

Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

Grażyna Kuciel-Lisieska¹, Janusz Godlewski^{1,2}, Sylwia Lisieska-Tyszko³,
Andrzej Lachowski¹, Grażyna Licznerska¹

Wstęp. W pracy przedstawiono analizę epidemiologiczną pacjentów z czerniakiem w regionie warmińsko-mazurskim.

Materiał i metody. Zebrane dane obejmują grupę 251 pacjentów leczonych z powodu czerniaka na oddziale chirurgii onkologicznej w regionalnym centrum onkologicznym w latach 1996-2007. Poddano analizie statystycznej podstawowe dane epidemiologiczne i kliniczne chorych, a także przeprowadzony sposób leczenia.

Wyniki. W badanej grupie przeważający procent stanowiły kobiety i mieszkańcy miast. Najczęściej czerniak zlokalizowany był na tułowiu, kolejno w obrębie kończyny dolnej i na kończynie górnej, a w najniższym procencie występował w obrębie głowy i szyi. Czerniaka w obrębie przewodu pokarmowego wykryto u 8 chorych. Wykazano, że lokalizacja czerniaka zależy istotnie od płci oraz wieku pacjentów, natomiast nie zależy istotnie od miejsca zamieszkania. Stwierdzono też, że stopień zaawansowania czerniaka w momencie rozpoznania zależy od jego lokalizacji. Nie wykazano istotnej zależności statystycznej stopnia zaawansowania czerniaka od miejsca zamieszkania, jak i płci badanych chorych. W analizowanej grupie w momencie rozpoznania najwięcej chorych, aż 34,7%, było w IV^o zaawansowania choroby.

Wnioski. Przeprowadzona analiza pozwoliła stwierdzić późną zgłaszalność pacjentów, w IV stopniu zaawansowania choroby, co wskazuje na niedostatek prowadzonej profilaktyki i edukacji zdrowotnej. Wiąże się z tym drugie spostrzeżenie, że istnieje zróżnicowanie stopnia zaawansowania czerniaka w momencie rozpoznania w zależności od jego lokalizacji na poszczególnych częściach ciała.

Epidemiologic analysis of melanoma patients treated in the Warmia and Mazury Oncological Center in Olsztyn between 1996 and 2007

Introduction. We present a basic epidemiologic analysis of patients treated for melanoma in the Department of Oncological Surgery of the Regional Warmia and Mazury Center of Oncology.

Material and methods. Basic clinical and epidemiological data of a group of 251 patients treated between the years 1996 and 2007 were statistically analyzed.

Results. Women and town inhabitants accounted for a majority of the studied group. Melanoma was usually localized on the trunk, followed by the lower extremity, the upper extremity and then within the head and neck. 8 patients had melanoma of the alimentary tract. We found that the localisation of melanoma depend on patient gender and age, but remained in correlation with the area of residence.

We also found that the stage of disease depended on its primary localisation. We found no correlation between the stage of disease and the place of residence and patient gender. 34.7% of patients, i.e. a majority, had stage IV disease on diagnosis.

¹ Oddział Kliniczny Chirurgii Onkologicznej
ZOZ MSWiA w Olsztynie
Katedra Onkologii

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

² Katedra Histologii i Embriologii Człowieka
Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie

³ Oddział Chirurgii Ogólnej
PCZ w Kartuzach k/Gdańska

Conclusions. The analysis confirms the observation that melanoma patients present for treatment at advanced stages of the disease. This relates to poor prevention measures and lack of health education. We also conclude that the stage of melanoma at diagnosis depends on its location.

Słowa kluczowe: czerniak, epidemiologia czerniaka, zaawansowanie czerniaka, leczenie czerniaka

Key words: melanoma, epidemiology of melanoma, staging of melanoma, treatment of melanoma

Wstęp

Prawdopodobnie ze względu na niską ekspozycję na promieniowanie UV czerniak skóry jest rzadkim nowotworem w Polsce, w porównaniu z innymi krajami. Jednak mimo, że zajmuje 15 miejsce wśród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, to ze względu na dużą złośliwość i poważne rokowanie zasługuje na szczególną uwagę. Jest to obecnie nowotwór o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań, w ostatniej dekadzie zaobserwowano aż 2-krotny wzrost. W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium uogólnienia występuje u około 15% chorych. Wynik leczenia zależy bezpośrednio od stadium choroby, z jaką zgłasza się chory. 5-letnie przeżycie we wczesnych postaciach czerniaka wynosi około 60-90%, ale już tylko 5-10% w stadium uogólnienia [1-4]. Istotą prezentowanej pracy była analiza danych klinicznych w powiązaniu z danymi demograficznymi w celu oceny efektywności profilaktyki, a także zgłaszalności chorych regionu Warmii i Mazur.

