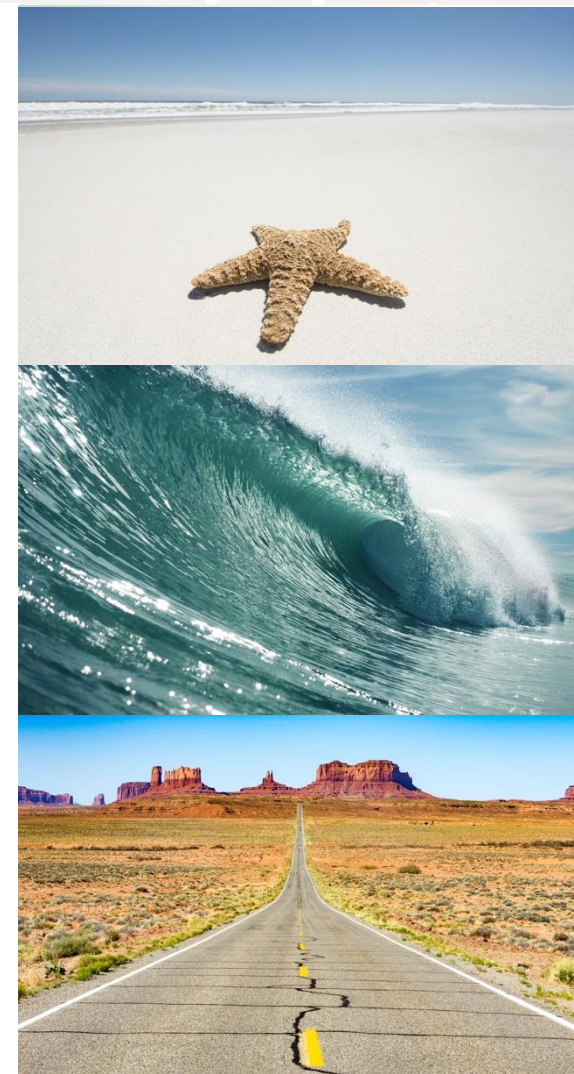
Rak kolczystokomórkowy

Czerniak

Chłoniak skóry z limfocytów B

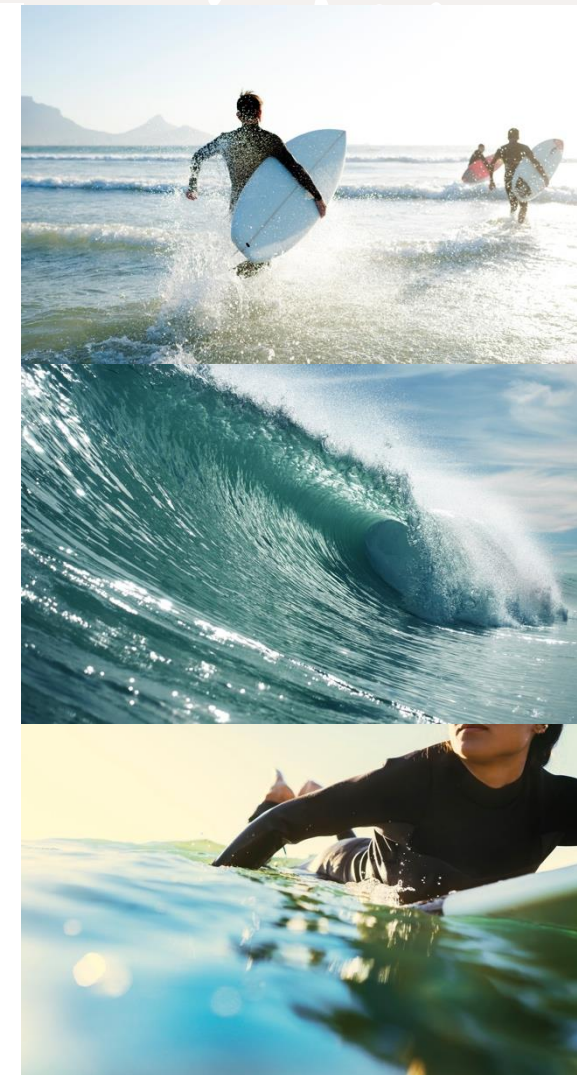
Chłoniak skóry z limfocytów T

Przerzuty nowotworów do skóry

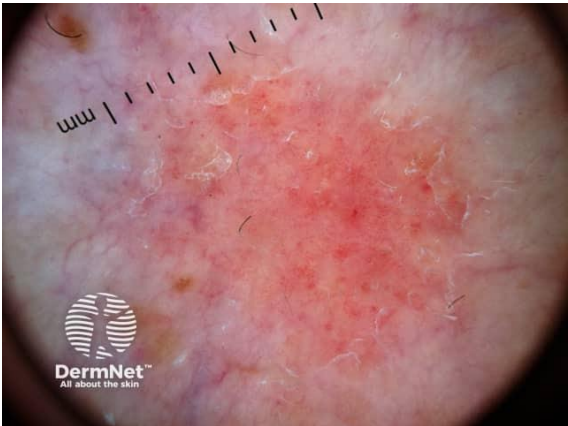


Rogowacenie słoneczne

- Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) jest powszechną chorobą skóry charakteryzującą się występowaniem zmian hiperkeratotycznych na podłożu skóry uszkodzonej działaniem promieni UV lub skóry starczej
- Zmiany rzadko występują pojedynczo, najczęściej obserwuje się kilka do kilkunastu ognisk
- Wiedza na temat istoty AK jest bardzo niska
- Brak świadomości chorych jest przyczyną opóźnienia leczenia
- Po zdiagnozowaniu ognisk AK chorzy nie nalegają na szybszą terapię, gdyż postrzegają te zmiany jako „mało groźne”, niemające wpływu na ogólny stan zdrowia
- Ryzyko progresji do **raka kolczystokomórkowego**



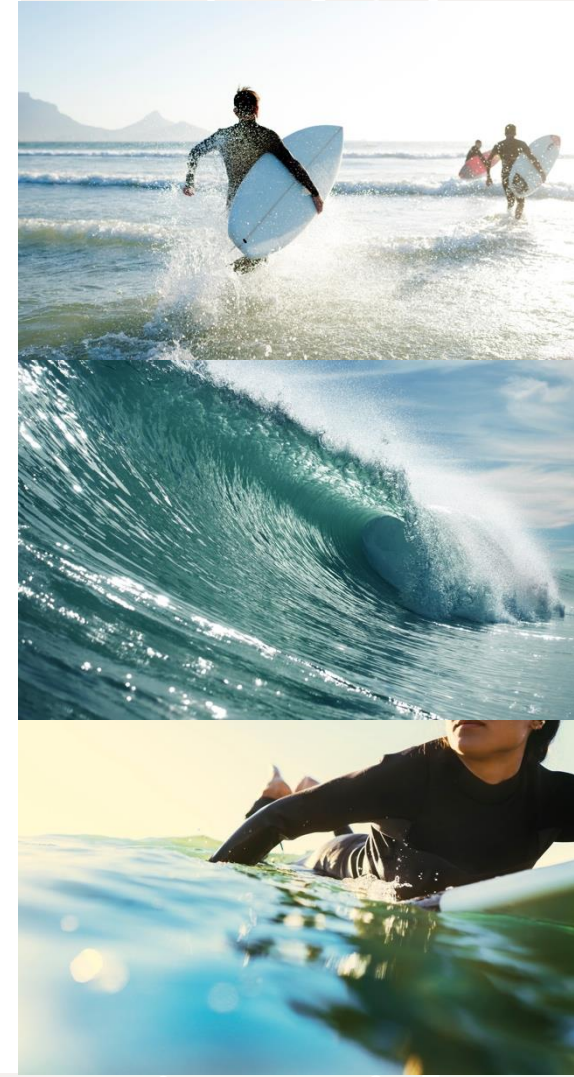
Obraz kliniczny

- ❖ Czerwono-żółte nawarstwienia hiperkeratotyczne ogniska o szorstkiej powierzchni
 - ❖ Zmiany mają wielkość od kilku milimetrów do 2–3 cm, często na niewielkim obszarze występuje kilka ognisk
 - ❖ Rozpoznanie AK ustala się na podstawie obrazu klinicznego i badania dermatoskopowego
- 
- A circular dermatoscopy image showing a skin lesion with a red background and white structureless areas. A scale bar in the top left corner indicates 1 mm. The DermNet logo is visible in the bottom left corner.
- ❖ Badanie histopatologiczne jest zalecane w przypadkach występowania zmian o dużej średnicy, ostrozapalnych, krwawiących, dających objawy podmiotowe głównie w postaci świądu i przeczulicy skóry



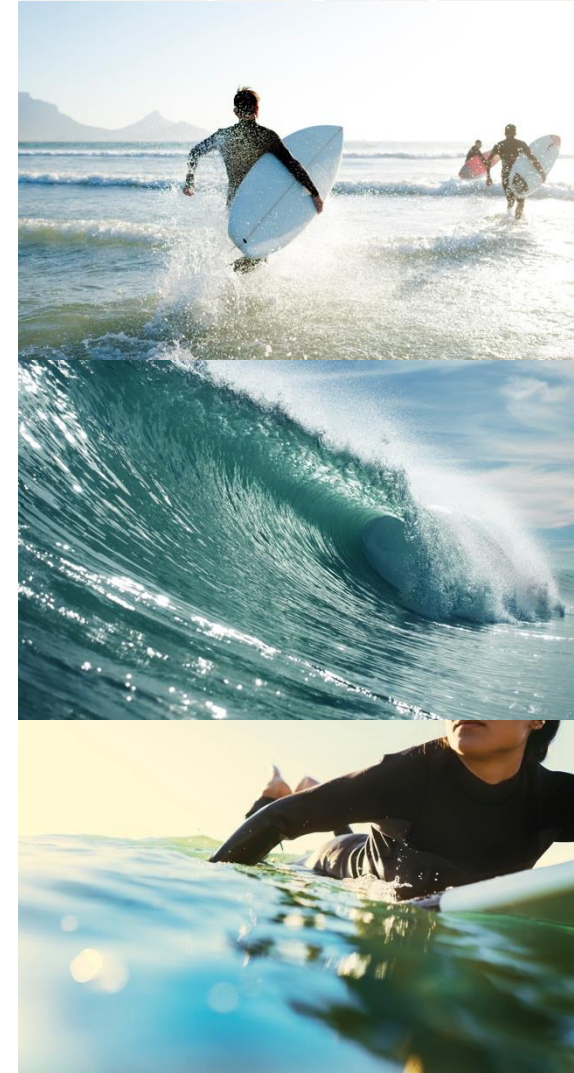
Czynniki ryzyka

- ❖ Starszy wiek, płeć męska, kumulacyjna dawka UVR, niski fototyp skóry (I i II), zamieszkanie w strefach geograficznych okołorównikowych oraz przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych
- ❖ Objawy ognisk AK predysponujące do rozwoju formy złośliwej: naciek lub zapalenie, średnica powyżej 1 cm, szybkie powiększanie się zmiany, krwawienie, rumień i owrzodzenie



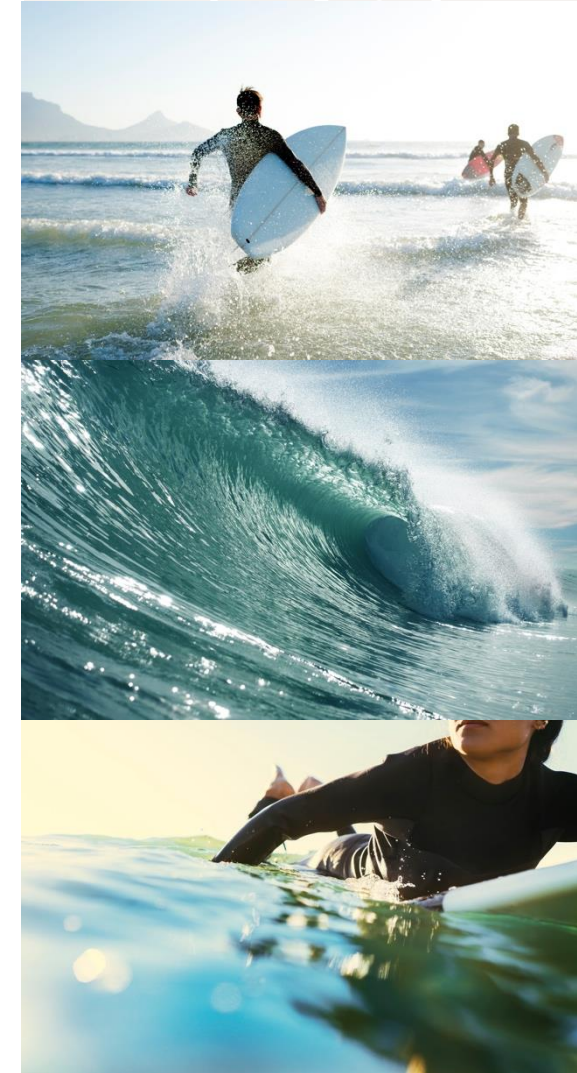
Leczenie

- ❑ Najczęściej stosowana jest **kriodestrukcja (krioterapia)**, często uważana za metodę z wyboru. Jest to metoda prosta, tania, szybka i efektywna, której skuteczność w leczeniu poszczególnych ognisk wynosi 65–75%
- ❑ **Lasery ablacyjne**, zwłaszcza laser CO2 i erbowo-jagowy
- ❑ **łyżeczowanie** oraz **elektrokoagulacja**. Obie metody są efektywne i tanie, ale wymagają znieczulenia miejscowego i skutkują dużym odsetkiem powstania blizn i depigmentacji
- ❑ Alternatywne leki miejscowe: 5-fluorouracyl, imikwimod, terapia fotodynamiczna, pilingi chemiczne, mebutynian ingenolu, diklofenak, tretynoina



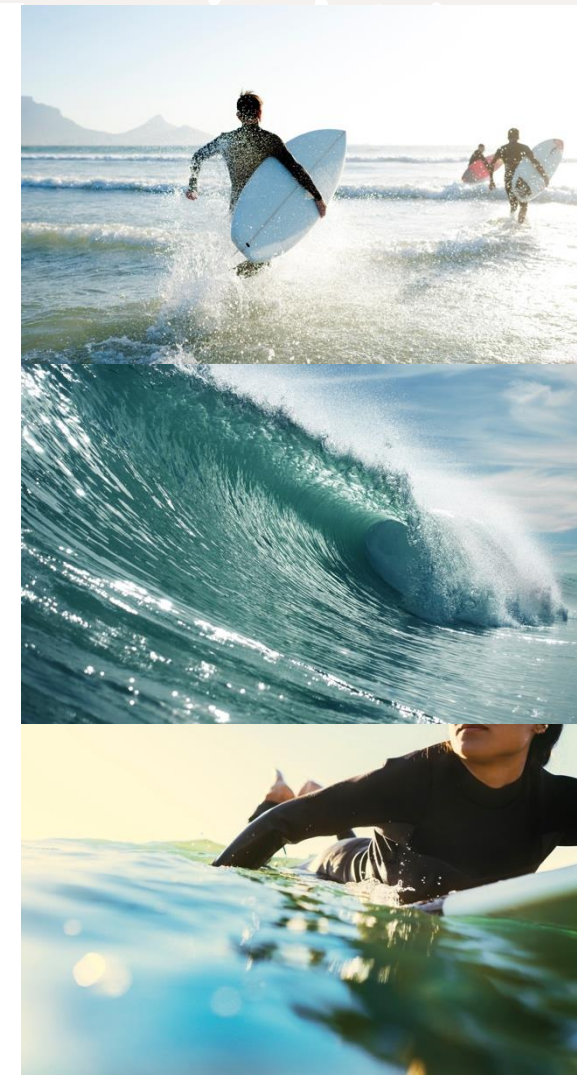
Rak podstawnokomórkowy

- ❑ Rak podstawnokomórkowy (*basal cell carcinoma* – BCC) jest najczęstszym rakiem skóry, a także najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u ludzi rasy białej
- ❑ Charakteryzuje się zazwyczaj wolnym przebiegiem, miejscową złośliwością i niską śmiertelnością
- ❑ Może niekiedy prowadzić do znacznych destrukcji otaczających tkanek i narządów, naciekania i deformacji chrząstek, a nawet kości
- ❑ Cechuje się niewielkim ryzykiem tworzenia przerzutów (ok. 0,0028–0,5% przypadków)
- ❑ Charakteryzuje się 10-procentowym ryzykiem wznowy (w zwykłe w ciągu 3 lat od usunięcia)



Etiologia i czynniki ryzyka

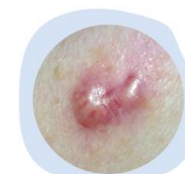
- **Nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV**
- Promieniowanie jonizujące, arsen i aromatyczne związki policykliczne
- Fototypy I i II wg skali Fitzpatricka
- Radioterapia, przewlekła immunosupresja, zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) oraz onkogennymi wirusami brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV)
- Długotrwałe blizny, niegojące się przetoki, owrzodzenia, oparzenia i przewlekłe drażnienia, zapalenie zmieniona skóra
- Czynniki genetyczne: zespół Gorlina-Goltza (*nevoid basal cell carcinoma syndrome* – NBCCS), skóra pergaminowata i barwnikowa (*xeroderma pigmentosum*), pęcherzowe oddzielanie się naskórka, zespół Fergusona-Smitha, zespół Muira-Torre'a, zespół Bazexa i zespół Romb



Obraz kliniczny

- ❖ Typowy obraz kliniczny BCC to blaszka, grudka lub guzek różowej barwy z uniesionym, perełkowanym wałem lub opalizującą, przezroczystą powierzchnią w przypadku guzka
- ❖ Z czasem powierzchnia raka pokrywa się drobnymi nadżerkami, strupami lub ulega owrzodzeniu
- ❖ Rak podstawnokomórkowy skóry występuje w postaci powierzchownej, guzkowej, barwnikowej, twardzinopodobnej oraz wrzodziejącej, która jest najbardziej destrukcyjna dla otaczających tkanek

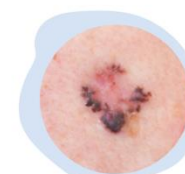
BASAL CELL CARCINOMA TYPES (BCC)



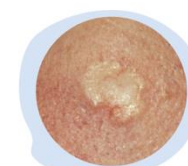
Nodular BCC



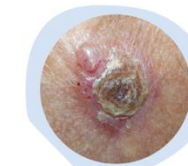
Superficial BCC



Pigmented BCC



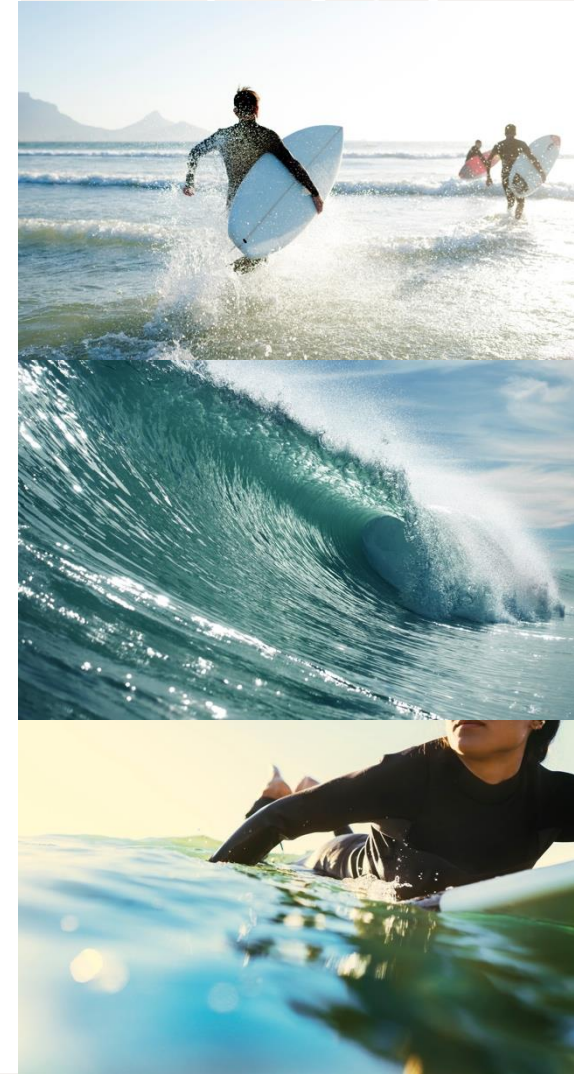
Morphoeic BCC

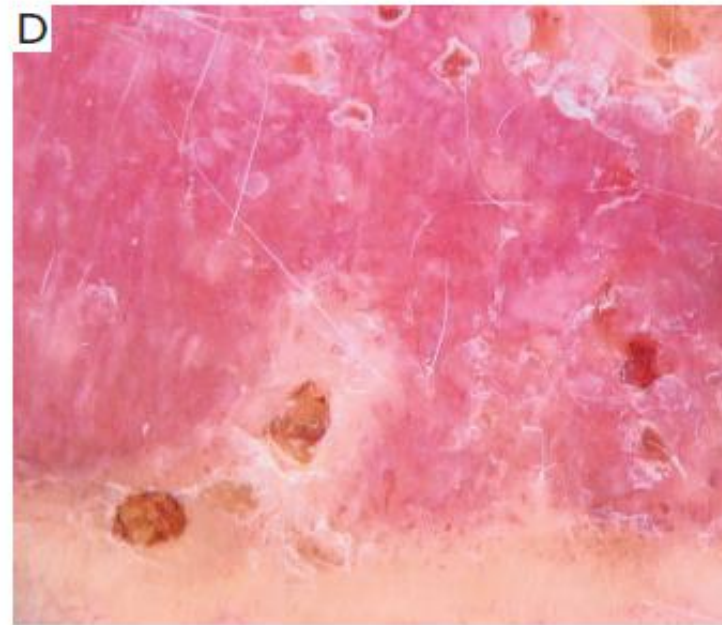
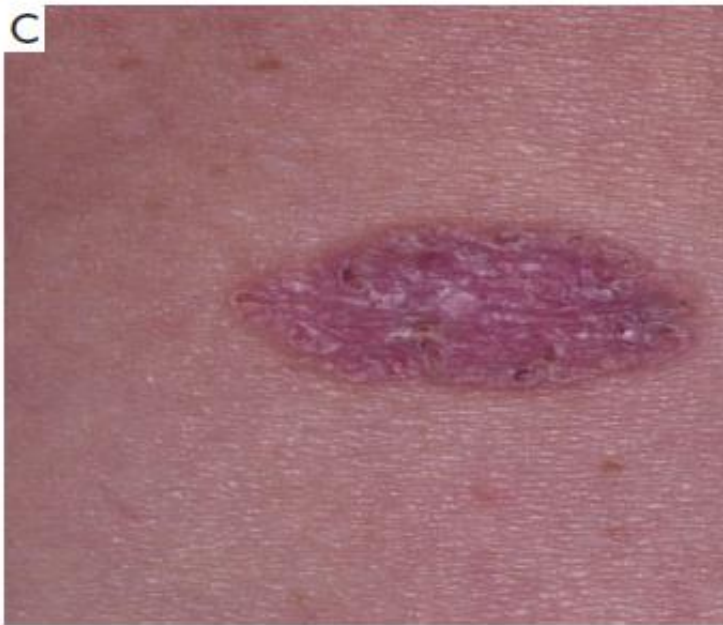


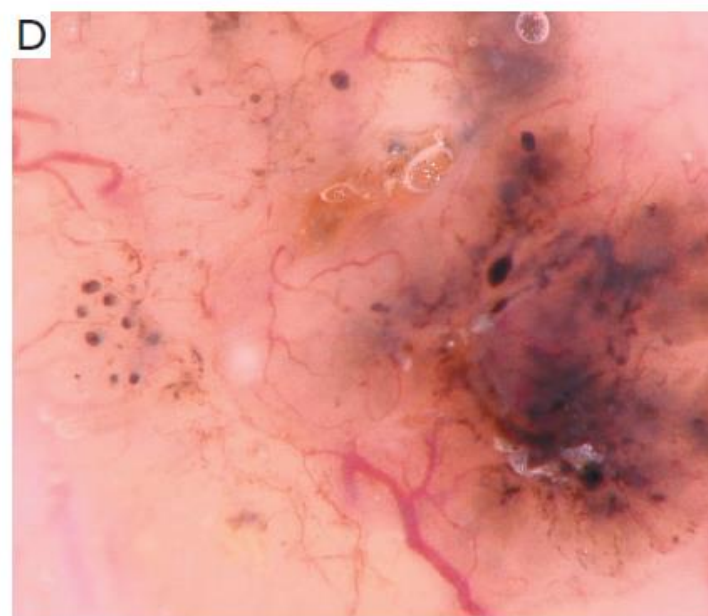
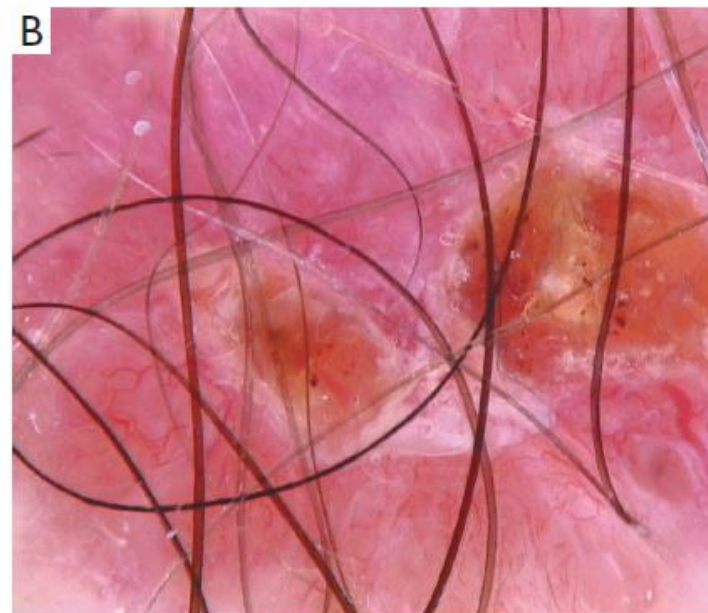
Basosquamous BCC

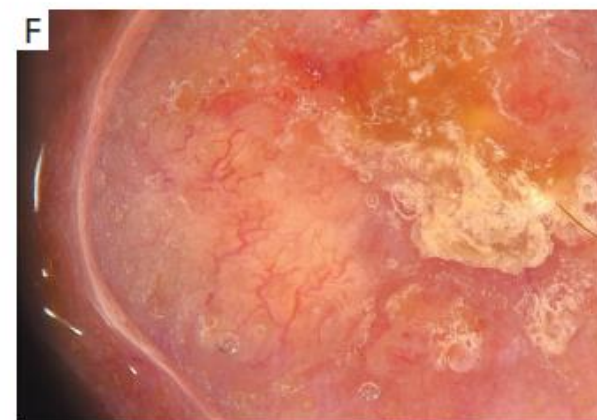
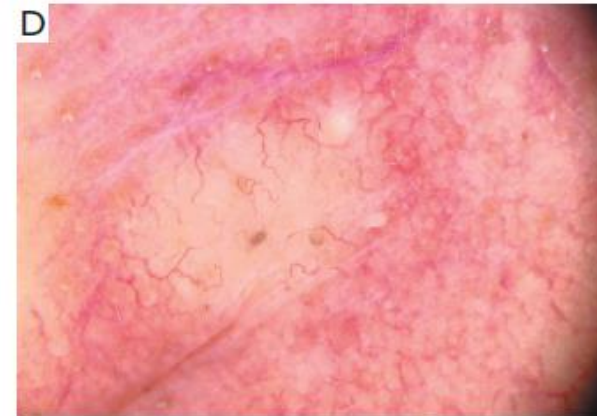
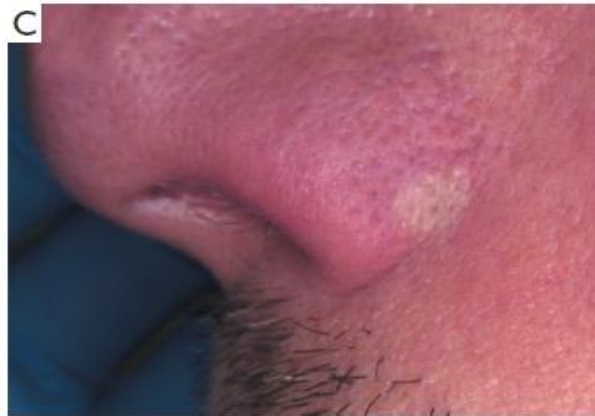
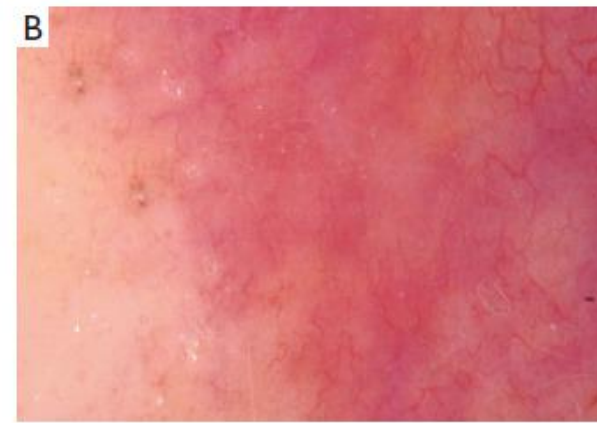
Diagnostyka

- ❖ Znajomość charakterystycznych dla BCC obrazów klinicznych, lokalizacji oraz wywiadu jest niezbędna do ustalenia wstępnego rozpoznania
- ❖ 80% zmian zlokalizowana jest w obrębie skóry głowy i szyi (z czego 90% na twarzy)
- ❖ Często raki te współistnieją ze zmianami charakterystycznymi dla nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UV (plamy soczewicowate, teleangiektazje i rógowacenie słoneczne)
- ❖ W wielu przypadkach typowy wywiad oraz wygląd makroskopowy zmiany umożliwia prawidłowe ustalenie wstępnego rozpoznania BCC
- ❖ W diagnostyce BCC pomocna jest dermoskopia
- ❖ Badanie histopatologiczne jest złotym standardem rozpoznawania BCC

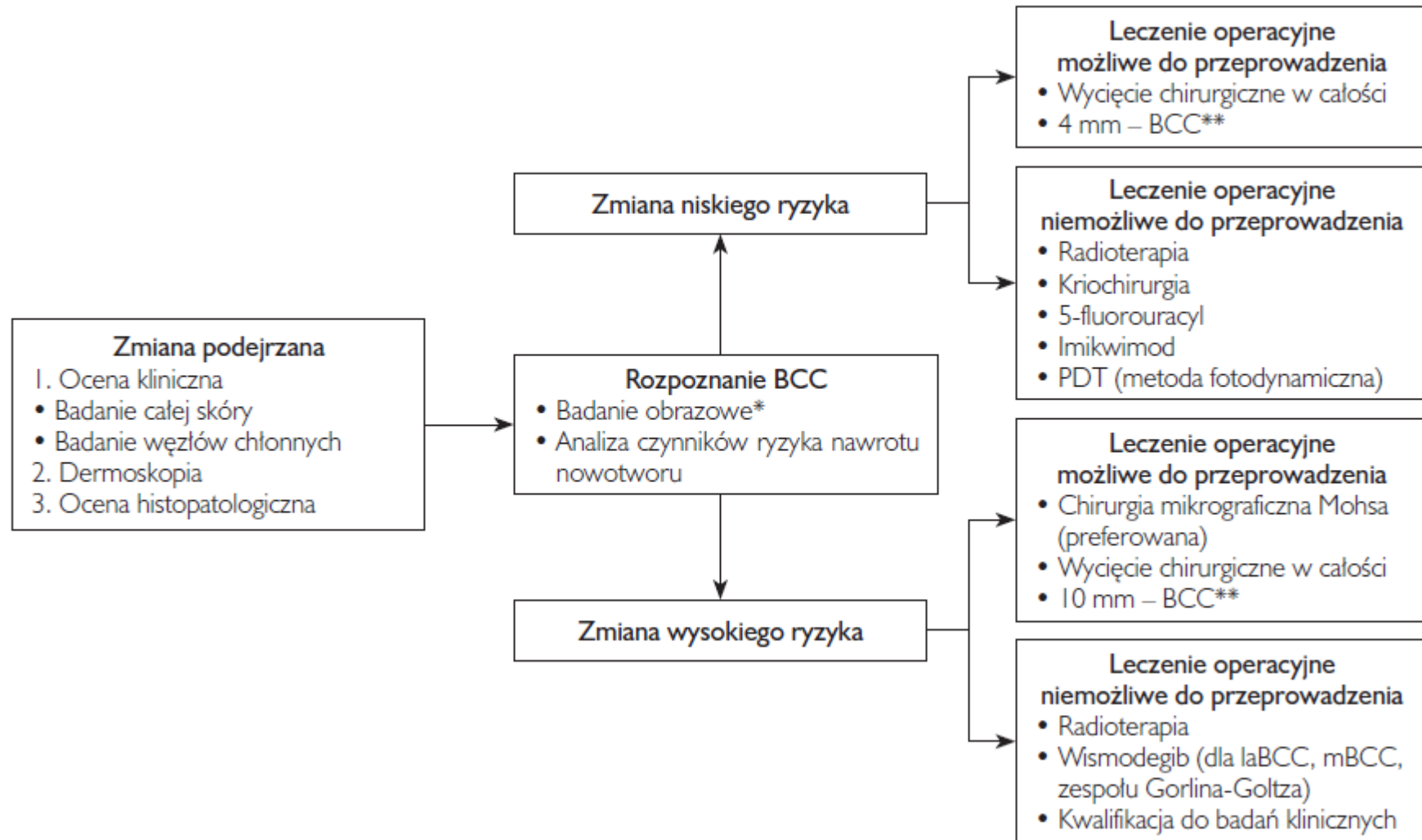






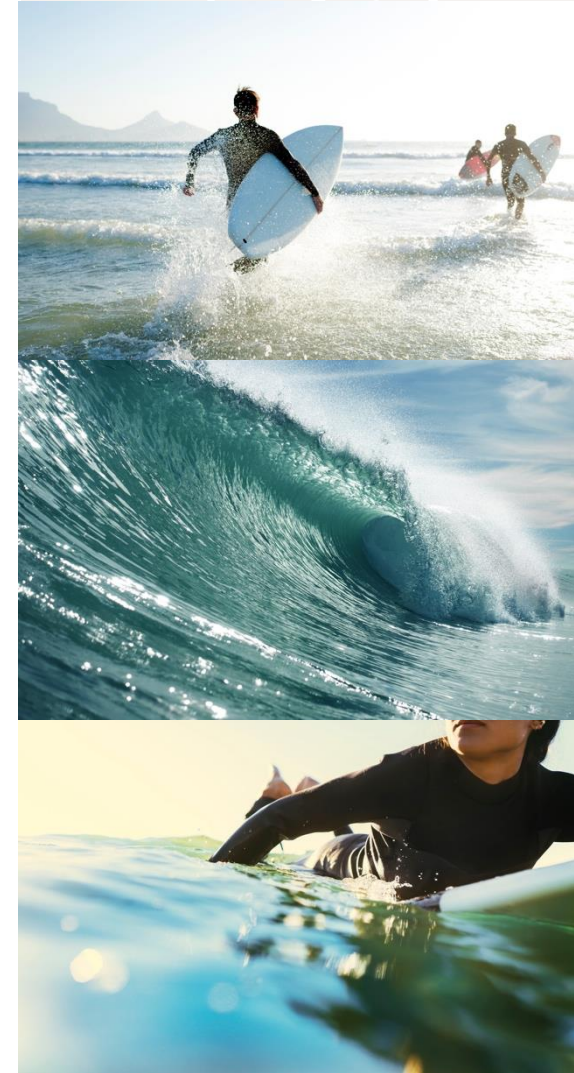


Leczenie



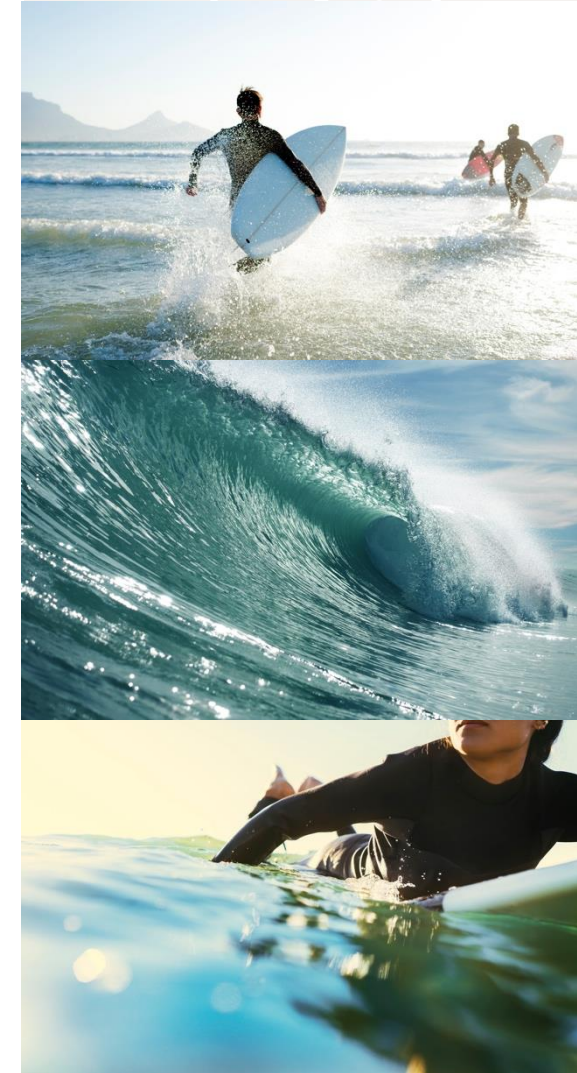
Rak kolczystokomórkowy

- ❑ Jest drugim co do częstości występowania rakiem skóry, zaraz po BCC
- ❑ Charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdolnością do tworzenia przerzutów, a późno zdiagnozowany może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek i powstania poważnych defektów estetycznych
- ❑ Znacznie częściej niż BCC daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych
- ❑ Ryzyko tworzenia przerzutów szacuje się na ok. 4%
- ❑ Pacjenci leczeni immunosupresyjnie są grupą szczególnie narażoną na występowanie SCC



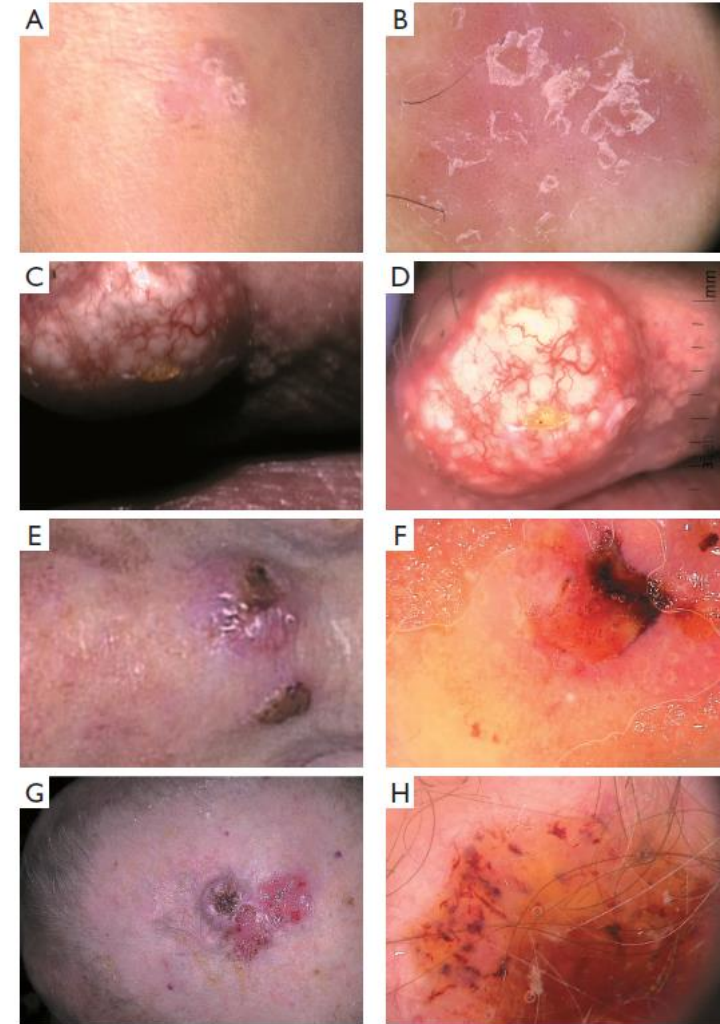
Czynniki ryzyka

- ❑ **Najbardziej uznanym czynnikiem środowiskowym jest promieniowanie ultrafioletowe, a liczba oparzeń słonecznych, przewlekła ekspozycja na działanie UV oraz całkowita łączna dawka promieniowania słonecznego ściśle korelują z rozwojem SCC**
- ❑ **Najczęściej występuje u chorych o jasnym fototypie skóry, zazwyczaj powyżej 50. roku życia, najczęściej w skórze uszkodzonej promieniowaniem UV, na podłożu rogowacenia słonecznego, leukoplakii lub w bliznach pooparzeniowych**
- ❑ **Ryzyko występowania SCC zwiększają substancje kancerogenne, takie jak arsen, tytoń do żucia, węglowodory aromatyczne, pochodne smołowcowe, a także infekcje onkogennymi wirusami HPV, przewlekłe drażnienie, bliznowacenie, przewlekłe popromienne zapalenie skóry i stan zapalny skóry na podłożu choroby zakaźnej (kłykciny kończyste, ziarniniak pachwinowy, ziarnica weneryczna pachwin, chromoblastomikoza)**
- ❑ **Ryzyko rozwoju SCC niosą ze sobą przewlekłe dermatozy, takie jak liszaj płaski i twardzinowy błon śluzowych, porokeratoza, toczeń rumieniowaty skórny, pęcherzowe dystroficzne oddzielanie się naskórka**

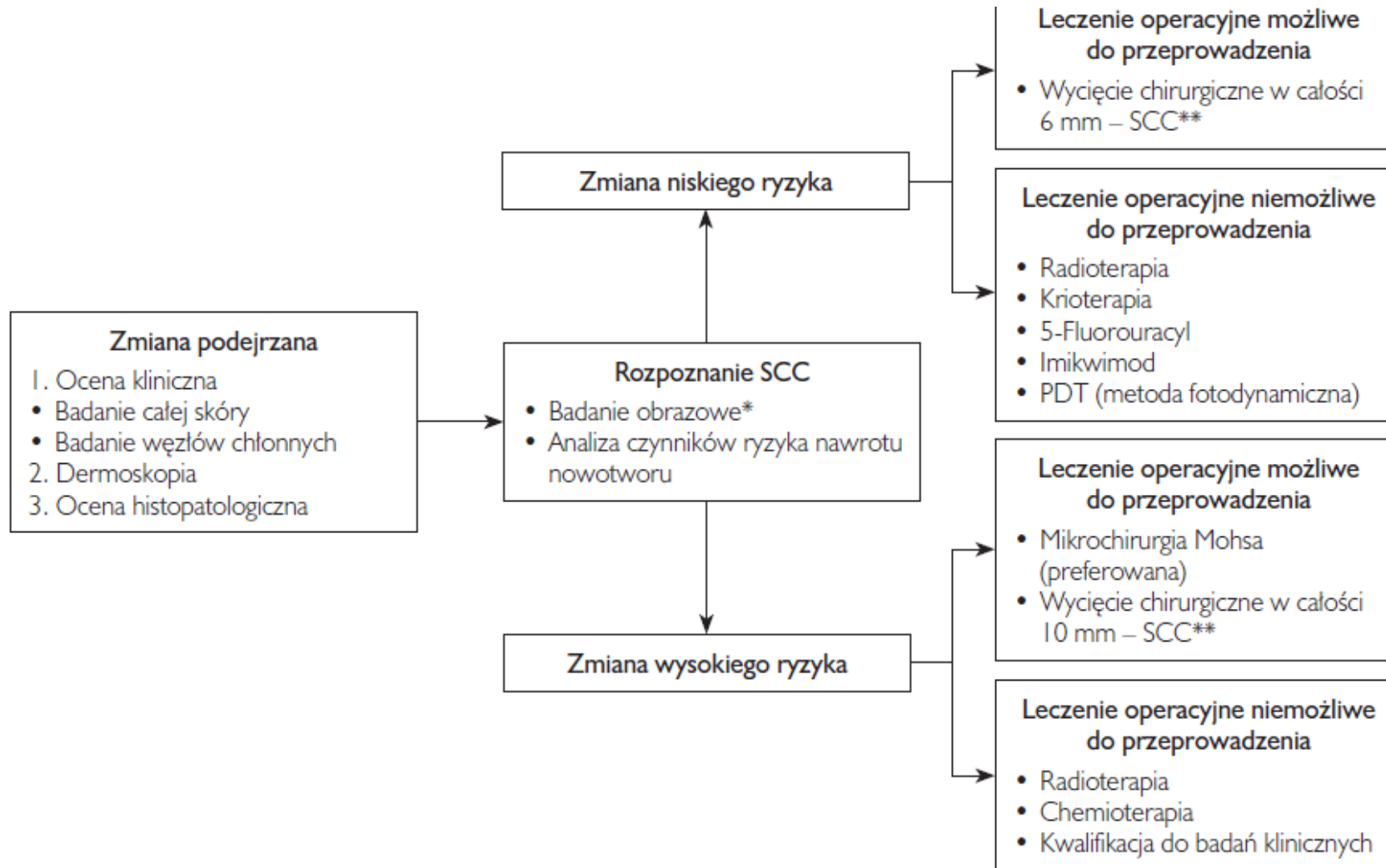


Obraz kliniczny

- ❖ Główną lokalizacją jest skóra twarzy, zwłaszcza okolica nosa, małżowiny usznej, wargi dolnej, skóra okolicy czołowo-ciemieniowej u łysych mężczyzn oraz skóra grzbietów rąk. Może także powstać na błonach śluzowych lub na ich granicy
- Postać zmiany rumieniowo- -złuszczającej, rumieniowo-naciekowej, dobrze odgraniczonej, z rogowaceniem na powierzchni, guza lub guzka z masami rogowymi w części centralnej albo guzka z owrzodzeniem
- Na błonach śluzowych SCC – nazywany rakiem płaskonabłonkowym – przybiera postać naciekowej, brodawkującej lub owrzodzącej, nieogójącej się zmiany o bujających brzegach
- Powstaje najczęściej na podłożu rogowacenia słonecznego i na uszkodzonej słońcem skórze

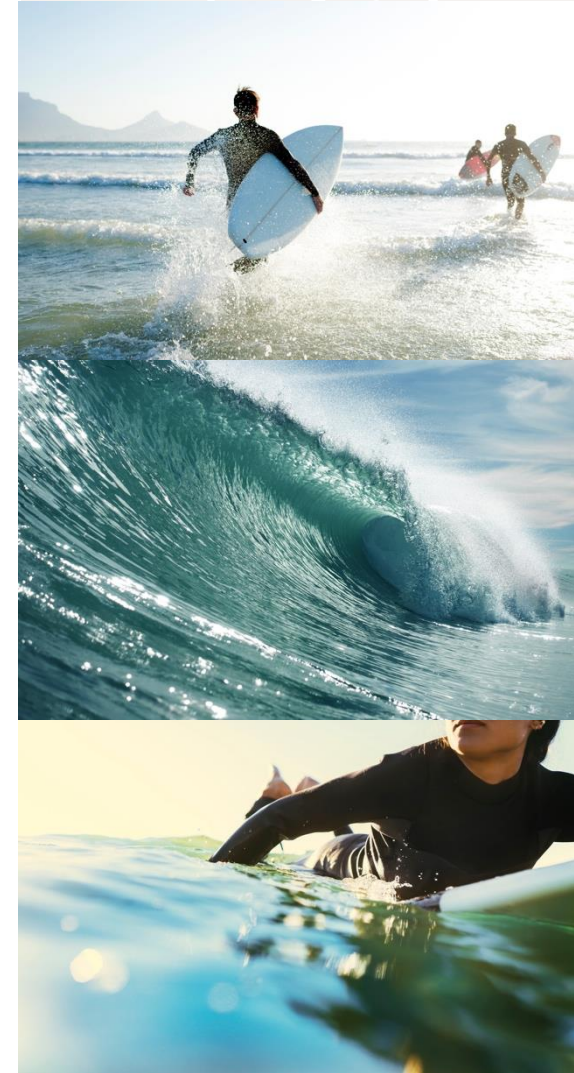


Leczenie



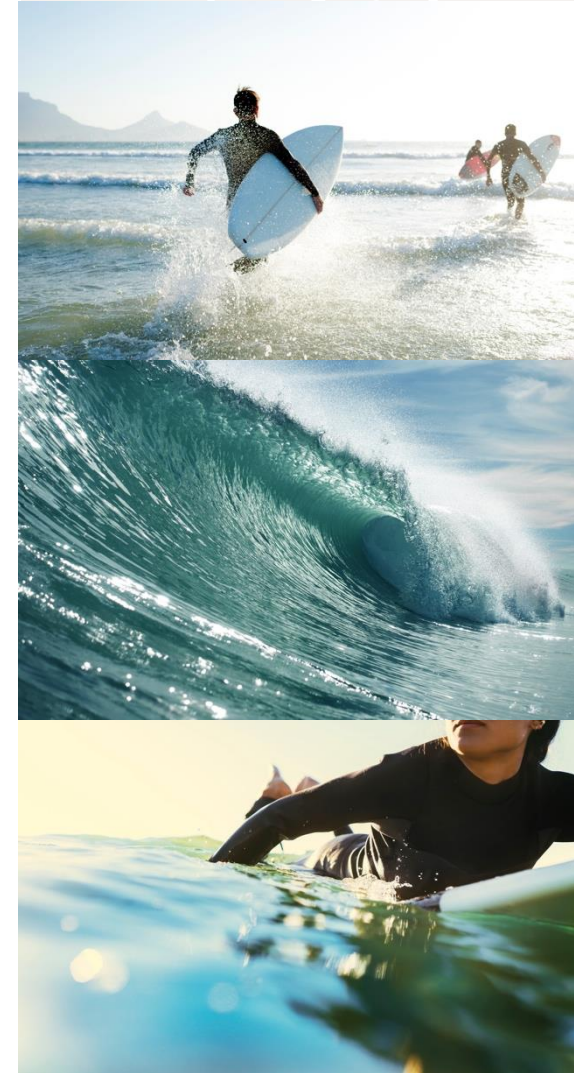
Czerniaki skóry – epidemiologia

- ❑ Nowotwory o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań
- ❑ Mediana wieku zachorowania wynosi około 50 lat (♀=♂); w wielu krajach czerniak należy do najczęstszych nowotworów u młodych kobiet
- ❑ W ponad 90% przypadków czerniaki rozwijają się w skórze. Jednak melanocyty występują również poza nią (w nabłonkach śluzówki dróg oddechowych, pokarmowych i moczowopłciowych, błonie naczyniowej oka, oponach mózgowych), co może prowadzić do powstania zmian pierwotnych również w tych lokalizacjach



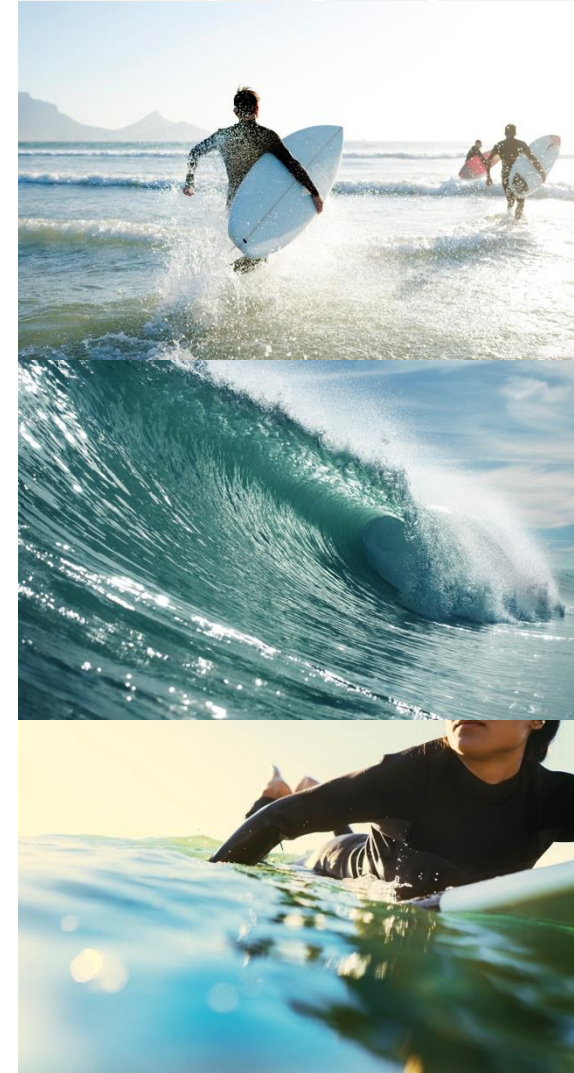
Czynniki ryzyka

- ☐ Intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego i sztucznego
- ☐ Oparzenia słoneczne, szczególnie przed 18 rokiem życia
- ☐ Czerniak w wywiadzie rodzinnym i osobniczym
- ☐ Liczne znamiona barwnikowe nabyte (np. powyżej 100)
- ☐ Rodzinny zespół znamion atypowych
- ☐ Liczne plamy soczewicowate
- ☐ Duże i olbrzymie znamiona wrodzone
- ☐ Niska zawartość barwnika w skórze (fototyp I i II)
- ☐ Defekty naprawy DNA, np. *xeroderma pigmentosum*
- ☐ Immunosupresja po przeszczepach narządów



Etiopatogeneza

- ❑ W 75% przypadków dochodzi do mutacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) regulującej podziały komórkowe; dominującym mechanizmem prowadzącym do nadreaktywności szlaku jest **mutacja genu kodującego kinazę *BRAF***
- ❑ Inne mutacje:
 - ❑ Mutacja genu *NRAS*
 - ❑ Mutacja genu *CKIT*
 - ❑ Mutacja genu *CDKN2A*



Obraz kliniczny

- ☐ W 90-95% przypadków czerniak lokalizuje się na skórze
- ☐ W 2/3 przypadków rozwija się w skórze niezmiennionej (*de novo*)
- ☐ Podtypy czerniaka:
 - ☐ **Czerniak szerzący się powierzchownie**
 - ☐ 70% wszystkich przypadków
 - ☐ U ♂ najczęściej na plecach, u ♀ na kończynach dolnych
 - ☐ Plama lub blaszka o niejednorodnym kolorze i nierównych brzegach
 - ☐ Początkowo wzrost horyzontalny, następnie wertykalny; w 60% przypadków grubość naciekania nie przekracza 1 mm
 - ☐ **Czerniak guzkowy**
 - ☐ 15-30% wszystkich czerniaków
 - ☐ Guzek o zabarwieniu ciemnym, rzadziej różowym (postać bezbarwnikowa)
 - ☐ Najczęściej na tułowie, głowie i szyi
- ☐ Wzrost wertykalny – w chwili rozpoznania głębokość naciekania >2mm

- ☐ **Czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej**

- ☐ 10-15% czerniaków
- ☐ W obrębie skóry przewlekłe ekspozycja na promieniowanie UV
- ☐ Zwykle skóra twarzy (głównie nos i policzki)
- ☐ Plama soczewicowata o niejednorodnym brązowym zabarwieniu
- ☐ Dopiero po wielu latach rozwija się czerniak inwazyjny

- ☐ **Czerniak akralny**

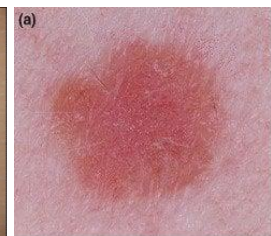
- ☐ <5% czerniaków
- ☐ Dłonie, podeszwy oraz aparat paznokciowy

- ☐ **Czerniak amelanotyczny/hipomelanotyczny**

- ☐ 2-10% czerniaków
- ☐ Różowa lub czerwona blaszka lub guzek

- ☐ **Czerniak desmoplastyczny**

- ☐ Blaszka/guzek z cechami włóknienia
- 



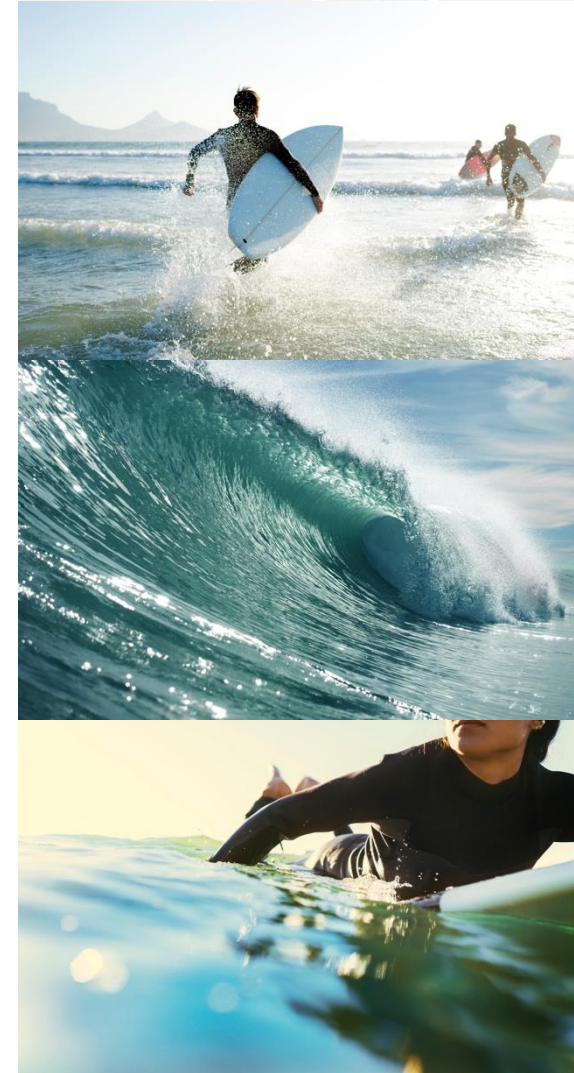
Hutchinson's Sign in Subungual Melanoma In Situ
Authors: Maral Patch, MD, Ph.D. <https://doi.org/10.1001/dermatology.2019.001>, and Julie Tutein Nothius, M.D.

James N, Braun RP, Thomas L, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of amelanotic melanomas that are not of the nodular subtype. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30:591-596.

Cutaneous Melanoma in Asians - Scientific Figure on ResearchGate

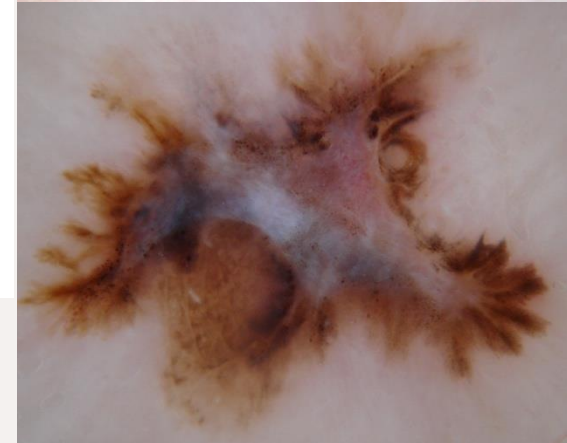
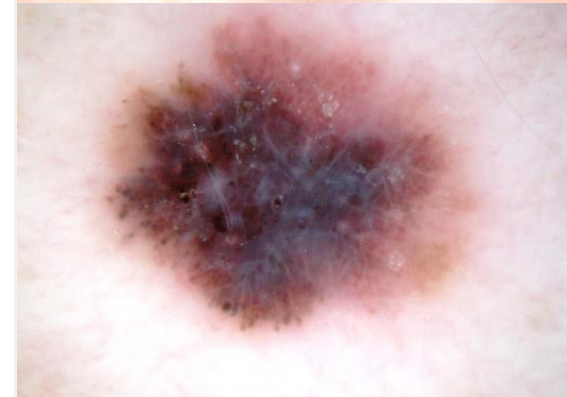
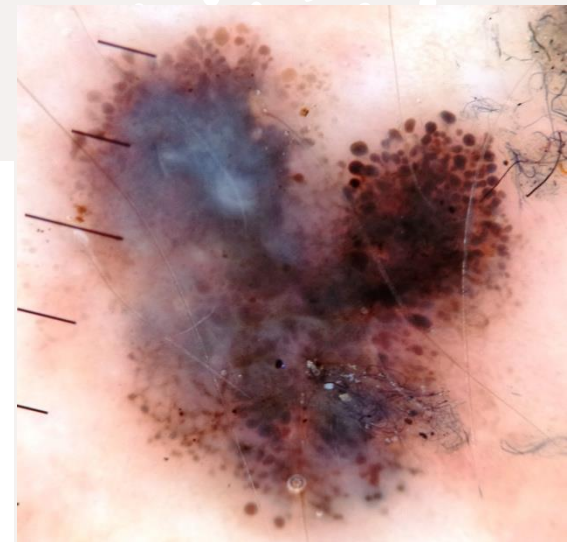
Diagnostyka

- Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego
- Wywiad chorobowy powinien uwzględniać informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze, wystąpieniu nowych ognisk barwnikowych i towarzyszące im objawy (np. świąd) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (m.in. przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie MM w rodzinie, przebyte niemelanocytowych nowotworów skóry, wyniki histopatologiczne dotychczas usuniętych zmian barwnikowych oraz przebyte leczenie immunosupresyjne czy też zakażenie wirusem HIV)
- W ponad 60% przypadków czerniaków rozpoznanych w czasie badania lekarskiego pacjent nie podaje w wywiadzie jakichkolwiek danych, które mogą być pomocne w postawieniu rozpoznania



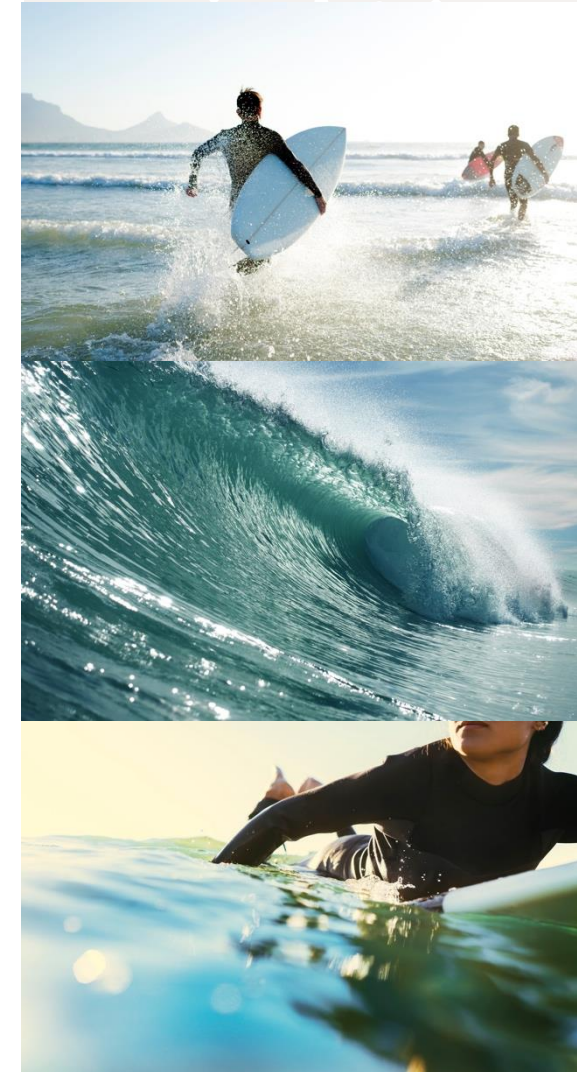
Diagnostyka - dermatoskopia

- Najprostsza zasada oceny dermoskopowej (tzw. trzypunktowa skala dermoskopowa wg Argenziano) opiera się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur dermoskopowych w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-białe zamglenie
- Konieczność zastosowania innych algorytmów w „lokalizacjach szczególnych”, obejmujących skórę twarzy i okolic akralnych — dłonie i podeszwy oraz w obrębie płytki paznokciowej, na błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych
- W przypadku zespołu znamion atypowych przydatną praktyką może być gromadzenie dokumentacji fotograficznej wybranych zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć w kolejnych sekwencjach czasowych



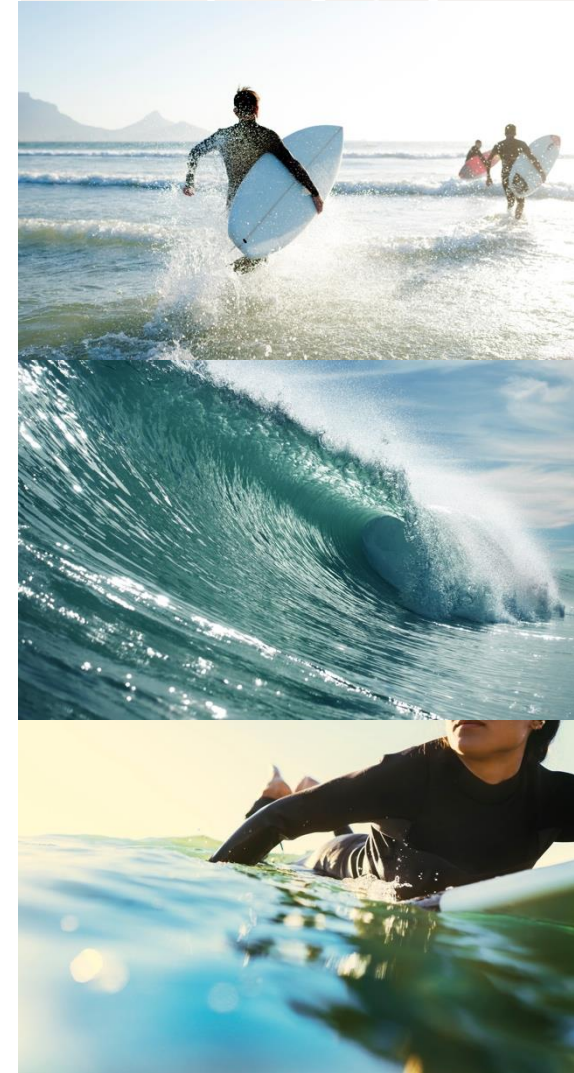
Diagnostyka - badanie histopatologiczne

- Badanie HP wyciętej w całości zmiany jest podstawą rozpoznania
- Wycięcie zmiany z 1-3 mm marginesem zdrowych tkanek (tzw. mikrostopniowanie I)
- Najistotniejszym elementem oceny HP jest ocena głębokości naciekania wg skali Breslow (grubość nacieku od warstwy ziarnistej lub dna owrzodzenia do najgłębiej położonych komórek czerniaka)
- Nacieki < 1 mm 10-letnie przeżycie = 90%; > 4mm – 50%
- Badania laboratoryjne (morfologia, LDH, transaminazy), rtg klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i węzłów chłonnych
- Biopsja węzła wartowniczego (mikrostopniowanie II) w przypadku głębokości naciekania > 1 mm (do rozważenia w przypadku mikroowrzodzeń i wysokiego indeksu mitotycznego oraz u osób młodych)



Leczenie

- Biopsja wycinająca zmiany z marginesem 1-3 mm, potwierdzenie histopatologiczne + ustalenie histologicznego stopnia zaawansowania
- Docięcie chirurgiczne blizny (potwierdzenie doszczętności wycięcia, zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej)
- Docięcie blizny jest wystarczającym postępowaniem w czerniakach *in situ* oraz T1a
- W przypadku zaawansowania większego niż T1a wykonuje się biopsję węzła wartowniczego, w przypadku stwierdzenia przerzutów – limfadenektomia
- W przypadku czerniaka przerzutowego z mutacją *BRAF* – wemurafenib i dabrafenib (inhibitory BRAF) + inhibitory MEK (trametynib i kobimetynib)
- W przypadku czerniaka przerzutowego bez mutacji *BRAF* – immunoterapia (niwolumab i pembrolizumab)
- Inne metody leczenia czerniaka przerzutowego – p/ciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 na powierzchni limfocytów T (ipilimumab)





Dziękuję za uwagę

Piśmiennictwo:

- 1) Rudnicka, L., Olszewska, M., Rakowska, A. i Sar-Pomian, M. (Red.). (2022). *Współczesna dermatologia* (T. 1-2). PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
- 2) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego