

Maligní melanom, incidence, rizikové faktory a jeho časná diagnostika

Ondřej Kodet^{1,2,3}, Ivana Krajsová¹

¹Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

³BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Incidence primárního kožního melanomu v populaci neustále stoupá a za posledních 40 let dosáhla prakticky čtyřnásobných hodnot. Představuje tak obrovský zdravotnický, ale i socioekonomický problém. Dlouhodobé přežívání pacientů s melanomem je významně závislé na diagnostice melanomu v časných stadiích onemocnění, které vykazují lepší dlouhodobou prognózu onemocnění. Cílená preventivní vyšetření pomáhají efektivně sledovat rizikovou část populace s tendencí o diagnostiku melanomu právě v těchto prognosticky příznivějších stadiích. Nezanedbatelnou úlohu v prevenci melanomu sehrává i edukace populace a dostupnost základního dermatoonkologického vyšetření.

Klíčová slova: melanom, rizikové faktory, screening populace.

Malignant melanoma, incidence, risk factor and early diagnosis

The incidence of primary cutaneous melanoma in the population continues to grow and reached almost quadruple values for the last 40 years. It represents a significant health and also socio-economic problem. Long-term survival of patients with melanoma is significantly dependent on the diagnosis of melanoma in the early stages of the disease, which have better long-term prognosis. Target screening helps to effectively monitor risk population with tendency for the diagnosis of melanoma in prognostically more favorable stages. Education of the population and the availability of basic dermatooncology examination play indispensable role in prevention of melanoma.

Key words: melanoma, risk factors, screening of population.

Úvod

Maligní melanom představuje jeden z nejzhubnějších kožních nádorů. Primárně nacházíme melanom na kůži, ale může se vyskytovat prakticky v jakékoliv lokalizaci, jelikož prekurzorové buňky, melanocyty, jsou derivátem neurální lišty a při migraci během embryogeneze putují nejenom do kůže a kožních adnex, ale i do celé řady orgánů (oko – uvea: iris, corpus ciliare, choroidea, retina, vnitřní ucho – cochlea, vestibulární aparát, oblasti mening, slzná žláza, kosti, gonády apod.) (1). Incidence melanomu celosvětově významně roste, Česká republika se v incidenci pohybuje na hranici první desítky

v četnosti nově diagnostikovaných melanomů na 100 tis. obyvatel. V roce 2014 bylo v České republice diagnostikováno okolo 2 400 nových primárních melanomů kůže, což představuje incidenci 22,9 nově diagnostikovaných případů na 100 tis. obyvatel (UZIS, NOR, 2016). Za posledních 40 let tak došlo k nárůstu incidence prakticky čtyřnásobně. Zajímavé je ale srovnání mortality melanomu, která se prakticky za posledních 30 let nemění, je tedy zřejmé že nárůst počtu nově diagnostikovaných případů může být významně ovlivněn časnější diagnostikou melanomu v klinicky nižších stadiích s relativně dobrou prognózou onemocnění. Úpravou TNM klasifikace (4x za

posledních 20 let) nelze však jednoduše porovnat nárůst melanomů diagnostikovaných v nižších stadiích onemocnění během posledních desetiletí. Ukazuje se, že preventivní programy, poučenost populace a zdokonalená diagnostika jak klinická tak histopatologická vedla k nárůstu incidence melanomu v součinnosti s rizikovým chováním populace a zevními etiopatogenními vlivy.

Rizikové faktory

Rizikové faktory pro vznik melanomu zahrnují vlivy genetické, environmentální a fenotyp jedince. Odhaduje se, že asi 10% melanomů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., Ondrej.Kodet@vfn.cz

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(3): 138–143

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 22. 2. 2017

Tab. 1. Klasifikace podle Breslowa doplněna o dobu 5letého přežití (zjednodušeno a upraveno dle Balch et al. 2009 a Shenenberger et al. 2012)

Klinické stadium	Hloubka invaze/Breslow	5leté přežití
T1	≥ 1,0 mm	95–100 %
T2	1,01–2,0 mm	80–96 %
T3	2,01–4,0 mm	60–75 %
T4	4,01 mm ≤	50 %

Tab. 2. Přehled použití Celkového skóre dermatoskopie

A – Asymetrie (asymetrie, představuje hodnocení projevu v na sebe dvou kolmých osách. Asymetrie podle obou os je hodnocena 2 body, v jedné ose 1 bodem a symetrická léze 0 body) × 1,3 +
B – Border (ohraničení, hodnocení projevu v celkem 4 osách, resp. v 8 samostatných segmentech, po 1 bodu, resp. 0–8 bodů) × 0,1 +
C – Color (barva, hodnocení projevu ve smyslu přítomných šesti základních barev, bílá, černá, červená, světle hnědá, tmavě hnědá a modrošedá; 1–6 bodů) × 0,5 +
D – Differential structures (strukturální změny, přítomnost sítě, teček, globulí, bezstrukturních okrsku, rozvětvených proužků; 1–5 bodů) × 0,5 = TDS
TDS, celkové skóre dermatoskopie (Total Dermatoscopy Score) – 1,0–4,75 – benigní melanocytární névus; TDS – 4,75–5,45 – hraniční nebo podezřelý pigmentový projev; TDS – 5,45 a více – diagnóza melanomu pravděpodobná

Tab. 3. Přehled postupu základního klinického screeningového vyšetření

Pacienta vyšetřujeme svlečeného do spodního prádla za dobrého osvětlení
■ Vyšetření zahajujeme, zatímco pacient sedí, prohlídkou obličeje, hlavy jako celku, krku.
■ Pokračujeme vyšetřením křtice, možné s použitím např. hřebenu či fénu.
■ Ve stoje vyšetřujeme povrch paží a rukou.
■ Dále ve stoje nebo vleže vyšetřujeme hrudník, břicho, třísla a přední plochu dolních končetin včetně nohy a nehtů.
■ Stejně postupujeme i s vyšetřením zad, hýždí a zadní plochy dolních končetin včetně plosek.

může mít familiární výskyt, vzhledem ale ke značné genetické heterogenitě mezi různými rodinami může jít v patogenezi o zapojení většího počtu genů. Familiární melanom je spojen s autozomálně dominantní dědičností germinálních mutací genů CDKN2A a CDK4, další rizikové geny představují mutace v BAP1 genu (BRCA1 asociovaný protein 1), méně pak mutace BRCA2, gen pro retinoblastom (RB1), gen pro receptor melanocortin 1 (MC1R) a mutace v MITF (mikroftalmia-asociovaný transkripční faktor) (2–4). Nejčastější somatickou mutací je mutace BRAF genu. Tato mutace je častější u melanomů vznikajících v kůži s nižším chronickým poškozením ultrafialovým zářením a bývá spojena s přítomností germinální mutace MC1R (5). Z genetických syndromů je nutné zmínit xeroderma pigmentosum, pacienti s tímto postižením mají vysoké riziko nádorů kůže včetně kožního a konjunktiválního melanomu. U více než 22 % pacientů s xeroderma pigmentosum dochází k rozvoji melanomu již okolo 20. roku života (6).

Asi v 10–20 % vzniká melanom v souvislosti s již přítomnými získanými nebo atypickými (dysplastickými) névy. Běžné získané névy se

začínají objevovat již od časného dětství (asi od 6. měsíce) a přibývají až do dospělosti (zhruba do 30 let), s věkem postupně ubývají. Přítomnost většího množství získaných melanocytárních névů zvyšuje i populační riziko výskytu melanomu. U 30letého jedince bílé rasy nacházíme v průměru 20–40 získaných melanocytárních névů, bez většího populačního rizika vzniku melanomu. U pacientů s více než 100 melanocytárními névy je však riziko melanomu až sedminásobné, přitom samotné riziko maligní transformace je u získaných melanocytárních névů poměrně nízké. Odhaduje se na 1 případ z 200 tis. mužů a žen mladších 40 let, ale u starších 60 let na 1 případ na 33 tis. obyvatel (u mužů). Vznik nových pigmentových névů po 60. roce věku by měl být vždy hodnocen s velkou obezřetností a možným vznikem melanomu (7).

Daleko vyšší riziko vzniku melanomu je u pacientů s dysplastickými névy, které se vyskytují nejčastěji u mladších dospělých, ve třetím a čtvrtém deceniu, i když se začínají objevovat již v pozdějším dětství a v období puberty. Podle některých studií přítomnost 10 a více dysplastických névů je spojena až s 12násobným rizikem vzniku melanomu. Incidence dysplastických névů v populaci je okolo 4 %, ale u pacientů s melanomem se pohybuje okolo 34–59 %, navíc se dysplastické névy častěji vyskytují u pacientů se světlejším fototypem, což je další rizikový faktor pro vznik melanomu (8). U dysplastických névů jsou časté i genetické abnormality a četné polymorfismy, u familiární varianty tzv. syndromu dysplastických névů je popsána autozomálně dominantní forma dědičnosti s mutací CDKN2A genu, který je současně mutován u familiární

formy melanomu. Některé genetické studie poukazují na určitý mezistupeň v případě dysplastických névů a přítomnosti četných alterací mezi získanými, dysplastickými névy a melanomem. Vedle přítomné somatické mutace BRAF genu (přítomna až v 80 % benigních melanocytárních névů) je v asi 65 % často patrná mutace/delece genu proteinu p16 a aberantní exprese p53. Dají se prokázat i patologie v syntéze melaninu (9).

