doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika UK 3. LF Praha
Přednosta: prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

Maligní melanom kůže

Uvedení do problematiky

Maligní melanom je nejzhoubnější nádor kůže. Jeho incidence pravděpodobně se zvyšující se expozicí populace ultrafialovému záření prudce stoupá.

Rozlišujeme 4 typy tohoto nádoru: superficiálně se šířící melanom, nodulární melanom, lentigo maligna melanom a akrolentiginózní melanom. Z klinického pohledu zlepšilo diferenciálně diagnostickou rozvahu užití dermatoskopie. Prognóza onemocnění je závislá na tloušťce melanomu a míře jeho invaze do kůže, dále na přítomnosti ulcerace primárního tumoru a na lymfogenním šíření nádoru do regionálních lymfatických uzlin.

Prognóza melanomu je příznivá, pokud se melanom nachází v epidermis nebo horní vrstvě koria (low-risk melanoma). Pokud se melanom rozšiřuje vertikálním růstem do hlubších partií koria nebo již metastazuje, snižuje se pro pacienty rapidně prognóza desetiletého přežití. Pro pacienta je tedy důležité včasné odhalení melanomu.

Maligní melanom kůže vzniká neoplastickou proliferací kožních melanocytů – buněk tvořících pigment. Jedná se o tumor s nejrychleji vzrůstající incidencí na světě. Počet onemocnění maligním melanomem se každých deset let zdvojnásobí. V současné době připadá v České republice na 100 000 obyvatel 21 nově hlášených melanomů.

Na rozdíl od ostatních epiteliálních kožních nádorů, jako je basaliom nebo spinaliom, se melanom nevyznačuje lokálním destruktivním růstem, ale nebezpečím časného hematogenního či lymfogenního metastazování. Průměrný věk pacienta s melanomem při stanovení první diagnózy je 56 let, obě pohlaví jsou postižena přibližně stejně. Různé prameny uvádějí vznik melanomu v 30–50 % případů na podkladě pigmentového névu, zbytek na zdravé kůži (de novo). Toto tvrzení je z naší zkušenosti velice sporné, jelikož jen malé procento pacientů je schopno si s jistotou vzpomenout na preexistenci pigmentového útvaru.

Jaké jsou faktory podílející se na vzniku tohoto nádoru?

1. Genetická dispozice – zde se uplatňuje několik dědičně podmíněných syndromů, jako je FAMMM (familial atypical multiple mole and melanoma), syndrom dysplastických névů či xeroderma pigmentosum. Přibližně 5–10 % melanomů se vyskytuje v rodinách s genetickou zátěží pro toto onemocnění (1).
2. Velké kongenitální névy, dysplastické névy.
3. Imunosuprese vyvolaná léky nebo onemocněními (HIV).
4. UV záření – předpokládá se, že na vzniku melanomu se podílí zejména UVB záření. UVB záření indukuje v kůži řadu patologických procesů, jako je imunosupresivní účinek, vznik volných kyslíkových radikálů a postižení DNA melanocytů. Největší riziko vzniku melanomu na kůži vzniká ve spojitosti s akutním intermitentním spálením kůže, a to zejména v dětském věku. Chronická UV expozice se podílí na vzniku pouze jednoho typu melanomu, a to lentigo maligna melanoma. Dalšími faktory podílejícími se na vzniku tohoto zhoubného nádoru jsou fototyp kůže (ohrožen je zejména fototyp I a II), dlouhodobé pobyty v blízkosti rovníku nebo časté dovolené tamtéž (2).

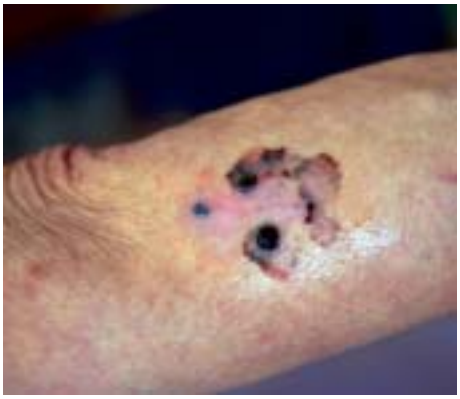
Melanom roste ve dvou fázích: horizontálně-radiální, kdy se atypické melanocyty šíří epidermis, a vertikální, kdy melanomové buňky pronikají do koria a zde se množí. Do vertikální fáze přejde v průběhu doby většina melanomů.

Klinicky a histologicky rozlišujeme 4 typy maligního melanomu:

1. Povrchově se šířící melanom (SSM)
   SSM reprezentuje až 70 % všech maligních melanomů. U mužů jej obvykle najdeme v horních partiích trupu a u žen na bércích nebo stehnech. Je charakterizován horizontálním růstem, jeho okraje jsou zpočátku relativně pravidelné, ale později získávají typické nepravidelné melanomové kontury (obr. 1).

Obr. 1: Superficiálně se šířící melanom

2. Nodulární melanom (NM)
   NM tvoří až 20 % všech melanomů a řadí se tak na 2. místo v četnosti tohoto nádoru. Charakterizuje jej rychlý vertikální růst na podkladě melanocytárního névu nebo vzniká na klinicky intaktní kůži (obr. 2).
3. Lentigo maligna melanom (LMM)
   LMM se tvoří na podkladě lentigo ma-



Obr. 2: Nodulární melanom s regresí

ligna, obvykle na obličeji u starších osob. Projev může dosahovat v průměru až 10 cm a k vertikálnímu růstu dochází teprve po mnoha letech.

4. Akrolentiginózní melanom (ALM)
   Klinicky se jedná o nodulární melanom nebo povrchově se šířící melanom v charakteristické lokalizaci bez přítomnosti vlasových folikulů, tedy na dlaních, ploskách nebo pod nehty. Prognosticky je tento typ nejrizikovější.

Prognóza onemocnění je závislá na tloušťce melanomu a míře jeho invaze do kůže (histologické měření maximální tloušťky nádoru podle Breslowa udávané v mm). Dalšími významnými prognostickými faktory jsou přítomnost ulcerace primárního tumoru a lymfogenní šíření nádoru do regionálních lymfatických uzlin.

Prognóza melanomu je příznivá, pokud se melanom nachází v epidermis nebo horní vrstvě koria (low-risk melanoma). Pokud se melanom rozšiřuje vertikálním růstem do hlubších partií koria nebo již metastazuje, snižuje se pro pacienty rapidně prognóza desetiletého přežití. Pro pacienta je proto velice důležitá včasná klinická diagnóza melanomu.

Diagnostika maligního melanomu

Anamnéza

Pro maligní zvrat mohou svědčit anamnestické údaje týkající se změn preexistující léze nebo nově vzniklého útvaru: plošný růst léze do šířky (> 5 mm), elevace útvaru nad úroveň kůže, změna barvy (nejčastěji ztmavnutí, zčervenání či nepravidelné rozmístění pigmentu) a nepravidelné okraje.

Symptomy jsou typu krvácení, svědění, zánětlivý okraj či ulcerace jsou již známkou pokročilého stadia onemocnění.

Klinické vyšetření

Posouzení léze z hlediska ABCDE pravidel (3). Čím více kritérií je pozitivních, tím je větší pravděpodobnost, že se jedná o maligní melanom.

ABCDE pravidla jsou pozitivní, když:

A (asymmetry) - asymetrie - přítomna
B (border) - ohraničení - neostré
C (colour) - barva - nehomogenní
D (diameter) - průměr - > 5 mm
E (elevation) - elevace - přítomna

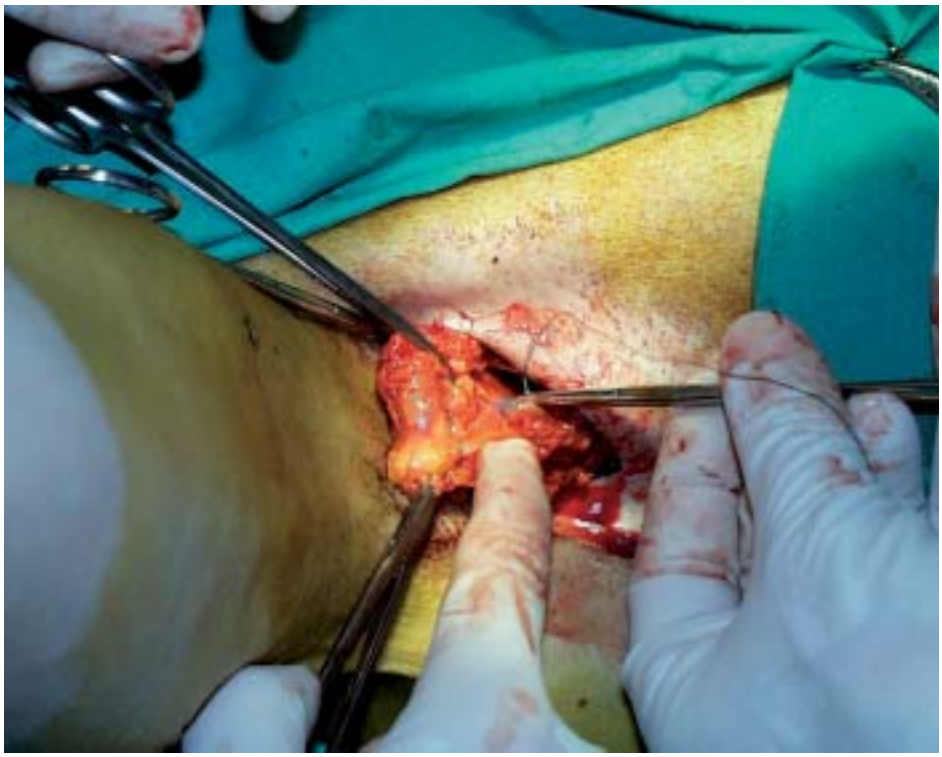
Suspektní léze by měla být vyšetřena dermatoskopicky (4). Ruční dermatoskop je osvětlená lupa, která umožňuje přímý kontakt optiky přístroje s lézí přes rozhraní imerzního oleje. Odstraní reflex rohové vrstvy, a tudíž umožní vyšetřit struktury v hlubších vrstvách. Zvětšení léze je zhruba 10násobné.

Při podezření na maligní melanom by se nikdy neměla provádět biopsie z léze (zvažuje se riziko rozšíření maligních buněk do krevního a lymfatického oběhu a okolních tkání). Výjimkou jsou velké pigmentové névy v nepřístupných lokalizacích a rozsáhlé LMM.

Vyšetření sentinelové uzliny

Jednou z nejčastěji zmiňovaných novějších chirurgických technik je operace sentinelové uzliny. Je alternativou ke standardní axilární nebo inguinální exenteraci uzlin a předpokládá se, že může pacienta ochránit před invazivnějším chirurgickým postupem a s ním spojenými nežádoucími účinky. Operace sentinelové uzliny ale není vhodná pro každého, má svá omezení či nevýhody a musí ji provádět dermatochirurg, který má zkušenosti s touto technikou. Ve slovníku najdeme pojem „sentinel“ jako stráž nebo ochránce. Sentinelová uzlina je tedy první uzlina, která drénuje lokalitu s melanomem. Po předchozím značení sentinelové uzliny izotopem a patentní modří hledá dermatochirurg během operace úplně první lymfatickou uzlinu, která filtruje tkáňový mok z oblasti s nádorem. Sentinelová uzlina je potom vyňata a vyšetřena histopatologicky (5). Pokud se nádorové buňky dostanou z nádoru a vyplují z postižené oblasti lymfatickým systémem, je pravděpodobné, že právě sentinelová uzlina – a ne ostatní lymfatické uzliny – bude obsahovat nádorové buňky (obr. 3).

Primární myšlenkou při zavedení operace sentinelové uzliny je, že namísto odstranění 10 a více uzlin a jejich vyšetřování na přítomnost nádorových buněk se odstraní jen ta uzlina, u které se dá očeká-



Obr. 3: Sentinelová uzlina

vat, že v ní pravděpodobně patologické buňky budou. Pokud je tato uzlina bez his-tologického nálezu maligních buněk, je šance, že ostatní uzliny také nejsou postiženy.

Terapie

Léčbou první volby je excize primárního tumoru s dostatečným ochranným lemem dle současných doporučení (ochranný lem 0,5–2 cm podle tloušťky nádoru). Při pozitivitě sentinelové uzliny na přítomnost nádorových buněk nebo při klinicky pozitivních regionálních lymfatických uzlinách se provádí radikální lymfadenektomie příslušné oblasti (6, 7). Suspektní maligní melanom by neměl být nikdy odstraňován laserem nebo kryoterapií, tedy metodami, které neumožňují histologické vyšetření.

Prognóza metastazujícího maligního melanomu není příznivá. Průměrná doba přežití ve stadiu IV se pohybuje mezi 6–9 měsíci a pouze 5 % nemocných přežívá 5 let. Systémová léčba pokročilých stadií maligního melanomu prodělala v posledním desetiletí značný rozvoj. Pozornost je zaměřena na intenzivní výzkum cílových struktur související s patogenezí melanomu. K léčebným možnostem metastazujícího maligního melanomu dnes patří imunoterapie na podkladě protilátek anti-CTLA-4 a anti-PD1 a cílená léčba inhibitory MAK kinázové signální dráhy (BRAF a MEK inhibitory). Novou nadějí by mohly být vakcíny využívající geneticky modifikované onkolytické viry, například talimogen laherparepvec (T-VEC vakcína).

Dispenzarizace

Vzhledem k tomu, že se 80 % metastáz melanomu vytvoří během 3 let, 90 % do 5 let a 97 % do 10 let po chirurgickém odstranění primárního tumoru, je vhodné pacienta dispenzarizovat po dobu min. 10 let po odstranění primárního tumoru. Dispenzarizace probíhá ve specializovaných melanomových ambulancích. Pravidelně jsou zde prováděna klinická vyšetření kůže a lymfatických uzlin. Doplňující zobrazovací vyšetření (RTG plic, sonografie břicha a lymfatických uzlin, biochemické vyšetření krve nebo MRT, CT a PET/CT) se provádí v různých intervalech podle stadia onemocnění.

Prevence

Včasná diagnostika je alfou a omegou úspěšné léčby melanomu. Nejen dermatologové, ale i praktičtí lékaři, kteří mají častý kontakt se svými pacienty, by se měli podílet na lepší informovanosti o tomto nádoru. Pacienti by měli být poučeni o UV záření a o možné ochraně proti jeho škodlivému účinku, o samovyšetřování pigmentových útvarů a o nutnosti pravidelných kontrol dermatologem u predisponovaných jedinců.

Raději přijít desetkrát zbytečně než jednou pozdě!

Literatura:

1) Garbe, C., Büttner, P., Bertz, J. et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer 1995, 75, s. 2484–2491.

2) Wiecker, T. S., Luther, H., Buettner, P. et al. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. Cancer 2003, 97, s. 628–638.

3) Stolz, W., Riemann, A., Cognetta, A. B., Pillet, L. et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. Eur J Dermatol 1994, 4, s. 521–7.

4) Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K., Binder, M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. J Am Acad Dermatol 2000, 43, s. 467–76.

5) Breuninger, H., Schlagenhauff, B., Stroebel, W. et al. Patterns of local horizontal spread of melanomas: consequences for surgery and histopathologic investigation. Am J Surg Pathol 1999, 23, s. 1493–1498.

6) Hauschild, A., Eiling, S., Lischner, S. et al. Sicherheitsabstände bei der Exzision des primären malignen Melanoms. Diskussionsvorschläge aufgrund von Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien. Hautarzt 2001, 52, s. 1003–1010.

7) Kaufmann, R., Tilgen, W., Garbe, C. Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. Hautarzt 1998, 49, s. 30–38.