

# Maligní melanom (malignant melanoma)

**Autor:** Obručnicková Martina

Maligní melanom je nádor vycházející z pigmentotvorných buněk-melanocytů. Na jeho vzniku se podílí především ultrafialové záření, a to zejména jeho UVB složka. Je jedním z nejzhoubnějších nádorů vůbec. Vzniká z melanocytů v kůži, oku nebo spojivkách. Melanocyty nejsou jen v kůži, ale vyskytují se i v dalších orgánech, proto se maligní melanom může vzácně vytvořit i v močovém měchýři, trávicím ústrojí, v plicích, ovariích nebo žlučníku.

Obr. č. 1- maligní melanom



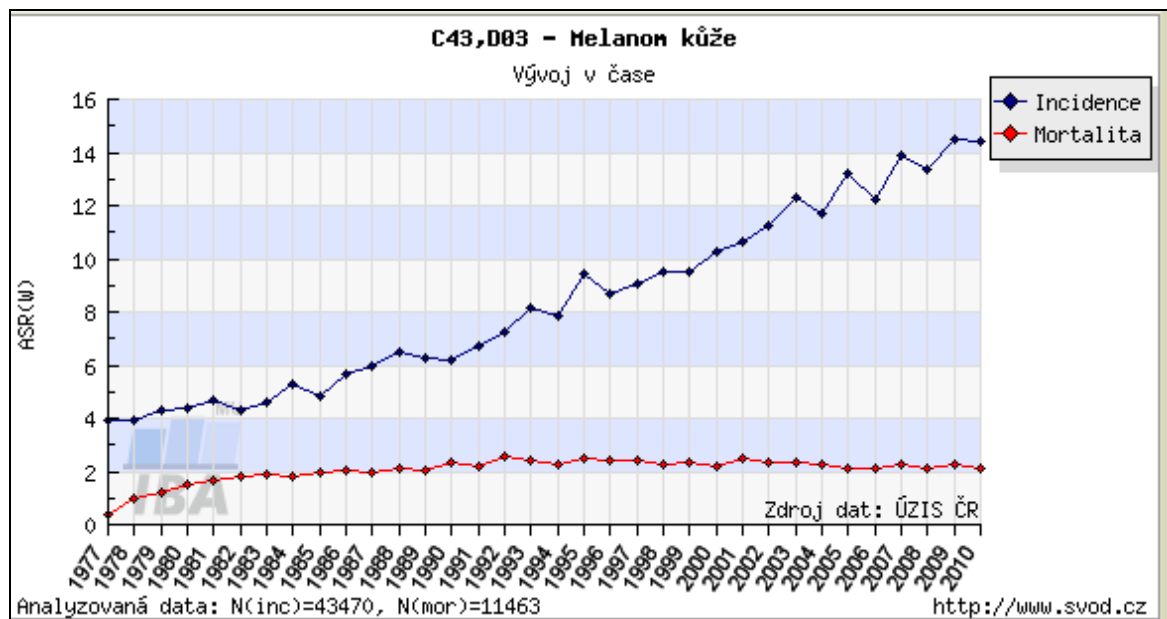
<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Melanoma.jpg>, převzat: 28. 3. 2014

## Výskyt (incidence, prevalence)

Incidence melanomu roste, přičemž postihuje především bílou populaci, a to i navzdory všem preventivním programům. Obecně je nejvyšší výskyt u bělochů v oblastech s nejvyšší intenzitou slunečního záření - hlavně v Austrálii a na Novém Zélandu. V současné době dochází ke zvýšení incidence v evropské populaci o 5-8 % ročně. I když je v ČR incidence výskytu melanomu mezi oběma pohlavími přibližně stejná, tak ročně umírá na melanom 130-170 žen proti 170-190 mužům, toto je nejspíš způsobeno podceňováním závažnosti stavu u mužů.

U žen mezi 25–29 lety je melanom nejčastějším typem rakoviny a mezi 30–34 lety je druhým nejčastějším typem rakoviny hned za karcinomem prsu. Maligní melanom více postihuje starší jedince, kteří i častěji onemocnění podlehnou. Proto by starší lidé měli být hlavním cílem sekundární prevence melanomu.