Z environmentálních vlivů je pro riziko vzniku melanomu zásadní ultrafialové záření (UV). Jako rizikové se považuje již práce ve venkovním prostředí či dovolená strávená v zemích s vyšším slunečním svitem déle než dva týdny bez dostatečné fotoprotekce. Zejména se zdůrazňuje opakované spálení sluncem, spálení v dětském věku nejrizikověji až do vzniku bolestivých puchýřů a spálení kůže u osob s nízkým fototypem I a II. Za jeden z vysoce rizikových faktorů se považuje opakovaná a především neodborná aplikace umělého UV záření (solária se zdrojem UVA, nebo aplikace UVA v rámci fototerapie), tak i aplikovaná kombinace UV záření a psoralenů při terapii např. psoriázy (tzv. PUVA terapie), především před dosažením 35 let věku. Vzhledem k tomu, že UV záření je jedním z hlavních rizikových faktorů u melanomu, měl by tedy být největší výskyt melanomu u lidí profesně pravidelně vystavených slunečnímu záření, jako jsou např. zemědělci, kopáči apod. Opakovaně provedené studie však ukazují, že intermitentní sluneční záření zvyšuje riziko vzniku melanomu daleko více než kumulativní sluneční záření (10).

Z rizikových faktorů má velký význam fenotyp jedince. Vnímavější jedinci k rozvoji melanomu jsou pacienti se světlým fototypem kůže (fototyp I a II), pacienti se světlou barvou vlasů (blond či zrzavé zbarvení), jedinci s četnými efelides a světlou barvou očí (zelenou, modrou). Z méně obvyklých rizikových faktorů se uvádí nádorová onemocnění v dětském věku s následnou aktinoterapií a nutností dlouhodobé imunosuprese.

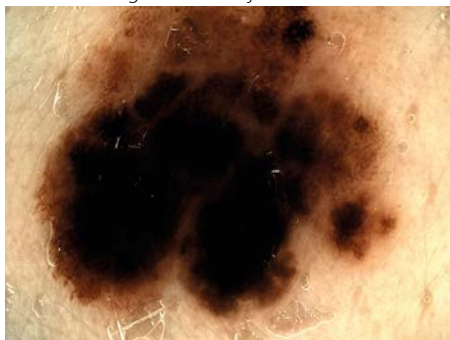
Základní klasifikace melanomu

Klasifikace melanomu představuje čtyři hlavní podtypy primárního kožního melanomu. Superficiálně se šířící melanom (SSM), lentigo maligna melanoma (LMM), nodulární melanom (NM) a akrolentiginózní melanom (ALM). SSM představuje až 70 % všech diagnostikovaných melanomů kůže se zachovaným horizontálním

Obr. 1. Muž, 28 let, pravá paže, histologicky verifikovaný SSM, Breslow 0,2 mm. Dermatoskopicky patrna asymetrie léze, přítomnost více barevných okrsků, v tmavší části patrna akcentovaná síť a ve světlejší drobné a nepravidelné černé tečky

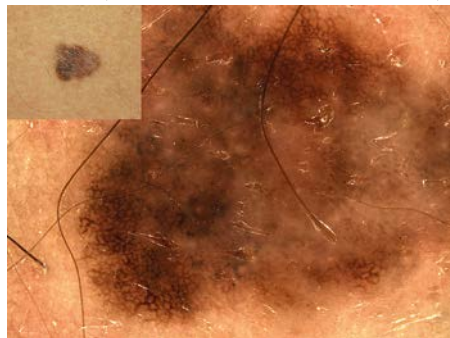


Obr. 3. Žena, 29 let, záda, histologicky verifikovaný SSM, Breslow 0,6 mm. Centrální část nápadně tmavě hnědé barvy, okraj spíše světle hnědé barvy, kde jsou i rozvětvené proužky a pseudopodie. Patrný i nepravidelné hnědé globule v okrají léze



šířením nádorových melanocytů. Podobné změny lze najít i u LMM, který nacházíme zpravidla v solární lokalizaci obličeje a hřbetu rukou u starších pacientů. Jedná se o léze, které mohou dosahovat až několik centimetrů v průměru a činí asi 10 % všech melanomů. NM představuje okolo 20 % všech diagnostikovaných melanomů a vyznačuje se často invazivním vertikálním růstem nádoru, jedná se o prognosticky jednu z nejméně závažných variant melanomu. ALM zahrnuje nodulární nebo povrchově se šířící melanom v akrální lokalizaci na dlaních, ploškách nebo pod nehty. Prognosticky je tento typ velice rizikový a vzhledem k atypické lokalizaci často diagnostikován až v pokročilém stadiu onemocnění. Zásadní význam v diagnostice a následném stagingu onemocnění má histopatologické vyšetření excidovaného projevu resp. stanovení hodnoty Breslowa a přítomnost ulcerace. Breslow je histopatologické měření invazivního růstu od stratum granulosum epidermis do místa nejhlubší invaze, udává se v milimetrech. I když se tato klasifikace používá od 70. let minulého století, dokáže poměrně spolehlivě predikovat alespoň základní prognózu onemocnění