Materiał i metodyka

Badanie objęło chorych leczonych z powodu czerniaka w regionalnym centrum onkologii. Materiał badawczy stanowiły dane 251 chorych z rozpoznaniem czerniakiem, którzy byli hospitalizowani i leczeni w latach 1996-2007, początkowo w Samodzielnym Zespole Chorób Płuc i Onkologii w Olsztynie (do roku 2002), a po reorganizacji w ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii.

W badanej grupie pacjentów, w oparciu o szpitalne historie chorób i karty z przychodni onkologicznej analizowano dane dotyczące początku i przebiegu choroby, stopnie zaawansowania klinicznego, lokalizację i zastosowane leczenie. Poddano analizie podstawowe dane epidemiologiczne chorych, takie jak: wiek, płeć, miejsce zamieszkania, a także okres przeżycia. Zebrane informacje poddane zostały analizie statystycznej przy użyciu nieparametrycznego testu χ^2 (chi-kwadrat), który pozwolił ocenić istotność związku cech demograficznych pacjentów z danymi klinicznymi choroby.

Oceniano według systemu TNM-AJCC/UICC-2002 stopień zaawansowania czerniaka w analizowanej grupie chorych, przy czym cechę T poddano zróżnicowaniu ze względu na obecność mikroowrzdzenia.

Wyniki

W Oddziale Chirurgii Onkologicznej w Olsztynie w latach 1996-2007 hospitalizowano z powodu nowotworów około 30 000 pacjentów, w tym z rozpoznaniem czerniaka – 251 chorych, co stanowiło 0,84%. Wśród chorych 61,7% stanowiły kobiety, natomiast mężczyźni stanowili 38,3% badanej grupy. Średnia wieku hospitalizowanych kobiet wynosiła 68 lat (SD=13,57), a mężczyzn

63 lata (SD=14,02). Zdecydowaną większość wśród chorych na czerniaka stanowili pacjenci mieszkający w miastach (71,5%).

Jeżeli chodzi o obecność zmiany pierwotnej to najczęstsze umiejscowienie czerniaka stwierdzano w obrębie tułowia (109 chorych – 43,3%), a drugą, co do częstości występowania zmian, była kończyna dolna (75 chorych – 29,9%), w dalszej kolejności, na kończynach górnych (37 chorych – 14,7%), a zmiany w obrębie głowy i szyi zaobserwowano u 28 pacjentów (11,1%). Rządka lokalizacją był pierwotny czerniak przewodu pokarmowego, wykryto go u 8 chorych (3,1%). W tej grupie u 5 chorych stwierdzono czerniaka w odcinku esiczo-odbytniczym, dwa przypadki czerniaka w jelicie cienkim i jeden pierwotny czerniak przełyku (Tab. I.)

Tab. I. Lokalizacja czerniaka w obrębie poszczególnych okolic ciała (n=251)

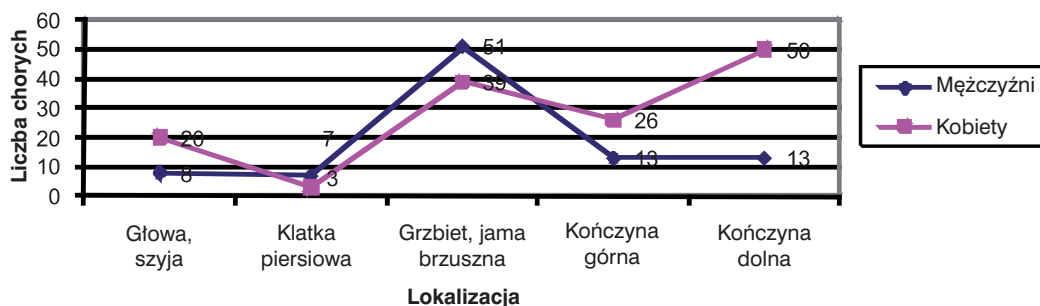
Lokalizacja czerniaka	n	%	Σ	%	
głowa, szyja	28	11,1	28	11,1	
tułów	klatka piersiowa	12	4,7	109	43,3
	grzbiet i jama brzuszna	97	38,6		
kończyny	górna	37	14,7	112	44,6
	dolna	75	29,9		

Analiza lokalizacji czerniaka u obu płci wykazała istotne zróżnicowanie ($\chi^2=26,36$; $p<0,01$). U mężczyzn czerniak najczęściej występował na tułowiu (55,4%), natomiast u kobiet na kończynie dolnej (79,4%) (Ryc. 1).