Graf č. 1 – výskyt melanomu v ČR od roku 1977 do roku 2010



www.svod.cz, převzat: 26. 3. 2014

### Etiologie, patogeneze

Etiologie maligního melanomu je neznámá, může vzniknout na klinicky zdravé kůži kdekoliv na těle, na sliznicích (i v dutině ústní) nebo v oku. Anatomická distribuce melanomu se mění podle pohlaví i rasy. Muži mají melanom nejčastěji zachycen na trupu, hlavně v horní oblasti zad, u žen se nejčastěji nachází na dolních končetinách, hlavně na bérkách. U černé a asijské rasy bývá melanom často prokazován na ploskách, dlaních, u asijských ras je navíc častější slizniční melanom. Proto je důležité pečlivé klinické vyšetření celého kožního povrchu svlečeného pacienta včetně plosek, nehtů, dutiny ústní a očí.

Předpokládá se, že pro vznik nádoru je důležité UV záření, a to především UVB záření. Maligní melanom vzniká spíše u osob, které se v minulosti často na slunci spálily, třeba až do vzniku puchýřů. Jiné kožní nádory se tvoří v souvislosti s chronickou expozicí UV záření.

Rizikové faktory pro vznik maligního melanomu jsou:

- věk nad 50 let,
- vyšší citlivost na sluneční záření (kožní fototypy I a II),
- excesivní expozice slunečnímu záření v dětství, bulózní dermatitida po spálení sluncem v dětství,
- zvýšený počet atypických (dysplastických) znamének nebo velké vrozené znaménko (větší než 20cm v dospělosti),

- rodinný výskyt melanomu,
- přítomnost měnící se pigmentové skvrny,
- imunosuprese,
- užívání solária.

### Hlavní příznaky

Velkou výhodou diagnostiky kožní rakoviny je skutečnost, že kožní změny jsou volně přístupné ke sledování každému z nás. Bohužel řada lidí se dlouho rozmýšlí, zda se už jedná o podezřelou změnu a zda je vhodné s touto věcí navštívit lékaře.

Klinický obraz se liší i podle druhu kožní rakoviny, takže nelze dát univerzální návod, jak kožní nádor vypadá.

Kožní rakovina může být někdy zaměněna za jinou kožní změnu, např. nezhoubný kožní výrůstek (benigní nádor), rozšířenou cévu, klidné pigmentové znaménko apod. Proto existuje několik pomůcek, jak diagnostiku alespoň částečně usnadnit. Jedním z takových postupů jsou ABCDE kritéria rozlišující mezi mateřskými znaménky a melanomem.

Nejčastějším varovným znakem melanomu je nově vzniklá a měnící se pigmentová skvrna. Mohou se objevit příznaky jako je krvácení, svědění, ulcerace nebo bolest v místě pigmentové skvrny. Pro klinické potřeby bylo vytvořeno pravidlo ABCDE, které hodnotí varovné příznaky melanomu:

A – Asymmetry (asymetrie) – pigmentová skvrna není symetrická.

B – Border irregularity (nepravidelnost ohraničení) – okraje skvrny jsou nerovné, vroubkaté nebo nejasně ohraničené.

C – Color variegation (barevná pestrost) – zbarvení není uniformní, vykazuje různé odstíny barev pokožky, hnědé a černé. Bílá, červená nebo modrá barva pigmentové skvrny bývá znepokojivým nálezem.

D – Diameter (průměr) – průměr větší než 6 mm je pro melanom charakteristický, i když se mohou objevit i průměry menší. Jakýkoliv růst skvrny si zaslouží vyšetření.

E – Evolution (vývoj) – pigmentová skvrna se mění v čase. Tento bod je důležitý hlavně u nodulárního melanomu nebo amelanocytárního melanomu (bez pigmentu), které mohou postrádat body ABCD.

Léze vykazující tyto charakteristiky se hodnotí jako potenciální melanom.

## **Vyšetření**

Pro kliniku je praktické hodnotit varovný příznak "ošklivého káčátka". Jedná se o takovou pigmentovou skvrnu, která se nějakým způsobem odlišuje od ostatních. Je vhodné tento příznak kombinovat s kritérii ABCDE (viz výše).

Při podezření na melanom je důležitá biopsie podezřelé léze na kůži a následné histologické vyšetření.

Nejdůležitějším prognostickým faktorem je tloušťka tumoru v milimetrech (Breslow). Čím větší je tato tloušťka, tím je větší potenciál k metastazování a tudíž i horší prognóza. Ale existují i další kritéria důležitá pro určení prognózy.

Zobrazovací vyšetření jako je rentgenové vyšetření, počítačová tomografie, magnetická resonance či pozitronová emisní tomografie se zvažují individuálně, například pro zhodnocení přítomnosti metastáz.

