

MALIGNÍ MELANOM – NEJZHOUNĚJŠÍ KOŽNÍ NÁDOR

doc. MUDr. Dagmar Ditrichová, CSc., MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN, Olomouc

Skupina pro kožní nádory – Onkologické centrum, Olomouc

Maligní melanom patří k nejzhoubnějším kožním nádorům s trvale rostoucí incidencí. Přestože je od prvních stadií dobře přístupný vyšetření pouhým zrakem, zhruba 70% pacientů přichází k odbornému vyšetření s vertikální tloušťkou nádoru větší než 1 mm, což už předikuje méně příznivou prognózu. Autoři prezentují základní typy maligního melanomu dle klinického obrazu a biologického chování, rizikové faktory a možnosti jejich ovlivnění, přehled prognostických faktorů. Jsou shrnuty diagnostické postupy včetně diferenciální diagnostiky a možnosti léčby. Je předloženo doporučení, jak postupovat u pacienta se suspektní pigmentovou kožní lézí v klinické praxi. Klíčová slova: maligní melanom, klinické formy, rizikové a prognostické faktory, pravidlo ABCDE.

MALIGNANT MELANOMA – THE MOST SEVERE SKIN TUMOR

Malignant melanoma belongs to the most severe skin tumors with permanently growing incidence. Although it is very well accessible only by aspection from the first stages, approximately 70% of patients come to dermatologist with a vertical tumor thickness bigger than 1 mm, predicting less favourable prognosis. The authors describe basic types of malignant melanoma according to clinical picture and biological behaviour as well as risk factors and options for their modification. Prognostic factors are overviewed. Diagnostic guidelines including differential diagnosis are summarised. Recommendation how to deal with suspicious pigmented skin lesion in clinical practice is presented.

Key words: malignant melanoma, clinical forms, risk and prognostic factors, ABCDE rule.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 352–354

Maligní melanom (MM) přitahuje neustále velkou pozornost odborníků i laiků, poněvadž jeho průběh je nepředvídatelný a velmi často letální. MM patří k nejzhoubnějším lidským nádorům s trvale rostoucí incidencí, která se u bílé rasy zdvojnásobuje zhruba každých 10 let. Průměrný věk nemocných je 54 let. Hlavním rizikovým faktorem je sluneční záření, a proto je jeho výskyt častější v zemích blíže rovníku. Zatímco v České republice připadá na 100 000 obyvatel 12–14 nově hlášených melanomů ročně, v Austrálii a na Novém Zélandu je to přes 40 nových případů za rok (zvláště u imigrantů se světlou pletí) (7, 14).

MM vzniká nádorovou proliferací pigmentotvorných buněk (melanocytů) pokožky, vzácněji postihuje i sliznice, oko a mozkové obaly. Většinou vzniká na původně normální kůži, jen asi ve 30% případů předchází melanocytární névy, zvláště névy dysplastické a velké kongenitální (obrázek 1 a 2) (13, 14).

Přestože je MM od prvních stadií, kdy postačuje prostá excize k definitivnímu vyléčení, dobře přístup-

ný vyšetření pouhým zrakem, velká část pacientů přichází pozdě, kdy už je terapeutický postup mnohem komplikovanější a často i neúspěšný.

Etiopatogeneze

Přesná příčina melanomu není známá, ale existuje řada faktorů, které se podílejí na jeho rostoucím výskytu. Náchylné k tomuto tumoru jsou zvláště osoby s tzv. nízkým fototypem – světlou kůží s pihami, ryšavými a blond vlasy. V některých rodinách je častější výskyt MM v souvislosti se syndromem dysplastických névů, což znamená familiární výskyt většího množství nepravidelně pigmentovaných névů, lokalizovaných zvláště na trupu a ve křtici, které mohou být východiskem MM i v mladším věku (obrázek 2).

K nejvýznamnějším etiologickým faktorům se řadí expozice slunečnímu záření, zvláště opakované „spálení kůže“ v dětství a mládí, a časté vystavování se intenzivní solární radiaci na horách a u moře. Nebezpečná ultrafialová složka UVB je ale přítomna i v některých umělých zdrojích záření (horské slunce apod.).

Klinický obraz

U většiny invazivních melanomů předchází nejprve fáze povrchového a radiálního šíření – **fáze horizontálního růstu**. Klinicky je charakterizovaná zvětšující se nepravidelně pigmentovanou skvrnou či malým ložiskem barvy hnědočerné, modravé i růžové. Okraje jsou často nepravidelné, se zářezy a výběžky, stav je makroskopicky neodlišitelný od dysplastického névu (obrázek 3). Maligní buňky jsou nejprve omezeny jen na epidermis, ale postupně pronikají do horních vrstev koria a mohou časně metastazovat. Tato **fáze vertikálního růstu** je už známkou pokročilého nádorového procesu, který je prognosticky nepříznivý.

Obrázek 1. Kongenitální pigmentový névus



Obrázek 2. Syndrom dysplastických névů



Obrázek 3. Dysplastický névus



Na základě klinicko-histopatologického obrazu a biologického chování se rozlišují 4 základní typy MM (7):

Lentigo maligna melanom (LMM) se objevuje na kůži starých lidí v solární predilekci – zvláště na obličeji, krku a na hlavě. Roste pomalu jako nepravidelně pigmentovaná a neostře ohraničená skvrna (lentigo maligna) obvykle po mnoho let postupně s přechodem do in situ melanomu (obrázek 4). Po různých dlouhých době (5–20 let) dochází k invazivnímu růstu a klinicky ke vzniku drobného uzlu. Prognóza bývá poměrně příznivá.

Superficiálně se šířící melanom (SSM) je nejčastějším typem melanomu u bílé rasy, lokalizován je typicky u žen na dolních končetinách, u mužů na zádech. Fáze horizontálního růstu začíná jako hnědočerně pigmentované, jen mírně vyvýšené ložisko, které se pomalu zvětšuje do plochy. Typický je asymetrický růst, nepravidelný tvar, neostře ohraničení (obrázek 5). Během měsíců až 2 let se v ložisku vytvoří tmavě pigmentovaný uzlík, což už signalizuje nepříznivou vertikální fázi růstu.

Akrolentiginózní melanom (ALM) se objevuje na dlaních, ploskách a prstech (obrázek 6 a 7). Vznik uzlu v nepravidelně pigmentovaném plošném ložisku znamená již invazivní růst. Zákeřnou lokalizací MM je nehtové lůžko a oblast nehtových valů. Subunguální melanomy svou podobností s běžným podnehtovým hematomelem zapříčiňují jejich časté přehlédnutí a pozdní diagnostiku (obrázek 8).

Nodulární melanom (NM) se jeví od počátku jako pigmentovaný uzel s rychlým růstem, častější u mužů a v lokalizaci na trupu (obrázek 9). Je vysoce agresivní, v krátké době eroduje a exulceruje. Zvláštní klinickou formou je amelanotický melanom s chyběním pigmentu, napodobující granulační tkáň (obrázek 10). Lupou lze obvykle rozlišit zbytky melaninu.

Průběh a prognóza

Pro MM je charakteristický sklon k časnému metastazování, které výrazně zhoršuje prognózu pacienta. U 2/3 pacientů jsou první metastázy v regionální lymfatické oblasti, u 30% metastázy vzdálené (14). Z primárního nádoru se zpravidla šíří maligní buňky lymfogenně do okolní kůže do vzdálenosti 2 cm jako satelity nebo jako intrazitní metastázy 2 cm od primárního tumoru až ke spádovým lymfatickým uzlinám. Metastázy do uzlin se projevují pakety tuhých nebolestivých uzlů. Metastazování krevní cestou postihuje zejména plicе, játra, mozek a kosti (4).

Ke stanovení prognózy se užívá podrobná TNM klasifikace a nově celosvětově akceptovaný americký stagingový systém (AJCC), který přesněji stratifikuje pacienty dle rizika (3, 5). Kromě hodnocení klinického stavu vychází z detailního histopatolo-

Obrázek 4. Lentigo maligna melanom



Obrázek 5. Superficiálně se šířící melanom



Obrázek 6. Akrolentiginózní melanom



Obrázek 7. Akrolentiginózní melanom



Obrázek 8. Subunguální melanom



Obrázek 9. Nodulární melanom



Obrázek 10. Amelanotický melanom



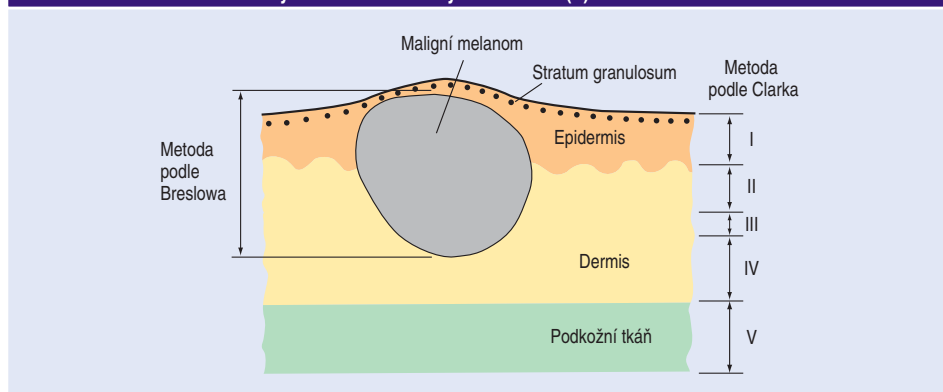
gického vyšetření nádoru a lymfatických uzlin, především ze stanovení maximální **tloušťky nádoru dle Breslowa** (měřeno od stratum granulosum epidermis k nejhluběji lokalizovaným nádorovým buňkám) (schéma 1). Hloubka invaze MM do různých vrstev dermis a podkoží dle Clarka má menší výpovědní hodnotu.

K nezávislým prediktivním ukazatelům kromě tloušťky nádoru a jeho event. ulcerace patří např. i pohlaví – s lepší prognózou u žen. Naopak horší prognózu znamená věk nad 50 let, zvláště u mužů, lokalizace v horních partiích trupu, na krku a ve kšticí (7).

Existuje lineární závislost mezi vertikální tloušťkou tumoru a přežíváním nemocných. Dnes se dokonce zvýšila relativně bezpečná horní hranice (z původních 0,75 mm) na 1 mm s 5letým přežitím ve více než 90% v kontrastu s 45% přežitím u melanomu s tloušťkou nad 4 mm (3, 11). Na druhé straně i u velmi tenkých MM jsou zaznamenány

časné metastázy a rychlá progresse, a proto jsou stále hledány nové prognostické parametry, které objektivně zhodnotí riziko minimální reziduální choroby (5). Kromě postižení sentinelové uzliny významnou výpovědní hodnotu mají např. stanovení mitotického indexu nádorových buněk, zhodnocení angiolymfatické invaze a tumor infiltrujících lymfocytů či známky regrese, z imunohistochemických markerů lze v buňkách i v séru detekovat např. protein S100, jehož hladina koreluje s progresí choroby obdobně jako protein MIA (melanoma inhibitory activity) (10).

Schéma 1. Stanovení tloušťky nádoru a hloubky invaze MM (7)



Diagnostika a diferenciální diagnostika

Klinická diagnóza je zatížena až 20% chybou. Je řada kožních projevů připomínajících MM, zvláště pigmentové névy, dále senilní verucky, bazaliom a histiocytom s pigmentem, sklerotizovaný hemangiom a řada dalších. Zavedení dermatoskopického vyšetření pomocí speciální lupy s 10násobným zvětšením zvyšuje diagnostickou jistotu a umožňuje výběr vhodného místa k event. probatorní excizi (12). Doporučováno je i **pravidlo ABCDE**, které signalizuje pigmentové léze podezřelé z maligní transformace (2, 7).

A: asymetrie projevu

B: (border) ohraničení nepravidelné

C: (color) barva nepravidelná, skvrnitá

D: (diameter) průměr větší než 6 mm

E: (elevation) vyvyšování ložiska

Pomocí těchto kritérií lze orientačně odlišit banální névy od suspektních maligních pigmentových afekcí, které je nutno odeslat erudovanému **dermatologovi** ke klinickému a dermatoskopickému vyšetření. Na všech větších dermatologických pracovištích fungují poradny pro névy a nádory kůže, kde tým odborníků stanoví optimální diagnostický a terapeutický postup.

Terapie

Včasný záchyt tumoru a jeho kompletní chirurgické odstranění znamená u tenkých melanomů prakticky stoprocentní vyléčení. Suspektní afekce by měly být pokud možno odstraněny in toto, ale není vyloučena ani probatorní excize zvláště z větších projevů na obličeji, na ploškách a dlaních a ve druhé fázi dle histopatologického vyšetření pak kompletní odstranění léze. Rozsah excize a bezpečnostní lem byl diskutován po řadu let, v současnosti je doporučován v závislosti na tloušťce tumoru následovně: MM in situ bezpečnostní lem 0,5 cm, pro nádory s tloušťkou do 2 mm bezpečnostní lem 1 cm, s tloušťkou nad 2 mm pak 2 cm lem (6, 15).

Mimořádný význam z hlediska další léčby i prognózy má vyšetření **sentinelové uzliny**, což je prv-

ní lymfatická uzlina, která drénuje primární tumor. Zde se mohou vyskytovat mikrometastázy přibližně u 20% MM s tloušťkou 1 mm a více (8, 9). Optimální je provést toto vyšetření současně s excizí primárního tumoru, případně ve druhé etapě nejpozději do 4 týdnů. Intraoperační disekce sentinelové uzliny po předchozím označení patentní modří a koloidem značeným techneciem 99 je pro pacienta minimálně zatěžující a nezbytná pro přesný staging onemocnění (1, 8). V případě negativního histologického a imunohistochemického vyšetření se předpokládá, že celá regionální lymfatická oblast je nepostižena, při pozitivním výsledku je pacient indikován k exenteraci regionální mízní oblasti a k zahájení adjuvantní terapie interferonem alfa. Další léčbu pokročilých stadií MM řídí onkolog a pacient zůstává v trvalé dispenzární péči dermatologa i onkologa.

Chirurgická léčba je doporučovaná i v pokročilých případech, kdy se jedná jen o paliativní výkon. U kožních a podkožních metastáz kromě excize je vhodná aktinoterapie frakcionovaně do celkové dávky 30–60 Gy. Při končetinové lokalizaci se na specializovaných pracovištích provádí intraarteriální hypertermická cytostatická perfuze. Pro vzdálené or-

gánové metastázy je nezbytná chemoterapie, zvláště pro plicní a jaterní metastázy. Za zlatý standard chemoterapie MM je považován dakarbazin, cisplatina, vincristin, fotemustin, temozolomid, případně jejich kombinace s některými cytokiny (interferon a interleukin 2). Celková doba přežití není bohužel žádnou z léčebných kombinací prodloužena, jde především o zmírnění obtíží pacienta individuálně zvolenou paliativní léčbou. Prognóza metastazujícího MM je vždy velice závažná, při vzdálených metastázách se medián přežití pohybuje okolo 7 měsíců.

Závěry

Lékaři všech odborností, kteří přicházejí do kontaktu s kožním integumentem, by měli každou suspektní pigmentovou lézi odeslat včas k dermatologovi. Dle statistických údajů až 70% pacientů přichází k odbornému vyšetření s MM o tloušťce přes 1 mm, což už predikuje méně příznivou prognózu. Na laickou veřejnost je nutno působit především směrem k omezení solární expozice a využívání účinné fotoprotekce (sunscreeny, oděv), a to již od dětského věku. Užívá-li pacient jakýkoliv lék, nemá se slunit vůbec. Pravidelným sebevyšetřením kožního povrchu s využitím jednoduchého pravidla ABCDE pro pigmentové projevy lze zlepšit časnější záchyt incipientních nízkorizikových melanomů, kde ještě postačuje prostá excize k vyléčení.

(Pozn.: na www.melanomy.cz jsou prezentovány aktuální informace o MM pro odbornou i laickou veřejnost).

doc. MUDr. Dagmar Dittrichová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: dagmar.dittrichova@fnol.cz

Literatura

1. Arenberger P. Význam disekce sentinelové uzliny u pacientů s maligním melanomem. Ref. výběr z dermatovenerologie 2005; S I/05: 11–15.
2. Baade PD, Balanda KP, Stanton WR, et al. Community perceptions about the important signs of early melanoma. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 33–39.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19: 3635–3648.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatologie a venerologie. Martin: Osveta 2001. 1475 s.
5. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, et al. Molecular diagnostics in melanoma. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 743–775.
6. Frey T. Současný stav chirurgické léčby kožního melanomu. Trendy v medicíně 2002; 4: 109–115.
7. Hunter J, Savin J, Dahl M. Clinical Dermatology. Oxford: Blackwell Publishing 2002: 365 s.
8. Krajsová I, Vitková I, Šuk J, et al. Význam vyšetření sentinelových uzlin u melanomu: I. Obecný přehled. Čes-slov Derm. 2005; 80: 140–146.
9. Landi G, Pulverelli M, Moscatelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 35–45.
10. Li N, Mangini J, Bhawan J. New prognostic factors of cutaneous melanoma: a review of the literature. J Cutan Pathol 2002; 29: 324–340.
11. Lomuto M, Calabrese P, Guinani A. Prognostic signs in melanoma: state of the art. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 291–300.
12. Pizinger K. Moderní přístup k včasné diagnostice pigmentových útvarů na kůži. Ref. výběr z dermatovenerologie 2005; S I/05: 4–6.
13. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. J Invest Dermatol 1993; 100: 322–325.
14. Weedon D. Skin Pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone 2002: 1157 s.
15. Zitelli JA, Brown CD, Hanusa BH. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 422–429.