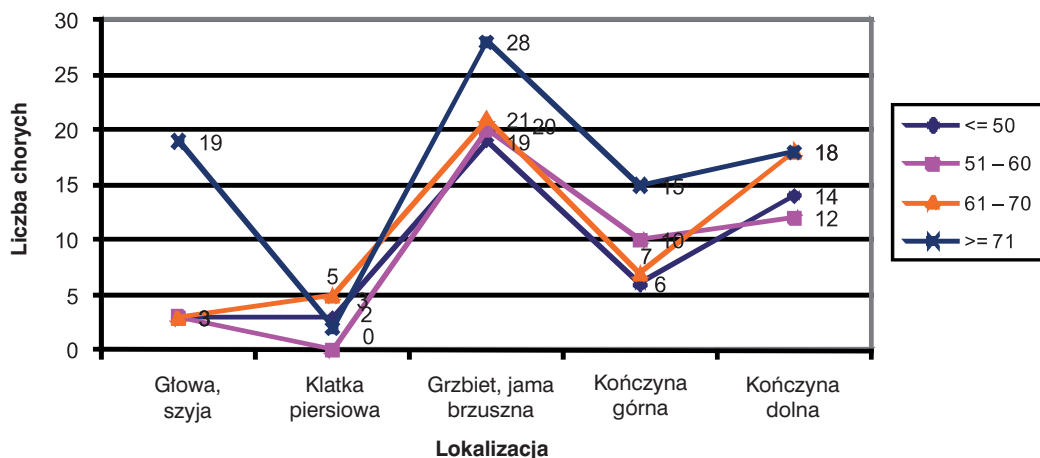
Wykonana analiza statystyczna lokalizacji czerniaka w zależności od wieku pacjentów wykazała także istotne różnice statystyczne ($\chi^2=23,47$; $p=0,02$). Okazuje się, że w grupie pacjentów w wieku ponad 70 lat najczęstsza lokalizacja czerniaka występuje na głowie i szyi oraz tułowiu (Ryc. 2).

Kolejne badanie wykazało natomiast, że lokalizacja czerniaka nie zależy istotnie od miejsca zamieszkania pacjentów ($\chi^2=4,52$; $p=0,34$).

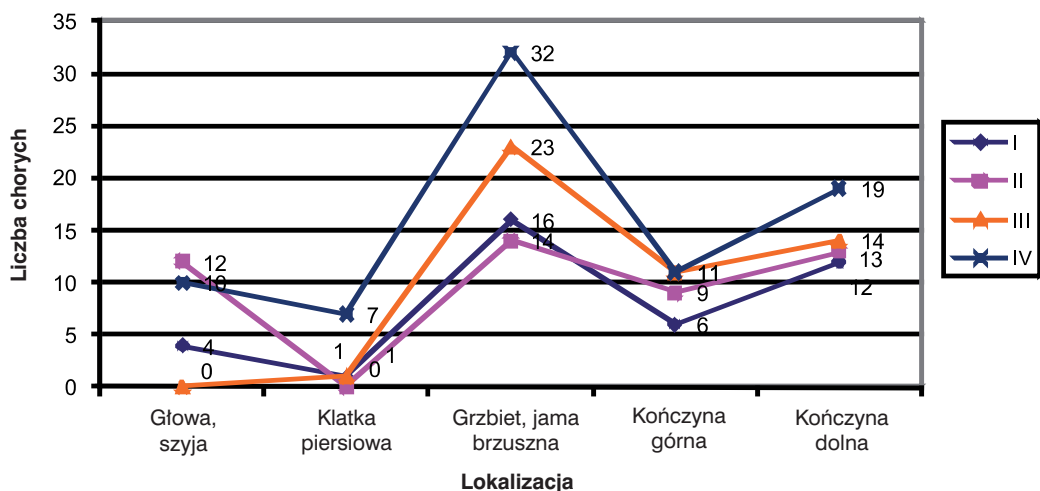
Przeanalizowano stopnie zaawansowania czerniaka według systemu TNM – AJCC/UICC – 2002, stwierdzając, iż większość pacjentów – 34,7% (87 pacjentów) zgłosiło się do leczenia w IV° zaawansowania tego nowotworu. W II° i III° zaawansowania czerniaka stwierdzono taki sam odsetek chorych 20,7% (po 52 chorych). Natomiast u 42 chorych (16,7%) nowotwór ten stanowił I° w klasyfikacji TNM. W tym zestawieniu brak możliwości klasyfikacji stwierdzono u 18 pacjentów (7,2%).