Obr. 2. Muž, 35 let, hrudník, histologicky verifikovaný SSM, Breslow 0,4 mm. Nepravidelné okraje, akcentovaná síť v okrajích léze, místy náhle ukončena, patrný i nepravidelné hnědé globule a černé tečky. V centru léze s šedavým nádechem a bezstrukturními okrsky



Obr. 4. Muž, 68 let, záda, histologicky verifikovaný SSM, Breslow 0,35 mm s regresí. Centrální část projevu změněna regresí, patrný bezstrukturní okrsky, neoangiogeneze, k okrajům přetrvávají šedavé závoje přecházející v reziduum původního projevu s akcentovanou sítí a četnými hnědými a nepravidelnými globulemi. Hodnota Breslowa je v tomto případě významně ovlivněna regresí melanomu



a je pro přesný staging onemocnění naprosto nepostradatelná (základní klinická stadia dle Breslowa s průměrným 5letým přežitím ukazuje tabulka 1) (11, 12). Z klasifikace a prognózy onemocnění vyplývá, že o časně diagnostice melanomu můžeme hovořit při diagnostice superficiálně se šířícího melanomu s hodnotou Breslowa do 1 mm.

Časná klinická diagnostika melanomu

Časná diagnostika melanomu se opírá o důkladné klinické vyšetření pacienta, včetně podrobného dermatoskopického vyšetření. V rámci klinického vyšetření je nutné vyšetřovat pacienty celotělově za dobrého osvětlení, které lze zlepšit pomocí vyšetřovacích přístrojů a to především s použitím dermatoskopu (epiluminiscenčního mikroskopu). Samotný dermatoskop představuje osvětlenou lupou s 10násobným zvětšením, která umožňuje podrobnější morfologické zdokumentování vyšetřované léze za použití imerz-

ního roztoku, pro zlepšení kontaktu mezi kůží a samotným dermatoskopem.

Klinické vyšetření se opírá o tzv. ABCDE pravidlo, obraz přirovnávaný k „ošklivému kačátku, ugly duckling“ a kontrolní sedmibodový Glasgowský seznam. Jednoduchost ABCDE pravidla umožňuje i poměrně snadnou edukaci lékařů, ale i laické veřejnosti, která by měla pomoci k identifikaci časných změn pigmentové léze.

- A – Asymmetry (asymetrie) – pigmentová makula není symetrická (obrázek 1).
- B – Border irregularity (nepravidelnost ohraničení) – okraje vyšetřovaného projevu jsou nerovné, neostře, nebo nejasně ohraničené, včetně tvorby nepravidelné pigmentové sítě (obrázek 2).
- C – Color variegation (barevná pestrost) – zbarvení není uniformní, vykazuje různé odstíny hnědé a černé. Přítomnost bílé, červené nebo modré a šedavé barvy bývá vždy varovným nálezem (obrázky 3, 4).
- D – Diameter (průměr) – průměr větší než 6 mm je pro melanom charakteristický, i když se mohou objevit i průměry menší, případně až tzv. mikromelanomy. Ale jakékoliv zvětšení pigmentového projevu si zaslouží vyšetření.
- E – Evolution (vývoj) – pigmentová skvrna se mění v čase. Tento bod může být důležitý u nodulárního melanomu nebo amelanotického melanomu, které mohou postrádat body ABCD.

Většina získaných névů, a to především dysplastických névů, u jednoho jedince má velice obdobný klinický vzhled, proto obraz pigmentového projevu, který se odlišuje od ostatních a v soudobém popisu je označován jako tzv. „ošklivé kačátko“ by měl být důkladně vyšetřen.

Kontrolní tzv. Glasgowský seznam sedmi bodů byl navržen jako další nástroj pro časnou detekci melanomu, i když se jedná o určitou obdobu ABCDE pravidla. Dotazník obsahuje tři hlavní a čtyři vedlejší prvky (rysy). Mezi hlavní rysy patří: změna velikosti, barvy nebo tvaru, vedlejší rysy zahrnují přítomnost zánětu, krvácení nebo tvorba krusty, smyslové změny a průměr léze větší jak 6 mm. Přítomnost jednoho i více rysů by měl upozornit pacienta s následným vyhledáním lékařského odborného vyšetření. Zde je však nutné upozornit, že přítomnost zánětu a především tvorba krusty nebo samotné

krvácení projevu, může být přítomné spíše u lézí až v pokročilejším stadiu onemocnění (typické pro ulcerované nodulární melanomy).