**Staging** - melanom může být dle histologie rozdělen do stádií 0–IV, které určují jeho závažnost, a tím i nepřímo prognózu pacienta:

- ✓ Stadium 0 je carcinoma in situ.
- ✓ Stadium I a II mají jako kritérium hloubku invaze.
- ✓ Stadium III postihuje regionální lymfatické uzliny.
- ✓ Stadium IV představuje vzdálené metastázy v kůži, podkoží, uzlinách, ve viscerální oblasti, na skeletu či CNS.

## **Léčba**

Základem terapie je chirurgická resekce nádoru spolu s dostatečným lemlem přiléhající kůže, popřípadě resekce lymfatických uzlin. U méně rizikových pacientů nenásleduje žádná další léčba.

Rizikovější pacienti jsou po dobu 1-2 let léčeni následnou tzv. adjuvantní imunoterapií. Tato terapie není cytostatickou léčbou, ale jedná se o podávání interferonu alfa. Je to látka, která je tvořena v malém množství buňkami imunitního systému, která se nedá získávat od jiných biologických druhů než lidí, ale dá se připravit biotechnologickými metodami. Vysoká hladina interferonu alfa v krvi výrazně podpoří vlastní imunitu organismu a nasměruje ji proti nádorovým buňkám, které by se mohly šířit do tkání. Jeho tlumící vliv na růst a množení nádorových buněk byl prokázán v několika studiích, má i účinek na regresi (zmenšení) nádoru. Interferon alfa se podává injekčně a pacient si jej v předem určené dávce může podat i sám (ve formě předplněných injekcí, nebo dávkovacího pera).

Dalšími možnostmi léčby u pacientů s různým postižením v pokročilém stádiu jsou chirurgické (operační) řešení, které se využívá při odstraňování kožních a podkožních metastáz, zejména pokud jsou ojedinělé. Provádí se v místním znecitlivění. Aktinoterapie neboli ozáření se provádí při léčbě mnohočetných kožních, podkožních metastáz nebo metastáz ve spádových mízních uzlinách, které není možno odstranit operačně (z důvodu lokalizace, množství nebo stavu pacienta). Intralezionální imunoterapie, kdy je vstříknut imunoterapeuticky působící preparát (nejčastěji interferon alfa nebo interleukin 2) injekčně přímo do kožní nebo podkožní metastázy. Kryoterapií se mohou zmrazit kožní metastázy kryokauterem. Při laserové terapii se odpaří ložisko kožní metastázy CO<sub>2</sub> laserem.

Pacienti v nejhroších stádiích jsou léčeni podle typu postiženého orgánu, stavu nemocného a dalších kritérií chirurgicky, aktinoterapií, chemoterapií cytostatiky, imunoterapií nebo kombinovanou chemoimunoterapií. Orgánovými metastázami jsou nejčastěji postiženy plíce, játra, mozek, kosti, prsa a další orgány. Zlatým standardem cytostatické léčby u pacientů s pokročilým maligním melanomem je chemoterapeutikum dakarbazin.

Klinický výzkum umožnil vývoj nových léků, které dnes známe pod pojmem cílená (biologická) léčba. Dnes se do této oblasti řadí především tzv. malé molekuly, i když pod tímto pojmem je často prezentována i léčba založená na protilátkách, které patří spíše do oblasti imunoterapie. Obecným principem cílené léčby je zásah do konkrétní patologicky aktivované signální dráhy, která je příčinou maligního chování takto postižené buňky. Mezi takovéto léky řadíme ipilimumab, což je IgG1 lidská monoklonální protilátka a verumafenib patřící mezi již zmíněné malé molekuly. Tyto jsou užívány u pokročilých stádií maligního melanomu. Dalšími nadějnými preparáty by se pak mohly stát dabrafenib a trametinib.

## **Komplikace**

Melanom má vysokou schopnost metastazovat lymfatickou i krevní cestou, nejčastěji je to do kůže, podkoží a místních lymfatických uzlin (45-55 %), vzdálených lymfatických uzlin (40-50 %), plic (35-47 %), jater (25-35 %), CNS (25-37 %), poté i do kostí (15-20 %) a GIT (10-15). Délka přežití pacientů s orgánovými metastázami se pohybuje mezi 6-9 měsíci, bez závislosti na typu léčby.

Kožní metastázy melanomu mohou vznikat přímo v kůži, většinou po nekompletní nebo nedostatečně široké vyříznutí melanomu. Projevují se jako jednotlivé nebo mnohočetné drobné uzlíky v kůži či podkoží a mohou být pigmentované či nikoliv.