Ryc. 1. Lokalizacja czerniaka w zależności od płci pacjentów



Ryc. 2. Lokalizacja czerniaka w zależności od wieku pacjentów



Ryc. 3. Zróznicowanie czerniaka w zależności od lokalizacji i stopnia zaawansowania

Analizowano stopień zaawansowania czerniaka, z jakim zgłaszali się pacjenci, w zależności od lokalizacji i tu wyniki wykazały istotne różnice statystyczne ($\chi^2=29,11$; $p<0,01$). Pacjenci z lokalizacją czerniaka na klatce piersiowej zgłaszali się w 77,8% w IV° zaawansowania choroby, natomiast z lokalizacją czerniaka na głowie i szyi 46,1% chorych było w II° (Ryc. 3).

Kolejna analiza wykazała, że stopień zaawansowania czerniaka nie zależy od miejsca zamieszkania chorych ($\chi^2=2,23$; $p=0,53$). Tendencje wzrostowe występowania wyższego stopnia zaawansowania u zamieszkałych w miastach są podobne, jak u zamieszkałych na wsi.

Badania całej grupy pacjentów wykazały, że stopień zaawansowania czerniaka nie zależy od płci chorych ($\chi^2=1,74$; $p=0,63$). Tendencje wzrostowe występowania wyższego stopnia zaawansowania u mężczyzn są podobne jak u kobiet.

Poddano analizie cechę T w nowym systemie TNM, na obecność mikroowrządzenia. Wykazano, że spośród 251 chorych tę cechę stwierdzono w 100 przypadkach (39,8%). Byli to chorzy w każdym stopniu zaawansowania, u pacjentów z IV° mikroowrządzenie stwierdzono u 27 chorych. W II° i III° mikroowrządzenia były obecne u 51, natomiast w I° u 22 chorych.

Analiza danych klinicznych co do sposobu przeprowadzonego leczenia wykazała, że u wszystkich pacjentów wykonano biopsję wycinającą ogniska pierwotnego czerniaka skóry. Pozwoliła ona na potwierdzenie rozpoznania poprzez badanie histopatologiczne, a także uzyskano informacje niezbędne do oceny stopnia zaawansowania klinicznego według TNM.

Po usunięciu ogniska pierwotnego czerniaka poszerzono marginesy wycięcia u 99 chorych (39,4%).

Wycięcie węzłów chłonnych wykonywano tylko jako limfangiektomię selektywną i zastosowano u 126 chorych (50,1%). W tej grupie chorych przerzuty w węzłach chłonnych potwierdzono u 92 chorych (73,01%). Liczba przerzutów do węzłów chłonnych wynosiła od pojedynczego przerzutu do węzła chłonnego, aż do zajęcia całych pakietów węzłowych. Po limfangiektomii pachwinowej stwierdzono przerzuty do węzłów u 25 chorych (56,8%), po biodrowo-pachwinowej u 14 (82,3%), po pachowej u 43 (82,7%), po szyjnej (Crille) u 7 (87,5%) chorych. Po operacjach czerniaka przewodu pokarmowego przerzuty stwierdzono w węzłach chłonnych u 3 chorych.

U 35 chorych wykonano biopsję węzłów wartowniczych według protokołu, podobnie jak w procedurze węzła wartownika raka piersi [5]. W 26 przypadkach nie stwierdzono przerzutów do węzłów wartowniczych. W 9 przypadkach potwierdzonych przerzutów wykonano limfangiektomie. Ilość wykonanych badań nie jest duża, ponieważ możliwość oceny węzła wartowniczego istnieje w naszym szpitalu od niedawna, a to zestawienie obejmuje dane od 1996 r. do 2007 r. Trzeba zarazem podkreślić, że zespół wdrażał tę metodę i nabywał sprawności w jej wykonywaniu.