Pro časnou diagnostiku melanomu je naprosto zásadní podrobné dermatoskopické vyšetření. V dermatoskopickém obraze časných stadií melanomu, zejména tedy v superficiálně se šířícím melanomu, nacházíme pro výraznou epidermální komponentu doprovázející horizontální šíření melanomu pigmentovou síť, která může být v některých místech až výrazně akcentovaná, nepravidelná nebo dokonce náhle ukončena (obrázek 2). Mohou být přítomny i tzv. rozvětvené proužky pigmentové sítě (rozpadající se oka akcentované pigmentové sítě) a tzv. pseudopodie (zakončení akcentované sítě nebo rozvětvených proužků na okraji léze) (obrázek 3). Varovným signálem mohou být i nepravidelně uspořádané či na periférii léze seskupené hnědé globule (okrouhlé či oválné hnědé skvrny odpovídající melanocytárním hnízdům) a černé tečky (drobné, nápadně tmavé tečky odpovídající melaninu či melanocytům v epidermis) (obrázek 1). Zásadní mohou být tzv. regresivní změny v podobě bezstrukturních bílých nebo růžových okrsků (odpovídající fibróze, případně s přítomným zánětem a neoangiogenezí) a přítomnost nápadných mnohdy i makroskopicky patrných šedavých nebo šedomodrých závojų odpovídajících melanóze (přítomnost melanofágů, fagocytující melanin ze zanikajících melanocytů) (obrázek 4). V dermatoskopické diagnostice lze velice účinně použít ABCD pravidlo, které je ale modifikováno k hodnocení jednotlivých morfologických struktur v mikroskopickém vyšetření. Jednotlivé patologie jsou následně násobeny koeficientem důležitosti. Celkové skóre je označováno jako tzv. Celkové Skóre Dermatoskopie (TDS, Total Dermatoscopy Score) (13). Tyto skórovací systémy v hodnocení dermatoskopie byly navrženy tak, aby vyšetřovací postupy byly standardizovány a co nejeftektivněji napomáhaly diagnostikovat časná stadia melanomu. Zásady TDS (Celkové Skóre Dermatoskopie) shrnuje tabulka 2.

Pro rutinní praxi je o něco jednodušší používání např. tzv. sedmibodového dotazníku (7-point checklist), který hodnotí určitou významnost jednotlivé zmíněné patologie. Atypická pigmentová síť (2 body), šedomodré struktury (2 body), atypický cévní vzorek (2 body), radiální proudění (pseudopodie, 1 bod), nepravidelná difúzní pig-

mentace (1 bod), nepravidelné globule či tečky (1 bod) a přítomnost regrese (1 bod). Celkové skóre 3–10 odpovídá malignímu charakteru vyšetřovaného pigmentového projevu (14).

Poměrně dobrou pomůckou dermatoskopie v časné diagnostice melanomu může být digitální dermatoskopie. Jedná se v zásadě o klasický dermatoskop, který má zabudovanou digitální kameru k pořizování fotodokumentace s následnou možností počítačového vyhodnocení dané léze. Prediktivní hodnota je u různých přístrojů a systému následného vyhodnocení rozdílná (senzitivita až 83 % a specifita okolo 96 %), ale může být nápomocná (15). Fotodokumentace i na mikroskopické úrovni má však nezastupitelné místo v dispenzarizaci pacientů především s četnými dysplastickými névy a možnost porovnání vývoje jednotlivých lézí v čase. V posledním desetiletí zaznamenala poměrně velký rozvoj i konfokální mikroskopie pigmentových projevů. Jedná se de facto o využití infračerveného laseru, kterým *in vivo* získáváme zobrazení horizontálních vrstev horní části kůže prakticky až na histologické úrovni (16). I když jsou navrženy specifické algoritmy v diagnostice melanomu s použitím konfokální mikroskopie, je zatím velkou nevýhodou těchto zobrazovacích metod obrovská investiční cena přístroje a erudice lékaře, který musí být velice úzce vyškolen pro hodnocení těchto nálezů.

Celkové vyšetření pacienta provádí dermatolog se zkušeností s vyšetřováním pigmentových projevů a v dermatoskopii. Mnohé hraniční léze vyžadují bohatou erudici s vyhodnocením dermatoskopického obrazu. Základní klinické vyšetření by měl však zvládnout každý dermatolog ale i např. praktický lékař. Postup klinického vyšetření by měl být standardizován tak, aby nedocházelo k nevyšetření některé z lokalit kožního povrchu a postup byl v zásadě vždy stejný (postup shrnuje tabulka 3). Standardizovaným postupem podáváme pacientovi i určitý návod jak postupovat při samovyšetření. Pokud jako vyšetřující lékař opomenou vyšetřit určitou partii tělesného povrchu, nezáměrně mohou pacientovi podat informaci, že tato partie není pro samovyšetření důležitá. Samo vyšetřovací postupy nejsou v populaci příliš rozšířeny a proto je vhodné na ně pacienty upozornit. Senzitivita, specifita a prediktivní hodnota vyšetření kůže se liší v závislosti na zkušenosti vyšetřované osoby, ale i na typu vyšetřované populace. Některé studie porovnávají senzitivitu

a specifitu různých vyšetřovacích přístrojů, resp. digitální dermatoskopie, včetně korelace vyšetření jen suspektních lézí a celotělového vyšetření, které se ukazuje jako více senzitivní (17).

Dle popsanych klinických a dermatoskopických znaků melanomu se zdá, že efektivnost časné diagnostiky melanomu je poměrně jednoznačná a měla by být rutinní záležitostí vzhledem ke snadné dostupnosti klinického vyšetření kožního povrchu. Efektivnost klinického vyšetření však závisí na řadě faktorů. Vedle zkušenosti vyšetřujícího lékaře, např. ale i na erudici patologa či dermatopatologa se zkušeností při vyšetřování pigmentových projevů. Je nutné připomenout, že není vhodné preventivní odstraňování pigmentových projevů, ale až cílené vyšetření rizikových a podezřelých projevů. Důležité je i správné vyhodnocení rizikových faktorů pacienta pro vznik kožních nádorů obecně, např. důkladné vyhodnocení anamnézy včetně nádorových onemocnění v rodinné anamnéze, historie spálení kůže od slunečního záření, měnící se pigmentové ale i jiné kožní projevy, včetně amelanotických lézí.

Histopatologická diagnostika časných stadií melanomu

Přes veškeré schopnosti vyšetřujícího lékaře a zavádění nových diagnostických postupů včetně přístrojového vybavení je zásadní pro přesnou diagnostiku histopatologické vyšetření. Vzhledem k morfologické heterogenitě melanomu je i histopatologická diagnostika velice obtížná a vyžaduje erudici a značnou zkušenost patologa při hodnocení jednotlivých lézí. Vyšetřující patolog se mnohdy setkává s lézemi, které jsou ve svém obraze nejednoznačné, a i když mohou splňovat některá kritéria pro maligní lézi, jsou označena termínem superficiální melanocytární léze nejisté biologické povahy (SAMPUS – superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance). V takovýchto případech je nutné pečlivě přistoupit ke klinicko-patologické korelaci a definitivnímu klinickému zhodnocení vyšetřovaného projevu a zvolení dalšího terapeutického či dispenzárního postupu. Podobně jako klinické ABCDE pravidlo lze obdobné znaky nacházet i v histologickém obraze. V histologickém obraze mohou být patrné asymetrické obrysy a neostře ohraničení léze. Často mohou být přítomna větší nepravidelná melanocytární hnízda s tendencí ke splyváním s různorodě rozloženým pigmentem. Nádorové melanocyty nejeví tendenci k vyzářování ke spodině léze (u névů ty-

pický obraz, kdy pozorujeme zmenšování velikosti buněk směrem do hloubky). Melanocyty mohou být i poměrně bohaté a nepravidelně rozloženy ve vyšších partiích epidermis tzv. pagetoidní šíření. Morfologické znaky malignity obecně představují buněčné a jaderné atypie, pleomorfismus a přítomnost mitóz. Pro maligní potenciál vyšetřované léze může svědčit i nepravidelný mononukleární infiltrát (18). Pro histopatologické vyšetření nemusí být zásadně přínosné ani imunohistochemické vyšetření, protože doposud nebyl zaveden jednoznačně spolehlivý marker, který by spolehlivě odlišil benigní a maligní léze, i když jsou experimentálně a retrospektivně hodnoceny až desítky různých proteinů s různou prediktivní schopností (18). Určité rozšířené možnosti mají molekulárně genetické metody, jako je např. metoda FISH (Fluorescence in situ hybridization). V diagnostice melanomu se uplatňuje FISH detekce kombinace 4 genů: 6p25 (RREB1), 6q23 (MYB), 11q13 (CCND1), chromozom 6 – centromery se senzitivitou 87 % a specifitou až 95 %. Tato metoda je schopna rozlišit i časná stadia melanomu, ale její jednoznačná spolehlivost je nyní hojně diskutována a do rutinní praxe nebyla zavedena i vzhledem k poměrně velké nákladnosti této molekulárně genetické techniky (19).

Vysoce riziková populace

Jako vysoce rizikovou populaci vnímáme pacienty s již diagnostikovaným melanomem nebo melanomem v rodinné anamnéze, pacienty s velkým počtem získaných névů nebo četnými dysplastickými névy. Dále pak pacienty s genetickou predispozicí včetně syndromu familiárního melanomu, pacienty s imunosupresí po orgánových transplantacích a pacienty s nízkým fototypem (fototyp I), především se zrzavým zabarvením vlasů. Efektivnost preventivního vyšetření je tedy nutné cílit zejména na tyto rizikové populace, kde je riziko i pokročilého melanomu s potenciálně horší prognózou vyšší. Samotnou rizikovou skupinou jsou muži bělošské rasy s věkem nad 50 let a nižším socioekonomickým statutem. Téměř v 60 % úmrtí na melanom i v celosvětovém porovnání jsou muži starší 50 let. Při porovnání nově diagnostikovaných melanomů představuje populace mužů nad 50 let věku asi 44–49 % všech nově diagnostikovaných melanomů ve sledovaném období, ale pouze okolo 21–25 % těchto mužů podstoupilo preventivní vyšetření (20). Dále se ukazuje, že při těchto porovnáních

byly v rámci preventivního vyšetření diagnostikovány melanomy s nižší hodnotou Breslowa, oproti pacientům kteří si melanom detekovali sami a až následně podstoupili odborné vyšetření. Horší přežití u mužů s melanomem a častější diagnostiku pokročilých stadií melanomu ve srovnání s ženami lze vysvětlit částečně i genderovými rozdíly v informovanosti a v péči o vlastní pokožku, včetně samovyšetřovacích postupů mezi muži a ženami.

Genetické vyšetření

Familiární výskyt melanomu s autozomálně dominantní dědičností je zodpovědný asi za 10 % všech kožních melanomů. Jedná se o mutace v genech CDKN2A a CDK4. Význam vyšetření těchto genů je u pacientů s opakující se diagnózou melanomu v jedné rodinné linii, dále u pacientů s více diagnostikovanými melanomy a s nástupem onemocnění v raném věku, ale i u pacientů s četnými atypickými névy. Mutace CDKN2A a CDK4 se nacházejí přibližně u 15 % pacientů s více primárními melanomy. Je nutné ale zmínit i limity genetického vyšetření, kdy nejsou zatím známy podrobné kompletní znalosti o penetraci mutací CDKN2A genu a chybí i jednoznačný konsenzus jak k těmto pacientům v rámci prevence a dispenzarizace přistupovat (21).

Screening populace

Dosud nebyl zaveden plošný screening populace, který by byl zaměřen na prevenci kožních nádorů, i když existují edukativní programy, které oslovují laickou veřejnost ve snaze zlepšení prevence a časné diagnostiky kožních nádorů. Význam klinického screeningu potvrzují klinické studie, které ukazují na zvýšenou incidenci melanomů po zavedení preventivních screeningových programů a edukace populace. Naproti tomu jsou však práce poukazující při analýze dlouhodobého přežití na určité nedostatky samovyšetření pacientů a screening populace. Tyto práce sice potvrzují zvyšující se incidenci melanomu s nižší hodnotou Breslowa a s dobrou prognózou onemocnění, ale upozorňují i na spíše stacionární mortalitu a tedy relativně stabilní diagnostiku pokročilých stadií (22). Nejvíce přesvědčivé údaje týkající se možného dopadu screeningu na snížení úmrtnosti na melanom vznikl z velké populační studie na bázi základního screeningového vyšetření v severním Německu

(program SCREEN) (23). Tento screeningový program byl proveden na více než 360 tis. pacientech (19% z populace, které bylo screeningové vyšetření nabídnuto) během jednoho roku (2003–2004) a vedl k detekci 620 pacientů, kteří byli dále vyšetřováni pro diagnózu melanomu. 90 % těchto nově diagnostikovaných melanomů bylo s Breslowem pod 1 mm, tedy diagnostikovaných v časném stadiu. Mortalita na melanom byla v roce 2008 v této oblasti Německa až o 50 % menší než ve zbytku Německa a než v této oblasti dle předchozích statistických údajů. V roce 2010 byla však mortalita ve sledované populaci na podobné úrovni jako před zahájením této screeningové studie (23, 24).

Význam screeningových programů doplňují i socioekonomické studie, které poukazují na relativní lacinost dermatologického vyšetření včetně dermatoskopie oproti screeningu jiných nádorových onemocnění (25). Modely efektivnosti screeningu populace ukazují na efektivnost nákladů preventivního screeningu oproti nákladům léčby pokročilých stadií melanomu při sledování rizikové populace nad 50 let věku (ve dvouletém intervalu) a screeningu pro příbuzné v prvním stupni pacientů s již diagnostikovaným melanomem (26).

Závěr

Preventivní programy, edukace populace a neustále se zlepšující klinická i histopatologická diagnostika melanomu jsou významné faktory odpovědné za nárůst incidence melanomu v populaci. Preventivní programy a plošná cílená vyšetření pigmentových projevů patří do soudobých trendů preventivní onkologie. Dermatoonkologické vyšetření je nutné systematicky cílit především do rizikové populace se snahou o záchyt melanomu v časném stadiu. Velký důraz by měl být navíc kladen na co nejčasnější diagnostiku melanomů vykazujících již pokročilejší stadia onemocnění, což by následně mohlo vést k významnějšímu ovlivnění i mortality melanomu. Pro rizikovou populaci lze doporučit vyšetření alespoň 1x za rok. Důležitá je i edukace populace a běžná dostupnost klinického vyšetření s následnou odbornou péčí. Časná diagnostika melanomu představuje komplexní zdravotnický problém s multioborovým přístupem a neustále se zdokonalující erudicí jednotlivých lékařů.

Práce byla podpořena z grantového projektu

Ministerstva zdravotnictví:

MZ ČR AZV 16–30954A.

LITERATURA

- Riley PA, Borovanský J, ebrary Inc. Melanins and melanosomes biosynthesis, biogenesis, physiological, and pathological functions. Weinheim Chichester: Wiley-VCH; John Wiley distributor; 2011. Available from: <http://site.ebrary.com/lib/rockefeller/Doc?id=10577628>.
- Berwick M, Orlov I, Hummer AJ, et al. The prevalence of CDKN2A germ-line mutations and relative risk for cutaneous malignant melanoma: an international population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(8): 1520–1525.
- Aoude LG, Gartside M, Johansson P, et al. Prevalence of Germline BAP1, CDKN2A, and CDK4 Mutations in an Australian Population-Based Sample of Cutaneous Melanoma Cases. *Twin Res Hum Genet.* 2015; 18(2): 126–133.
- Potrony M, Puig-Butlle JA, Aguilera P, et al. Prevalence of MITF p.E318K in Patients With Melanoma Independent of the Presence of CDKN2A Causative Mutations. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(4): 405–412.
- Fargnoli MC, Pike K, Pfeiffer RM, et al. MC1R variants increase risk of melanomas harboring BRAF mutations. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(10): 2485–2490.
- Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994; 130(8): 1018–1021.
- Bauer J, Garbe C. Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2004; 140(1): 127; author reply.
- Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(1): 1 e-16; quiz 7–8.
- Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part II. Molecular aspects and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(1): 19 e1–2; quiz 31–32.
- Vuong K, McGeechan K, Armstrong BK, Investigators A, Investigators GEM, Cust AE. Occupational sun exposure and risk of melanoma according to anatomical site. *Int J Cancer.* 2014; 134(11): 2735–2741.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6199–6206.
- Shenberger DW. Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. *Am Fam Physician.* 2012; 85(2): 161–168.
- Anagnostopoulos CN, Vergados DD, Anagnostopoulos I, Mintzias P. Total dermoscopy score calculation using quantitative measurements in digital dermoscopy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014; 2014: 6744–6747.
- Rao BK, Ahn CS. Dermatoscopy for melanoma and pigmented lesions. *Dermatol Clin.* 2012; 30(3): 413–434.
- Barzegari M, Ghaninezhad H, Mansoori P, et al. Computer-aided dermoscopy for diagnosis of melanoma. *BMC Dermatol.* 2005; 5: 8.
- Mofarrh R, Ahlgrim-Siess V, Massone C, et al. Reflectance confocal microscopy: a useful and non-invasive tool in the in vivo differentiation of benign pigmented skin lesions from malignant melanoma. Report of a case. *Dermatol Pract Concept.* 2013; 3(1): 33–35.
- Burki TK. Total body exam or lesion detection screening for skin cancer? *Lancet Oncol.* 2015; 16(16): e590.
- Piris A, Mihm MC, Jr. Progress in melanoma histopathology and diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23(3): 467–480, viii.
- Song J, Mooi WJ, Petronic-Rosic V, et al. Nevus versus melanoma: to FISH, or not to FISH. *Adv Anat Pathol.* 2011; 18(3): 229–234.
- Geller AC, Sober AJ, Zhang Z, et al. Strategies for improving melanoma education and screening for men age <= 50 years – Findings from the American Academy of Dermatology National Skin Cancer Screening Program. *Cancer.* 2002; 95(7): 1554–1561.
- Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol.* 1999; 17(10): 3245–3251.
- Paddock LE, Lu SE, Bandera EV, et al. Skin self-examination and long-term melanoma survival. *Melanoma Res.* 2016; 26(4): 401–408.
- Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66(2): 201–211.
- Stang A, Jockel KH. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. *Cancer.* 2016; 122(3): 432–437.
- Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, et al. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(5 Pt 1): 738–745.
- Losina E, Walensky RP, Geller A, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol.* 2007; 143(1): 21–28.

KNIŽNÍ NOVINKA



IVANA KRAJSOVÁ, JAN BAUER

MELANOM

Tato aktuální a praktická monografie uvádí čtenáře do problematiky cílené léčby a imunoterapie melanomu, a to na pozadí srozumitelného výkladu jeho molekulární biologie a imunologie. Kromě aktuálně užívaných terapeutických postupů kniha popisuje také nejbližší perspektivy imunoterapie a cílené léčby melanomu. V úvodní části knihy se čtenář seznámí s přehledem nejvýznamnějších genetických, biologických a imunologických charakteristik různých typů a forem melanomu, se zvláštním zřetelem na buněčné signální cesty, které jsou rozhodující pro vznik a další vývoj melanomu. Druhá část se zaměřuje na přehledný popis mechanismu účinku jednotlivých způsobů imunoterapie, cílené a biologické léčby, které v současné době již existují a byly schváleny ke klinickému použití, ale též těch, které jsou ve fázi III klinického vývoje. Třetí a čtvrtá část monografie se zabývá existujícími výsledky použití jednotlivých terapeutických možností v klinických studiích. V těchto částech bude probrána jak klinická účinnost, tak bezpečnost a snášenlivost jednotlivých léčiv a léčebných režimů.

Maxdorf 2017, 381 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-515-6, Cena: 795 Kč, Formát: 160×225 mm, brožovaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz