

# Melanom

**Maligní melanom** je nádorové onemocnění, které vychází z neoplastické proliferace melanocytů. Řadí se mezi neuroektodermové nádory. Maligní melanom postihuje převážně kůži, ale může postihnout i oko, ucho, leptomeningy, GIT a sliznici úst nebo genitálu. Incidence melanomu roste, přičemž postihuje především bílou populaci.

Melanom se vyskytuje ve čtyřech základních histologických typech: **povrchově se šířící melanom, lentigo maligna melanom, akrolentiginózní melanom a nodulární melanom**. Základem terapie je chirurgická resekce nádoru spolu s dostatečným lemem přiléhající kůže, popřípadě extirpace lymfatických uzlin. Adjuvantně připadá v úvahu léčba interferonem  $\alpha$ , specifickými vakcínami, BRAF inhibitory (Vemurafenib) a CTLA-4 blokátory (Ipilimumab).

## Epidemiologie

**Incidence melanomu celosvětově roste.** U bílé populace ve Spojených státech se za posledních dvacet let incidence melanomu více než ztrojnásobila. Incidence melanomu vykazuje geografické rozdíly. Zatímco v Severní Americe je 6,4 nových případů na 100 000 mužů a 11,7 nových případů na 100 000 žen, v Austrálii a na Novém Zélandu je to už 37,7 případů na 100 000 mužů a 29,4 případů na 100 000 žen.<sup>[1]</sup> **Incidence melanomu v České republice byla v roce 2018, 24,7 na 100 000 obyvatel, poměr zastoupení mužů a žen bylo v roce 2018 1,2:1.**<sup>[2]</sup>

Maligní melanom tvoří přibližně **4 % všech kožních nádorů**, je ale zodpovědný až za 73 % úmrtí na kožní nádory. Celosvětově je přežití vyšší v rozvinutých zemích (91 % v US, 81 % v Evropě) než v rozvojových zemích (přibližně 40 %). Nižší mortalita ve vyspělých zemích je dána především větší osvětou obyvatel, která vede ke včasnéjší diagnóze a léčbě.<sup>[1]</sup>

Maligní melanom **postihuje především bílou populaci**. Prevalence melanomu u hispánské populace ve Spojených státech je přibližně šestkrát nižší než u populace bílé. U Afroameričanů je to dokonce až dvacetkrát nižší prevalence. Mortalita Hispánců a Afroameričanů na maligní melanom je nicméně vyšší než u populace bílé. Důvodem je častější postižení akrální melanomem a pokročilejší stav onemocnění.<sup>[1]</sup>

**Do 39 let je výskyt melanomu častější u žen, od 40 let je častější u mužů.** Celkově jsou ženy postiženy mírně častěji (poměr muži ku ženám, 0,97:1), nicméně **mortalita je vyšší u mužů**.<sup>[1]</sup>

Medián diagnózy melanomu je 59 let, nicméně **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 postihuje více starší jedince, kteří i častěji onemocní podlehnu. Proto by starší lidé měli být hlavním cílem sekundární prevence melanomu.<sup>[1]</sup>

## Patofyziologie

Patofyziologie rozvoje melanomu není plně objasněna. Předpokládá se více patogenetických mechanismů rozvoje melanomu. Melanom vzniká nejen na slunci exponované kůži, kde se jako hlavní patogenetický faktor uplatňuje **UV záření**, ale i v místech, která jsou před zářením relativně chráněna (trup).<sup>[3]</sup>

Maligní melanom doprovází mutace v genech **BRAF, NRAS a KIT**. Jednotlivé zastoupení mutací je závislé na způsobu expozice slunečnímu záření. Zatímco mutace BRAF vzniká více při intermitentní expozici slunci a je častější u povrchově se šířícího melanomu, mutace v KIT vzniká více při chronické expozici nebo na relativně neexponované kůži a je častější u nodulárního melanomu.<sup>[3]</sup>

Melanom vzniká buď malignizací již přítomného melanocytárního névu nebo častěji de novo (ve více než 70 % případů).<sup>[3]</sup>

Mezi **rizikové faktory** se řadí:

- věk nad 50 let,<sup>[4]</sup>
- vyšší citlivost na sluneční záření,
- excesivní expozice slunečnímu záření v dětství, bulózní dermatitida po spálení sluncem v dětství,
- zvýšený počet atypických (dysplastických) névů<sup>[3]</sup> nebo velký kongenitální névus (větší než 20 cm v dospělosti),<sup>[4]</sup>
- rodinný výskyt melanomu,
- přítomnost měnící se pigmentové skvrny,<sup>[3]</sup>
- imunosuprese,
- užívání solária.<sup>[4]</sup>

## Klinický obraz a histopatologické typy

Melanom se u mužů, bělochů, vyskytuje nejčastěji **na trupu**, zatímco u bílých žen **na bérce nebo zádech**. Melanomy u Hispánců, Afroameričanů a Asiatů se nejčastěji objevují **na plantě**, dále v **subunguální lokalizaci**, na **dlaních a sliznicích**.

Melanom může postihovat jak kůži, tak sliznice (například orální) nebo oko.<sup>[5]</sup>

Podle charakteru růstu, anatomické lokalizace postižení a míry poškození sluncem se kožní melanom rozděluje do čtyř základních klinickopatologických subtypů:

## Povrchově se šířící melanom

Tento subtyp představuje přibližně **70 % kožních melanomů** a je **nejčastějším subtypem melanomu u jedinců mezi 30-50 lety**.<sup>[5]</sup>

Nádor se zprvu chová jako **carcinoma in situ**, který roste radiálně a nemá sklony metastazovat. V této fázi může melanom setrvat měsíce až roky. Vyskytuje se nejčastěji na trupu mužů nebo na bérce žen. Vzniká při **intermitentní expozici slunci**.<sup>[5]</sup>

Často se projevuje varovnými příznaky ABCD (viz diagnóza). Bývá buďto **plochý** nebo **mírně vyvýšený**. Většinou bývá větší než 6 mm. Histologicky je patrná pagetoidní distribuce atypických melanocytů v epidermis (podobně jako rozptýlené broky po výstřelu z brokovnice, tzv. "buckshot scatter").<sup>[5]</sup>

## Nodulární melanom

Představuje **15-30 % kožních melanomů**.<sup>[5]</sup>

Nodulární melanom postrádá fázi carcinoma in situ, relativně rychle roste a invaduje hlubší struktury kůže. Nejčastější lokalizací jsou nohy a trup mužů i žen. Vzniká při **intermitentní expozici slunci**.<sup>[5]</sup>

Většinou se neprojevuje varovnými příznaky ABCDE a může snadno uniknout pozornosti. Většinou se projevuje jako hnědo-černá papula nebo až nodulární útvar, který snadno ulceruje a krvácí. Navíc může být léze amelanocytární, tedy bez pigmentu.<sup>[5]</sup>

## Lentigo maligna melanom

Incidence lentigo maligna melanomu roste. Postihuje především starší jedince okolo 65 let věku.<sup>[5]</sup>

Lentigo maligna je carcinoma in situ s radiálním růstem bez sklonoů k metastazování. Léze je obvykle většího průměru (1–3 cm) tmavohnědé až černé pigmentace, i když hypopigmentace také nejsou výjimkou. V tomto stadiu lentigo maligna setrvává minimálně 10–15 let než dojde k dermální invazi a vzniku lentigo maligna melanomu, který na povrchu vytváří vyvýšený modročerný nodulus. Typickou lokalizací je hlava, krk a paže. Vzniká při **chronické expozici slunci**.<sup>[5]</sup>

## Akrolentiginózní melanom

Nejméně častý subtyp melanomu u bílé populace, ale nejčastější subtyp melanomu u populace tmavé pleti (Afroameričané, Hispánci, Asiaté).<sup>[5]</sup>

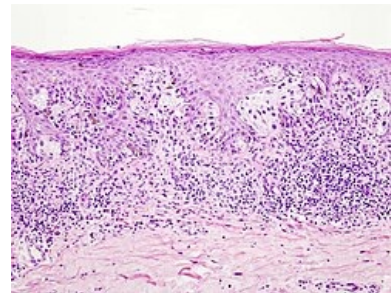
Nádor se zprvu chová jako **carcinoma in situ**, který roste radiálně a nemá sklony metastazovat. V této fázi může melanom setrvat měsíce až roky. Nejčastěji se vyskytuje na dlaních, chodidlech nebo pod nehtovou ploténkou (subunguální melanom). **Subunguální melanom** se manifestuje difúzní změnou barvy nebo jako pigmentový pás pod nehtovou ploténkou. Šíření pigmentu k proximálnímu nebo laterálnímu nehtovému valu se označuje jako **Hutchinsonův znak**, typický pro subunguální melanom. Akrolentiginózní melanom **není vázán na expozici slunci** podobně jako melanomy sliznic.<sup>[5]</sup>

Diferenciálně diagnosticky je nutno pomýšlet na benigní junkční melanocytární névus, subunguální hematom a onychomykózu.<sup>[5]</sup>

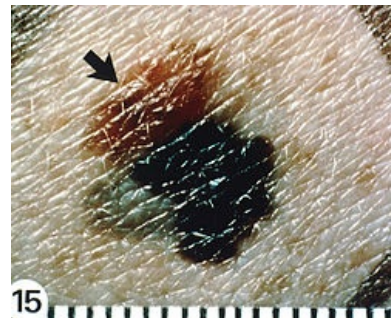
## Vzácné subtypy kožního melanomu

Vyskytují se v méně než pěti procentech případů.

- **Desmoplastický melanom** je vzácný, ale důležitý subtyp kožního melanomu, který se vyskytuje převážně u starších jedinců (60–65 let věku). Postihuje především slunci vystavenou kůži hlavy a krku. Klinicky spíše připomíná nemelanocytární nádory kůže a proto může dojít k prodlení v diagnóze. Desmoplastický melanom se má často perineurální šíření a s oblibou lokálně recidivuje. Pro terapii se proto doporučuje radikální excize s adjuvantní radioterapií.
- **Mukózní (lentiginózní) melanom.**
- **Maligní modrý névus.**
- **Melanom vznikající z velkého kongenitálního névu.**



Histopatologický obraz maligního melanomu, v tomto případě suspektního povrchově se šířícího maligního melanomu. Barveno hematoxylinem-eosinem



Povrchově se šířící melanom vycházející z dysplastického névu (označen šipkou). V levém dolním poli je patrna šedá regrese tumoru

- **Melanom měkkých částí (clear cell sarcoma).**
- **Amelanocytický melanom** je bez pigmentu a může se vyskytnout současně s kterýmkoliv subtypem melanomu (většinou nodulární nebo desmoplastický). Může imitovat bazocelulární nebo spinocelulární karcinom, dermatofibrom nebo i léze vlasového folikulu.<sup>[5]</sup>

## Diagnostika

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, které vykazují tyto charakteristiky se hodnotí jako potenciální melanom.<sup>[6]</sup>

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.<sup>[6]</sup>

Při podezření na melanom je důležitá **biopsie** podezřelé léze na kůži či sliznici (excize s 1–3 mm lemem zdravé tkáně) a následné **histologické vyšetření**. Ve zprávě z biopsie se pak dočteme pěti základních informací:

1. Tloušťka tumoru v milimetrech (**Breslow**)<sup>[7]</sup> – je nejdůležitější prognostický faktor, měří se od horní hranice stratum granulosum po nejhlubší bod invaze tumoru. Čím větší je tato tloušťka, tím vyšší je potenciál k metastazování a tudíž i horší prognóza.<sup>[8]</sup>
2. **Ulcerace**<sup>[7]</sup> – je druhým nejdůležitějším prognostickým faktorem, její přítomnost posouvá zvyšuje staging.<sup>[8]</sup>
3. Kožní **počet mitóz**<sup>[7]</sup> – počet mitóz na 1/mm<sup>2</sup> zvyšuje pravděpodobnost metastazování a zhoršuje prognózu pacienta.<sup>[8]</sup>
4. **Mikrosatelitóza**<sup>[7]</sup>
5. Anatomický stupeň invaze (**Clark**) – pouze pro tumory menší nebo rovné 1 mm a pokud nemůže být zhodnocen mitotický index; volitelný pro tumory větší než 1 mm.<sup>[7]</sup> Dle statistik nemá takový prognostický význam pro přežití pacientů jako má Breslow, ulcerace, mitotický index, věk, pohlaví nebo lokalizace léze.<sup>[8]</sup>