W pięciu przypadkach czerniaka jelita grubego, zlokalizowanego w odbytnicy i odbycie, wykonano brzuszno-kroczoową amputację odbytnicy m. Miles. Częściową resekcję jelita cienkiego wykonano u 2 pacjentów, w tym u pierwszego z nich czerniak był pierwotną lokalizacją w jelicie cienkim, u drugiego był to przerzut czerniaka do jelita z podudzia [6]. Kazuistycznym przypadkiem była chora z pierwotnym czerniakiem przełyku. Ze względu na nasiloną dysfagię wykonano u niej wycięcie przełyku (operacja Akijamy) i uzyskano trzyletni okres przeżycia chorej po tej operacji [7]. Enukleację gałki ocznej wykonano w jednym przypadku pierwotnego czerniaka gałki ocznej. U jednego chorego ze względu na znaczne miejscowe zaawansowanie procesu nowotworowego wykonano amputację kończyny dolnej.

Chemioterapię stosowano tylko w zaawansowanych przypadkach czerniaka, byli to chorzy z III^o C i IV^o (najczęściej ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby, mózgu, płuc lub z rozsiewem skórnym). Takie leczenie otrzymało 35 pacjentów (13,9%), w oparciu o różne schematy cytostatyków. Radioterapią leczonych było tylko 23 pacjentów (9,1%), z przyczyn paliatywnych, głównie jako leczenie przeciwbólowe.

W stadium rozsiewu choroby najczęściej stwierdzano przerzuty czerniaka do wątroby – w 14 przypadkach, do mózgu- u 4 chorych, w płucach przerzuty stwierdzo-

no u 8 pacjentów, w nadnerczu u 1 chorego. Rozsiew do skóry wystąpił u 17 pacjentów.

Omówienie

W danych demograficznych naszego kraju czerniaki skóry stanowią nieco ponad 1% ogółu nowotworów złośliwych, natomiast w prezentowanym materiale własnym jest to 0,84%. Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta nieustannie, w 1996 r. w Polsce ogółem było 1 425 chorych, a w 2006 r. już 2 091; znajduje to potwierdzenie również w analizie dla naszego regionu. Dane te wskazują jednak na niedostateczną skuteczność profilaktyki. W badanym materiale 251 chorych przeważały kobiety, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów. Natomiast średnia wieku w prezentowanym zestawieniu jest wyższa od średniej dla kraju, która wynosi 51 lat [4, 8, 9].

Podobnie jak w danych literaturowych, najczęstszym umiejscowieniem czerniaka był tułów, następnie kończyny dolne, kończyny górne i skóra głowy i szyi [10]. Wydaje się, że takie zróżnicowanie lokalizacji czerniaka wynika z różnic w powierzchni skóry, która pokrywa te partie ciała. Według naszych danych interesującym, jak się wydaje, jest spostrzeżenie, że większość chorujących pochodziła z miast (71,5%). Powyższe dane mogą wskazywać na nieco wyższą zachorowalność mieszkańców miast, ponieważ struktura demograficzna regionu to w 59% ludność miejska. Te obserwacje pozostają w pewnej sprzeczności z uznaną już rolą promieniowania UV w karcynogenezie czerniaka, gdyż można założyć, że mieszkańcy wsi ulegają większej ekspozycji na promieniowanie słoneczne [2, 11, 12]. Podobnie, biorąc pod uwagę różnice w lokalizacji czerniaka, trzeba jednak przyjąć mniejsze naświetlenie tułowia i kończyn dolnych przez słońce.

Jest oczywiste, że rokowanie zależy od stopnia zaawansowania czerniaka; im jest on wyższy w momencie rozpoznania, tym rokowanie jest poważniejsze. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono bardzo wysoki odsetek chorych w regionie zgłaszających się do leczenia w IV stopniu zaawansowania choroby. Zestawienie 34,7% chorych z 15% według ogólnych danych statystycznych dla Polski i 2-5% według danych z USA, wskazuje na bardzo słabą wykrywalność choroby w stadium umożliwiającym wyleczenie [6]. Wynika to na pewno z niskiej świadomości zdrowotnej pacjentów, ale także słabej opieki zdrowotnej na etapie podstawowym. Jak wskazano w przeprowadzonej analizie, wcześniej zgłaszają się pacjenci ze zmianami na twarzy i szyi, 46% w II stopniu zaawansowania, natomiast trudniejsze do obserwacji zmiany w obrębie skóry tułowia są na pewno później wykryte, gdyż większość chorych – 77,8% z tą lokalizacją to IV stopień zaawansowania choroby.

W prezentowanej analizie porównanie zarówno płci, jak i miejsca zamieszkania nie wykazało różnic ani we wcześniejszym wykryciu ani różnic w rozkładzie zaawansowania choroby.

Te dane wskazują także na niską efektywność edukacji zdrowotnej w regionie. Tak jak przedstawiono, pacjen-

ci wymagają postępowania wielodyscyplinarnego. Leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne, wspomagane w przypadkach paliatywnych (rozsiewu) przez chemioterapię, radioterapię, leczenie hormonalne oraz immunoterapię [1-4, 10, 13]. Chirurgia może być także rozważana jako niespecyficzny immunostymulator układu, ponieważ w ten sposób pozwoli układowi immunologicznemu chorego na kontrolę wzrostu utajonych resztkowych komórek nowotworowych. Jednocześnie notowany jest nieustanny postęp w leczeniu choroby (oznaczanie węzła wartowniczego, badania nad nową szczepionką antyczerniakową, opartą o allogeniczne, genetycznie modyfikowane komórki czerniaka) [3, 13-17]. Dalszego postępu w walce z tym nowotworem dopatruje się w profilaktyce, badaniach genetycznych, rozpoznawaniu wczesnych przypadków i prawidłowym leczeniu.

Wnioski

1. Wzrost zachorowań, jak i zgłaszalność pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby wskazuje na niedostatek prowadzonej profilaktyki i edukacji zdrowotnej.
2. Moment rozpoznania czerniaka jest uzależniony od jego lokalizacji w różnych częściach ciała.

Dr n. med. Grażyna Kuciel-Lisieska
ul. Wojska Polskiego 37
10-228 Olsztyn
adres e-mail: gkuciel1@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Ruka W, Nowecki Z. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. Warszawa: Polska Unia Onkologii 2003; 323-330.
2. Murawa P, Herman K. Czerniak skóry. W: Krzakowski M. (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009*. Warszawa: Polska Unia Onkologii 2009; 355-377.
3. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Nowotwory* 2009; 59: 114-125.
4. Ruka W, Nowecki Z, Rutkowski P. *Czerniaki skóry u dorosłych*. Warszawa 2005; 9-15.
5. Godlewski J, Licznarska G, Tenderenda M. Analiza wartości procedury biopsji węzła wartownika w leczeniu operacyjnym raka piersi – doświadczenie własne. *Współczesna Onkologia* 2008; 12: 217-221.
6. Godlewski J, Kuciel-Lisieska G, Tenderenda M, i wsp. Przerzuty czerniaka do narządów przewodu pokarmowego. *Nowotwory* 2009; 59: 96-98.
7. Godlewski J, Kuciel-Lisieska G, Tenderenda M i wsp. Rzadki przypadek pierwotnego czerniaka przełyku. *Nowotwory* 2009; 59: 30-32.
8. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 1997; 62.
9. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku*. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2007; 65,67.
10. Nowecki Z. *Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne z regionalnymi węzłami chłonnoymi u chorych na czerniaki skóry*. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2008; 1-13.
11. Pawlak W Z, Wawrocka-Pawlak M, Szczylik C. Biologia molekularna czerniaka skóry. *Współczesna Onkologia* 2003; 8: 548-555.
12. Wolnicka-Głubisz A, Plonka P.M. Rola promieniowania UV w patogenezie czerniaka skóry. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 419-429.
13. Murawa P. *Nowotwory skóry*. W: Szawłowski A, Szmidi J (red.) *Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce*. 2003; 43-63.
14. Kyciel W, Teresiak W. Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury. *Współczesna Onkologia* 2006; 10: 437-448.
15. Neuman HB i wsp. Stage IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2847-53.
16. Mackiewicz J, Mackiewicz A. Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju. *Współczesna Onkologia* 2010; 14: 59-71.
17. Mackiewicz J, Kwinta Ł. Nowe teorie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego. *Współczesna Onkologia* 2010; 14: 15-22.

Otrzymano: 24 czerwca 2010 r.

Przyjęto do druku: 20 grudnia 2010 r.