

# Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu wczesnych czerniaków — okiem patomorfologa

## Diagnostic difficulties in diagnosing early melanomas — from the pathologist's point of view

Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>1, 2</sup> 

<sup>1</sup>Uczelnia Łazarskiego Wydział Medyczny w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii CSK MSWiA Warszawa

### PODSTAWY DIAGNOSTYKI

Diagnostyka patomorfologiczna czerniaka opiera się na dwóch klasyfikacjach, mających znaczenie kliniczne i stanowiących podstawę do wyboru metody leczenia. Pierwsza z nich to klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2018 roku opublikowana przez *International Agency for Research on Cancer* (IARC) i będąca aktualizacją wcześniejszej klasyfikacji z 2006 roku [1]. Przedstawia ona znaczący postęp wiedzy w zakresie patogenezy i zaburzeń molekularnych, będących podstawą do rozwoju czerniaka, który przekłada się na kryteria diagnostyczne i nazewnictwo zmian melanocytarnych. Druga obowiązująca klasyfikacja to 8. wydanie z 2017 roku TNM AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)/UICC (*Union for International Cancer Control*) określająca stopień zaawansowania nowotworu.

Termin „wczesny czerniak” nie ma jednoznacznej definicji histopatologicznej, natomiast odnosi się do czerniaków grubości do 0,8 mm (stopień pT1a według TNM 8 wydania), w których 5-letnie przeżycie wynosi blisko 100% [2]. Diagnostyka wczesnego czerniaka wymaga przede wszystkim od patomorfologa bardzo precyzyjnego badania materiału tkankowego. Wskazane jest, aby zbadać zmianę melanocytarną w całości, wykonując seryjne jej przekroje.

### Diagnostyka szczegółowa

Na etapie inicjacji do karcinogenezy czerniaka dochodzi w wyniku uszkodzenia określonego genu w DNA zdrowej komórki — przez różne czynniki dochodzi do powstania pojedynczej mutacji. Kumulacja zmian genetycznych w DNA

komórki prowadzi do przemiany zmutowanej komórki w komórkę nowotworową, posiadającą zdolność do dzielenia się (namnażania) w niekontrolowany sposób. Ten etap może trwać nawet kilka lat. W ostatnim etapie karcinogenezy w wyniku procesu namnażania się komórek nowotworowych i ich różnicowania się dochodzi do powstania guza nowotworowego. Nowotwór nabiera zdolności do naciekania tkanek, nasila się także proces unaczynienia guza oraz tworzenia przerzutów. Proces ten może trwać od kilku miesięcy do kilku lat.

Przełożenie etapów karcinogenezy na obraz mikroskopowy czerniaka jest trudne i nie jest w niektórych przypadkach tak jednoznaczne, jak w nowotworach rozwijających się w innych narządach. Należy podkreślić, że zmiany melanocytarne dostajemy do diagnozy na różnych etapach ich rozwoju. Klasyfikacja WHO z 2018 roku pomaga nam kategoryzować zmiany przedczerniakowe, czerniaka *in situ* (przedinwazyjnego) i czerniaka inwazyjnego, ale niekiedy jest to bardzo trudne lub nawet niemożliwe.

Kluczową cechą, będącą podstawą do diagnostyki histopatologicznej, jest ocena zmian posłonecznych (*solar elastosis*) z podziałem na trzy stopnie: stopień 1. — odpowiada pojedynczym włóknom kolagenowym, stopień 2. — pęczkom włókien i stopień 3. — charakteryzuje bazofilowa jednorodna substancja bez widocznej struktury włókien. Rozpoznanie elastozy oraz dane kliniczne dotyczące wieku pacjenta i umiejscowienia badanej zmiany uzupełniają obraz mikroskopowy. Ocena zmian posłonecznych w skórze, ich obecność lub niewystępowanie, jest kluczowym kryterium obrazu morfologicznego zmian z atypią melanocytów.

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer Zakład Patomorfologii CSK MSWiA w Warszawie, Wołoska 137, 02-507 Warszawa, Polska, email: anna.nasierowska@cskmswia.gov.pl

## Zmiany łagodne

W grupie zmian łagodnych wymieniane są znamiona dysplastyczne rozwijające się w skórze bez zmian posłonecznych (lub zmianami posłonecznymi małego stopnia) oraz atypowe znamiona lentiginalne (*Lentigo maligna*) w skórze z cechami elastozy. Znamię dysplastyczne, określane kodem ICD-0 8727/0 jako zmiana łagodna, klinicznie jest kwalifikowane jako zmiana atypowa. W latach 2006 i 2014 *International Melanoma Pathology Study Group* (IMPSG) określiła kryteria diagnostyczne znamion dysplastycznych definiując:

- średnicę powyżej 4 mm w materiale utrwalonym i powyżej 5 mm w ocenie klinicznej;
- obecność cech świadczących o zaburzeniu architektury z obecnością nieregularnych wertykalnie ułożonych gniazd melanocytów na złączu skórno-naskórkowym w wydłużonych językach naskórka oraz rozproszonych melanocytów bez cech kohezji dochodzących do górnych warstw naskórka oraz zwiększoną liczbę melanocytów dominujących nad keratinocytami w polu powyżej 1 mm<sup>2</sup>;
- polimorfizm melanocytów.

Alternatywna zmiana z atypią melanocytów, stwierdzana w skórze z cechami uszkodzenia posłonecznego i z polimorfizmem więcej niż kilku melanocytów, rozpoznawana jest jako atypowe znamię lentiginalne (*Lentigo maligna*). Podkreślenia wymaga, iż stwierdzenie zmian posłonecznych (*solar elastosis*) wyklucza rozpoznanie znamienia dysplastycznego.

## Progresja

Z progresją zmiany melanocytarnej wiąże się zdefiniowana terminologia. Zaliczane do nich są:

- faza wzrostu radialnego dotycząca atypowych melanocytów proliferujących w naskórku dzieląca się na podtyp czerniak *in situ* szerzący się powierzchownie lub lentiginalny;
- faza wzrostu wertykalnego, w którym dochodzi do inwazji melanocytów w skórze — odpowiada czerniakowi inwazyjnemu z utworzeniem guzka większego niż ich gniazda w naskórku, z wyłączeniem przypadków szerzących się lentiginalnie w naskórku, w których może nie wytworzyć się guzek w skórze (kryteria subiektywne);
- Superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance* (SAMPUS) — odpowiada proliferacji atypowych melanocytów w naskórku i powierzchniowej warstwie skóry, ale nie spełniających kryteriów rozpoznania fazy radialnej czerniaka i bez wytworzenia guzka wertykalnego;
- Melanocytic tumor of uncertain malignant potential* (MEL-TUMP) — odpowiada proliferacji atypowych melanocytów w skórze z wytworzeniem guzka, ale nie spełniających kryteriów mikroskopowych, pozwalających odróżnić zmianę łagodną od złośliwej (kryteria subiektywne);
- Melanocytoma — odpowiada nowotworowi wywodzącemu się z melanocytów z wytworzeniem guzka, któ-

**Tabela 1.** Dziewięć dróg patogenezy czerniaka według WHO (2018 rok) [3]

Zmodyfikowana klasyfikacja czerniaka według Klasyfikacji WHO z 2018 roku Dziewięć dróg patogenezy
A. Czerniaki rozwijające się w skórze z cechami uszkodzenia promieniami słonecznymi; I. Czerniak szerzący się powierzchownie w skórze sporadycznie narażonej na promieniowanie słoneczne — <i>Superficial spreading melanoma/low-CSD melanoma</i> II. Czerniak powstający w plamie soczewicowatej w skórze przewlekłe narażonej na promieniowanie słoneczne — <i>Lentigo maligna melanoma/high-CSD melanoma</i> III. Czerniak desmoplastyczny — <i>Desmoplastic melanoma</i>
B. Czerniaki rozwijające się w skórze niekumulującej zmian będących efektem działani promieni słonecznych; IV. Czerniak Spitz V. Czerniak dystalny (akralny) VI. Czerniak błon śluzowych VII. Czerniak rozwijający się w znamieniu wrodzonym VIII. Czerniak w znamieniu błękitnym IX. Czerniak błony naczyniowej oka
C. Czerniak guzkowy (bez fazy radialnej) nie mający związku z wymienionymi powyżej drogami patogenezy

CSD (*cumulative solar damage*) — przewlekłe uszkodzenie przez promieniowanie słoneczne

- remu towarzyszy wzrost komórkowości, atypii (porównywalna ze znamieniem zwykłym) i prawdopodobny wzrost progresji (ale pozostający jako niski);
- Melanocytic neoplasm of low malignant potential (provisional)* odpowiada czerniakowi o małym potencjale złośliwości w momencie diagnozy, ale spełniającemu kryteria mikroskopowe czerniaka inwazyjnego, jak: grubość poniżej 1 mm, brak fazy wertykalnej, aktywności mitotycznej, owrządzenia i regresji oraz wiek, zwykle poniżej 55 lat.

## Czerniak inwazyjny

Rozwija się drogą wieloetapowej karcinogenezy w zależności od: czynnika promującego karcinogenezę, zmian w skórze i akumulacji mutacji w genach. Tabela 1 przedstawia dziewięć dróg patogenezy czerniaka, w zależności od typu histologicznego.

## Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors WHO. WHO Classification of Skin Tumours. Elder DE, Lyon 2018: 76–118.
- Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18(8): 775–784, doi: [10.1080/14737140.2018.1489246](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246), indexed in Pubmed: [29923435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923435/).
- de la Fouchardiere A, Blokx W, van Kempen LC, et al. ESP Dermatopathology Working Group, EORTC Melanoma Group, EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch.* 2021; 479(11): 3–11, doi: [10.1007/s00428-020-03005-1](https://doi.org/10.1007/s00428-020-03005-1), indexed in Pubmed: [33432480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432480/).