Při nejasnostech v histologii může diagnóze dopomoci **imunohistochemické barvení**, například na **S-100**, **HMB-45** (homatropine methylbromide 45), **melan-A/Mart-1** nebo markery proliferace jako je **Ki67** (proliferating cell nuclear antigen).<sup>[7]</sup>

Pokud je tumor větší (nebo roven) než 1 mm nebo pokud tenčí tumor projevuje nepříznivé prognostické faktory jako je ulcerace nebo vyšší počet mitóz, provádí se **biopsie sentinelové uzliny**, která nám pomůže určit staging onemocnění.<sup>[9]</sup>

Zvýšené hodnoty **sérové LDH** v biochemickém vyšetření jsou negativním prognostickým markerem, jsou spojeny s kratší dobou přežití.<sup>[9]</sup>

Indikace k zobrazovacím vyšetřením jako je **RTG**, **CT**, **MRI** či **PET** se zvažují individuálně, například pro zhodnocení přítomnosti metastáz.<sup>[9]</sup>

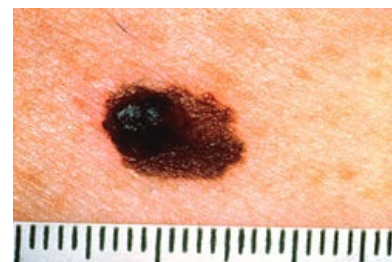
## Staging

Melanom je dle histologie rozdělen do stádií 0–IV:

- **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.

Jednotlivá stadia mají navíc podskupiny podle přítomnosti různých znaků, například přítomnosti ulcerace, počtu mitóz nebo hodnoty LDH (laktátdehydrogenázy). Například léze o šířce 2,01–4 mm bez ulcerací je hodnocena jako stadium IIA, ale stejná léze s ulceracemi je hodnocena jako IIB.<sup>[10]</sup>

## Terapie



Melanom – asymetrie



Melanom – léze není barevně uniformní

# Chirurgie

Základní metodou terapii pro lokalizovanou formu maligního melanomu je chirurgická resekce nádorového ložiska s dostatečně širokým lemem zdravé kůže. Pro **carcinoma in situ** je tento lem široký **5 mm**. Pro "low risk" melanomy hloubky (**Breslow**) **1 mm a méně** se doporučuje excidovat **lem 1 cm** široký. U melanomů hloubky **1 mm a více** se doporučuje **lem 2 cm**. Širší lem než 2 cm dle studií nepřinesl klinický benefit.<sup>[11]</sup>

**Elektivní disekce lymfatických uzlin** může dle studií vypracované WHO zlepšit prognózu pacientů s maligním melanomem.<sup>[11]</sup>

Dříve se řešil problém, jestli provádět regionální lymfadenektomii při melanomech hloubky 1 mm a vyšší (Breslow) a nebo menší než 1 mm, ale s negativními prognostickými znaky jako je ulcerace, lymfovaskulární invaze nebo vyšší počet mitóz. V 90. letech minulého století se pro maligní melanom začalo používat metody **biopsie sentinelové uzliny** (SLNB), která tento problém vyřešila.<sup>[11]</sup> Pro zobrazení sentinelové uzliny se používá injekční aplikace <sup>99m</sup>Tc peritumorálně. Radiofarmakon je lymfaticky drénováno do spádové lymfatické uzliny. Peroperačně lze tuto uzlinu identifikovat gamma kamerou. Druhou možností je aplikace barviv, jako je **methylenová modř** nebo **lymphazurin**, které spádovou uzlinu zbarví. Při kombinaci obou metod je pravděpodobnost záchytu sentinelové uzliny přibližně 95 % (ovlivněno anatomickou lokalizací).<sup>[12]</sup> Takto lokalizovaná sentinelová uzlina se odebere a je zkoumána **histologicky, popř. imunohistochemicky** pro přítomnost mikrometastáz. Pokud je biopsický vzorek pozitivní, provede se kompletní disekce lymfatických uzlin (CLND). Při negativitě nálezu se uzliny ponechají.<sup>[11]</sup>

## Adjuvantní terapie

**Adjuvantní terapie** v podobě chemoterapie (terapie dacarbazinem), radioterapie, biologické terapie, nespecifické imunomodulace nebo terapie vitamíny nemá vliv na přežití pacientů a **je stále předmětem výzkumu**.<sup>[13]</sup>

Jednou z nadějí může být vysokodávková terapie **interferonem α**, která statisticky snižuje výskyt relapsu. Nevýhodou je dlouhodobá terapie vysokými dávkami a z toho plynoucí vedlejší účinky. Těmi mohou být chřipkovité příznaky, projevy nesnášenlivosti vůči terapii nebo indukce autoimunity s tvorbou autoprotilátek (antithyreoidální, antinukleární, anticardiolipinové). Prognostický význam indukované autoimunity u maligního melanomu je stále předmětem studií.<sup>[13]</sup>

Druhou nadějí může být aplikace specifických **vakcín**, které obsahují antigenní struktury melanomu. Tyto vakcíny, jak bychom mohli očekávat, nemají význam v prevenci, ale působí jako stimulátor imunitního systému u pokročilých forem onemocnění (St. III, IV). Na rozdíl od terapie interferonem nemá tolik nežádoucích účinků. Účinnost samostatně podávaných vakcín se neprokázala, nadějí je ale kombinace peptidové vakcíny (gp100:209-217(210M)) s vysokodávkovou terapií IL-2, která má zatím dobré výsledky.<sup>[13]</sup>

Třetí cestou výzkumu jsou tzv. **BRAF-inhibitory (Vemurafenib)**, tedy inhibitory některých mutovaných forem serin-threonin kináz. Terapie Vemurafenibem výrazně snižuje riziko progresu onemocnění a prodlužuje dobu přežití. Nicméně tuto cestu musí doplnit další studie.<sup>[13]</sup>

U metastatického nebo neresekabilního melanomu je možno použít **Ipilimumab**, monoklonální protilátku proti cytotoxickému T-lymfocytárnímu antigenu 4 (**CTLA-4**). Blokádou CTLA-4 se docílí posílení aktivity a proliferace T-lymfocytů. Vlastní protitumorální **mechanismus účinku je nespecifický**, zprostředkovaný aktivitou T-lymfocytů.<sup>[14]</sup>

Jak je patrné z předešlého textu, diagnostika a terapie maligního melanomu je závislá na mezioborové spolupráci. Podílí se na ní dermatolog, patolog, chirurg, specialista na nukleární medicínu, onkolog, popř. radiační onkolog.<sup>[15]</sup>

Pacienti, u kterých byl diagnostikován maligní melanom, by měli být dispenzarizováni pro riziko relapsu. Nejčastěji se metastázy objevují po 1–3 letech po léčbě primárního tumoru. U 4–8 % pacientů s maligním melanomem v anamnéze se do 3–5 let rozvine nové primární ložisko melanomu.<sup>[16]</sup>

## Odkazy

### Související články

- Nodulární melanom (preparát)
- Teledermatologie

### Externí odkazy

- Maligní melanom – ZDN (<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/maligni-melanom-450829>)
- melanomy.cz (<http://www.melanomy.cz/>)

## Reference

- SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>>.
- UZIS, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Evropský den melanomu* [online]. ©2021. [cit. 2023-05-



- 22]. <<https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8499>>.
3. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>>.
  4. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-clinical>>.
  5. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-clinical>>.
  6. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-clinical>>.
  7. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-workup>>.
  8. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-workup>>.
  9. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-workup>>.
  10. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-workup>>.
  11. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-treatment>>.
  12. Rogerio I. Neves. *Increased Post-Operative Complications With Methylene Blue Versus Lymphazurin In Sentinel Lymph Node Biopsies For Skin Cancers* [online]. ©2011. [cit. 2012-03-09]. <<http://200.40.135.66:90/toc/7574/2011/7574-20110401-5-10.pdf>>.
  13. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-treatment>>.
  14. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-medication>>.
  15. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-treatment#a1129>>.
  16. SWETTER, Susan M. *Cutaneous melanoma* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-23]. <<https://emedicine.medscape.com/article/1100753-followup>>.