Pacienti po prodělané chirurgické léčbě musí docházet na následné kontroly, říká se tomu dispenzarizace. Tyto kontroly mají dva hlavní důvody:

1. Se zvyšujícím se stádiem pacienta se zvyšuje i riziko vzniku dceřiných ložisek - metastáz.
2. Pacienti s jedním melanomem jsou ohroženi vznikem druhého, tzv. duplicitního melanomu 10 x častěji než ostatní populace.

Při každé kontrole v rámci dispenzarizace se provádí fyzikální vyšetření kůže, včetně kštice, sliznic, dlaní a plosek. Dále se vyšetří jizva po odstraněném melanomu a spádové mízní uzliny. V pravidelných intervalech se také v závislosti na stádiu onemocnění provádí zobrazovací metody ke zjištění případných metastáz.

Vzhledem k tomu, že 50 % metastáz u maligního melanomu vzniká během 5 let od chirurgické léčby primárního tumoru, jsou v tomto období nutné intenzivní a časté kontroly. Pozdní metastázy (po 10 letech po odstranění melanomu) jsou sice vzácné, ale možné, a proto by měla být následná péče, byť v omezené míře, doživotní.

Nesmíme zapomenout, že tyto kontroly plní i důležitou psychosociální funkci. Často se u těchto pacientů vyskytují nadměrné obavy, které může lékař správným vysvětlením celé problematiky a rozhovorem rozptýlit.

### **Praktické rady pro pacienta**

Melanom je onemocnění, kterému lze prevencí předcházet. I když není jeho etiologie známá, až 70-80 % melanomů vzniká v důsledku intenzivního slunění. Proto základní podmínkou prevence je dodržování zásad správného slunění, hlavně mezi ohroženými skupinami populace, jako jsou děti a mladiství. Podmínkou pro rozpoznání včasných stadií melanomu je edukace pacientů a pravidelné samovyšetření kůže.

Ideální samozřejmě je omezit pohyb na přímém slunci co nejvíce. Pokud to nelze, snažíme se vyvarovat pobytu na slunci v době mezi 11. - 15. hodinou, kdy je UVB záření atmosférou nejméně filtrováno.

Nejen u moře je intenzita ultrafialového záření vysoká, pokud člověk jede do hor, zvýší se jeho intenzita s každými 300 metry o 4 %. Na toto by měl myslet každý člověk a přizpůsobit těmto okolnostem své chování a používat odpovídající ochranu.

K ochraně před škodlivým zářením se používají zejména krémy s ochranným faktorem (SPF). Například faktor 10 propustí do kůže 1/10 ultrafialového záření a zjednodušeně řečeno prodlouží náš pobyt na slunci 10krát při vzniku stejných škod (např. zčervenání) jako bez použití tohoto faktoru. Z tohoto výpočtu by měl člověk vycházet při vybírání potřebné ochrany. Je dobré také vědět, že se

v této době odborníci shodují na tom, že i pro každodenní přecházení po městských ulicích by měl mít člověk ošetřenu kůži faktorem minimálně 15.

Na trhu se dá také najít oblečení z certifikovaných tkanin, které mají přímo deklarován stupeň ochranného faktoru (UPF) proti UV záření, které nám zajistí další ochrannou vrstvu.

Každý by si měl pravidelně vyšetřovat svou kůži! Samovyšetření zabere jen 5 minut času a mělo by se opakovat několikrát do roka, ideálně 3 krát. Člověk by si měl systematicky vyšetřit kůži na všech partiích těla. Jako pomůcky jen slouží zrcadla a odpovídající osvětlení.

## **Literatura**

1. ARENBERGER, P. Maligní melanom a ostatní nádory kůže. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz/maligni-melanom-spinaliom-bazaliom-c43-44-d03/maligni-melanom-a-ostatni-nadory-kuze/>>. Převzato: 19. 3. 2014
2. KRAJSOVÁ, I. Melanom. Praha: Maxdorf, 2006, 332 s.
3. KRUŽICOVÁ, Z. Maligní melanom. Postgraduální medicína 04/2010. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/maligni-melanom-450829>>. Převzato: 27. 3. 2014
4. LAKOMÝ, R., POPRACH, A. Nové možnosti léčby u maligního melanomu. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>. Převzato: 16. 3. 2014
5. <<http://www.melanomy.cz>>. Převzato: 24. 3. 2014
6. Melanom. Dostupné na WWW: <<http://www.wikiskripta.eu/index.php/Melanom>>. Převzato: 26. 3. 2014
7. Národní onkologický registr ČR, 2006.