

Maligní melanom u dětí a adolescentů

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie FN a LF MU Brno

Melanom je vzácný typ nádoru v dětské populaci, ale jeho incidence prudce narůstá, především u adolescentních dívek. Předkládáme přehled současných klinických a biologických rysů pediatrického melanomu a problémy spojené s jeho diagnostikou a léčbou. I přes rozdíly mezi pediatrickým melanomem a melanomem dospělého věku je přežívání obdobné. Stran léčby metastatického pediatrického melanomu jsou nutné klinické studie projektované pro dětský věk. Velmi důležitá je rovněž prevence, včasná detekce.

Klíčová slova: maligní melanom, děti, adolescenti, specifika

Malignant melanoma in children and adolescents

Melanoma is a rare cancer in the pediatric population, but its incidence has risen very rapidly, specially in adolescent girls. We are presenting review of the current clinical and biological features of pediatric melanoma and problems with its diagnosis and management. Despite the differences between pediatric and adult melanoma survival rates are very similar. Age specific pediatric clinical studies are essential for management of metastatic pediatric malignant melanoma. Prevention and early detection are also the point of interest.

Key words: malignant melanoma, children, adolescents, specifics

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(1): 22–28

Úvod

Maligní melanom u dětí a dospívajících patří mezi vzácná maligní onemocnění, přesto je u dětí nejčastějším typem kožního zhoubného nádoru. Ze všech kožních maligních melanomů v populaci tvoří pacienti mladší 20 let pouze 1–4% (1, 2). Všeobecně je pediatrický melanom definován jako melanom vyskytující se ve věku od narození do dovršení 21 let věku (1, 3, 4–7). Dle věku, ve kterém se melanom vyskytne, je rozdělován do 4 skupin – kongenitální melanom (je diagnostikován prenatálně in utero a v čase narození), vzniká transplacentárním přenosem z matky na dítě; neonatální/infantilní melanom (od narození do 1 roku věku); dětský melanom (od 1 roku do puberty – 13 let) a adolescentní melanom (od puberty do 21 let) (3, 4).

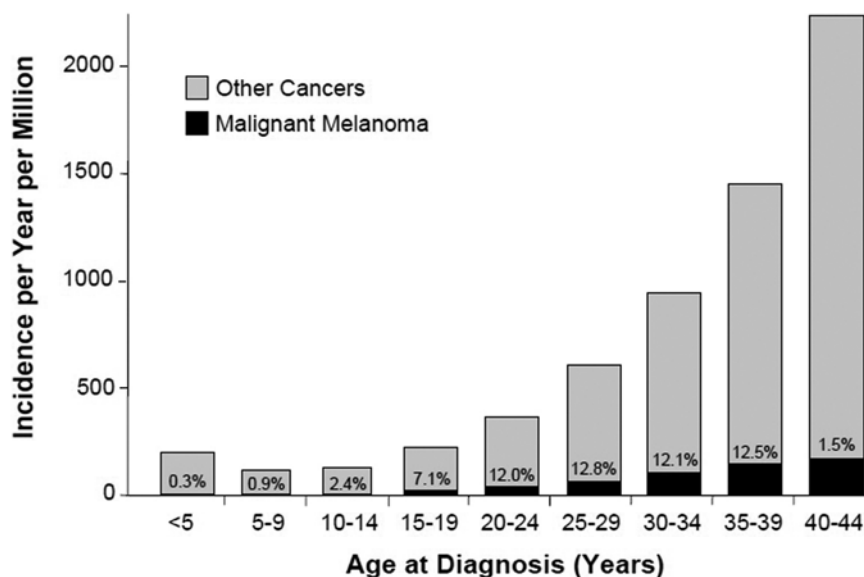
Někteří autoři dělí pediatrický melanom pouze na 2 skupiny – prepubertální a postpubertální s nejasnou věkovou hranicí, nejčastěji pod 10 let a nad 10 let (2). Ve věku pod 12 let tvoří kožní maligní melanom 1–3%, u dospívajících kolem 7% ze všech nádorů (obrázek 1).

Epidemiologie

Maligní melanom může patřit mezi nádory s nejrychleji stoupající meziroční incidencí a přesunem do mladších věkových skupin. U dětí pod 15 let je meziroční nárůst kolem 1% za rok, u adolescentů až 7% za rok a u mladých dospělých do 24 let přesahuje meziroční nárůst incidence 12% (3, 8–11, 12).

U mladé generace pod 20 let věku je výrazná převaha výskytu melanomu u dospívajících dívek především s lokalizací na horních

Obrázek 1. Zastoupení maligního melanomu v jednotlivých věkových skupinách (zdroj: 7)



a dolních končetinách a trupu. U dětí do 5 let věku je melanom častější u chlapců, u kterých dominuje výskyt na hlavě a krku (5, 6, 12, 13) (obrázek 2).

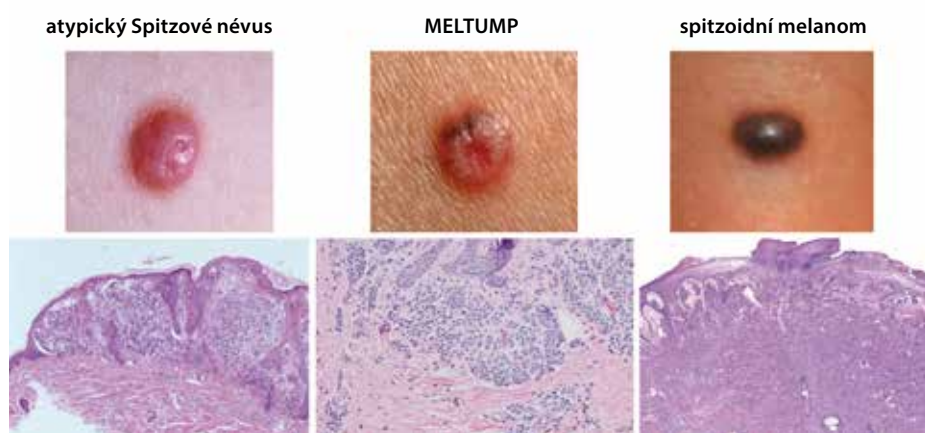
Etiologie

Příčiny vzniku kožního maligního melanomu v dětském věku nejsou známé a zřejmě se jedná o multifaktoriální proces. Více ohrožené jsou děti s nízkým fototypem kůže. Maligní transformace může vzniknout spontánně a/nebo za koexistence několika rizikových a predispozičních faktorů.

1. **Expozice slunečnému záření** je nejznámějším rizikovým faktorem vzniku kožního maligního melanomu pro genotoxický vliv UV paprsků. Více než kumulativní dávka se uplat-

ňuje množství a velikost nárazového opalování. Dětská pokožka je tenčí než u dospělých a lze ji proto považovat za rizikový fototyp. Z těchto důvodů by se kojenci do 6 měsíců věku neměli vystavovat UV záření vůbec, batolata do dvou let chránit vhodným oblečením a nevystavovat polednímu slunci. Starší děti by měly používat ochranné krémy s vysokým UV filtrem (3, 4, 7, 11, 14, 15).

2. **Familiární výskyt** melanomů je předpokládán při pozitivní rodinné anamnéze, vícečetných primárních melanomech a nízkém věku dítěte. Familiárně podmíněné melanomy jsou autozomálně dominantní s inkompletní penetrancí a vyskytují se v mladším věku. Pouze u 10–25% familiárních melanomů byla prokázána germinální mutace genů *CDKN2A*

Obrázek 2. Maligní melanom v dětském věku (zdroj: KDO FN Brno)**Obrázek 4.** Spektrum spitzoidních melanocytárních nádorů

(cyklín-dependentní kináza inhibitor 2A) nebo *CDK4* (cyklín dependentní kináza 4). Pokud je melanom v rodině, riziko u příbuzných se zvyšuje o 8 – 10 % ve srovnání s ostatní populací (3, 8 – 10, 16).

3. **Pigmentové névy** – v dětském věku existuje široké spektrum pigmentových kožních névů, které prodělávají od narození do puberty neustále změny (velikost, barva, povrch). Névévé buňky se mohou propagovat z oblasti epidermis do koria, hranice vrstev (junkce) se stává neostrou. Vznikají tzv. junkční névy. Junkční aktivita névu je v dětství normálním projevem, ale v pubertálním období je již podezřelá z maligního zvratu (4).

Nejčastější jsou **intradermální névy** bez porušení junkční zóny. V průběhu života jsou neměnné, není riziko maligního zvratu a není vhodné je odstraňovat. Vhodný na odstranění neširokou excízi je pouze névus traumatizovaný (10, 13).

Kongenitální melanocytární névus (CMN) se objevuje už při narození dítěte, může dosahovat velikosti i nad 20 cm. Riziko vzniku melanomu je celoživotně 5 – 10 % s 50 % rizikem vzniku v průběhu prvních 6 měsíců živo-

ta. Melanom vzniklý na podkladě CMN roste obvykle v hlubších vrstvách névu a je obvykle diagnostikován až v metastatickém stadiu (9, 13, 17) (obrázek 3).

Juvenilní Spitzové névus se vyskytuje u dětí ve věku 3 – 13 let. Vzniká na normální kůži, je polokulovitý, tuhý, hladký s poměrně rychlým růstem (2 – 3 měsíce). Typický Spitzové névus nepředstavuje žádné riziko, ovšem existují i atypické Spitzové névy a přechodné nebo maligní formy. Rozlišení mezi atypickým Spitzové névem a maligním melanomem není vždy snadné (6, 10, 13, 18, 19).

Rozpaky při rozhodování, jestli se jedná o benigní lézi nebo maligní melanom nebo atypický Spitzové névus s maligním potenciálem, vedly k formulaci nové entity s názvem **melanocytární tumor nejasného maligního potenciálu (MELTUMP – melanocytic tumor of uncertain malignant potential)** (6, 10, 19 – 21) (obrázek 4).

4. **Genetické faktory.** Existuje několik geneticky podmíněných onemocnění s rizikem vzniku maligního melanomu.

a) **Xeroderma pigmentosum** je autozomálně recesivně dědičné onemocnění s extrémně

Obrázek 3. Kongenitální melanocytární névus (zdroj: KDO FN Brno)

fotosenzitivitou na ultrafialové záření. Je spojeno s mnohočetným výskytem kožních nádorů a melanomů, nejčastěji v oblasti hlavy a krku. Medián věku v čase diagnózy kožních nádorů je 8 let, medián vzniku melanomu je 19 let (7, 17, 21).

- b) **Germinální mutace *RB1* genu:** děti s touto formou mutace mají kromě retinoblastomu vyšší riziko vzniku maligního melanomu (4, 7, 8).
- c) **Wernerův syndrom** je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, podmíněno mutací *WRN* genu. U dětí se vyskytují různé druhy nádorů včetně melanomu v nezvyklých lokalizacích (ploska nohy, nosní dutina atd.) (7).
- d) **Syndrom dysplastických névů** je autozomálně dominantní onemocnění definováno desítkami (50 a více) dysplastických névů na kůži a/nebo 5 a více atypickými melanocytárními névy s přítomností melanomu u 2 členů rodiny (4, 7, 9, 10).
- e) **Neurokutánní melanosa** je vzácná nemoc charakterizována dle Foxe velkým kongenitálním melanocytárním névem (> 9 cm) nebo vícečetnými kongenitálními névy (> 3), proliferací melanocytů v leptomeningách a neurologickým postižením. Leptomeningeální melanom se vyvine u 64% pacientů s velmi špatnou prognózou (7, 22) (obrázek 5).
- f) **Li Fraumeni syndrom** je způsoben autozomálně dominantní mutací tumor supresorového genu *TP53* (17p13). Nositelé mají vysoké riziko vzniku širokého spektra nádorů, v dětském věku především sarkomů kostí a měkkých tkání, nádorů mozku a maligního melanomu (16).
- g) **CMMR-D syndrom (syndrom konstitučního deficitu mismatch repair genů)** je

Obrázek 5. Neurokutánní melanosa (NCM) (zdroj: KDO FN Brno)

autozomálně dominantní porucha opravných mechanismů poruch DNA. Bialelické mutace v MMR genech (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*) způsobují velmi časný výskyt nádoru tlustého střeva již ve druhé dekádě života, hematologické malignity, nádory mozku a kožní depigmentace. První nádorová onemocnění se mohou objevit již od dvou let věku (tzv. syndrom embryonálních nádorů). Téměř 40% pacientů s CMMR-D vyvine metachronní sekundární malignitu včetně maligního melanomu (16, 23).

5. Poruchy imunity – pacienti s vrozenými poruchami imunity, pacienti po léčbě jiné malignity a pacienti s dlouhodobou imunosupresivní léčbou (po orgánových transplantacích) mají 2- až 6-násobně vyšší riziko vzniku melanomu než zdravá populace (7, 9, 13).

Většina maligních melanomů u prepupertálních dětí a dospívajících ale vzniká sporadicky *de novo* u zdravých jedinců, kteří nemají žádný z uvedených rizikových faktorů (13, 17).

Klinické příznaky melanomu u dětí a dospívajících

Klinické příznaky melanomu jsou nespecifické a existuje celá řada kožních lézí v dětském věku, které mohou imitovat maligní melanom (benigní névus, dysplastický névus, atypický blue névus, hemangiom, pyogenní granulom, veruky, Spitzové névus atd.). Prepubertální melanom nemá vždy typický vzhled melanomu, může být amelanotický, pedunkulující, může vzhledem připomínat pyogenní granulom nebo hemangiom (3, 4, 6 – 8, 13, 21, 24).

Při preexistujících pigmentových kožních afekcích jsou nejčastějšími příznaky vzniku melanomu známé ABCDE kritéria. Tyto kritéria nemusí u dětských melanomů vždy platit. Benigní névy mohou růst s dítětem a zvětšo-

vat se, kdežto současně se může na zdravé kůži objevit drobný malý melanom. Naopak, tmavě pigmentovaný névus, který má dítě od narození, se může měnit ve svých hlubších částech a změna na melanom nemusí být na povrchu viditelná (7). Cordoro popisuje v skupině 70 dětských pacientů s maligním melanomem až u 60% dětí mladších 10 let a 40% dětí nad 10 let věku melanom, který nesplňoval standardní kritéria ABCDE (3, 24).

Diagnóza pediatrického melanomu, a to i při objevení klinických příznaků (svědění, mravenčení, postupný růst, případně ulcerace) je tak často nečekaná a překvapivá.

Pokud diagnóza maligního melanomu není určena včas, mohou být prvním projevem až hmatné spádové lymfatické uzliny nebo příznaky z metastáz.

Diagnostika a staging pediatrického melanomu

Diagnostika pediatrického melanomu je svízelná, protože vzhledem k vzácnému výskytu, absenci všeobecně známých rizikových faktorů, atypické prezentaci a spoustě jiných kožních pigmentových névů se většinou na tuto diagnózu nemyslí. Ve srovnání s dospělou populací mají melanomy u dětí a pacientů pod 20 let věku obvykle větší rozměry a tloušťku (2 – 6, 9, 13, 21). I přesto má téměř 80% dětských pacientů lokalizované onemocnění v čase diagnózy. Postižení regionálních lymfatických uzlin je prokázáno u 15 – 30% pacientů a méně než 5% pacientů má přítomny vzdálené metastázy (2, 8).

Věkově specifický klinický staging a jeho kritéria nebyly u pediatrického melanomu validovány, a tak většina prací používá i v dětském věku AJCC klasifikaci (American Joint Committee on Cancer) (2, 7, 8, 25).

Klinické vyšetření

Základním vyšetřením je detailní vyšetření celého kožního povrchu včetně vlasaté části hlavy, adnex a viditelných slizničních povrchů podezřelé léze a vyšetření dermatoskopem. Ideální je fotodokumentace všech podezřelých nálezů a tím možnost sledování vývoje v čase. Součástí vyšetření je posouzení stavu regionální lymfatických uzlin (25).

Zobrazovací vyšetření

Zobrazovací a laboratorní vyšetření dětského pacienta s maligním melanomem se neliší od vyšetření dospělého pacienta a je zaměřeno nejen na lokoregionální rozsah nemoci, ale rovněž na zjištění metastatické nemoci. Rozsah lokoregionální nemoci určí chirurgický způsob řešení. Celotělové vyšetření 18 FDG PET společně s fúzí s CT vyšetřením výrazně přispělo k přesnější diagnostice metastatické nemoci (6, 25). U pediatrického melanomu chybí velké prospektivní studie stran významu jednotlivých zobrazovacích vyšetření (8).

Histologické vyšetření, patologické jednotky kožního MM

Melanocytární nádory u dětí můžeme rozdělit do 3 hlavních kategorií:

- konvenční kožní melanom
- melanom vyrůstající z velkého kongenitálního melanocytárního névu
- spektrum spitzoidních melanocytárních nádorů (od atypického Spitzové névu přes MELTUMP až po spitzoidní melanom) s méně agresivním klinickým chováním (17).

Definitivní diagnózu určí histologické vyšetření. Patolog hodnotí typ melanomu, šířku okraje resekátu, tloušťku dle Breslowa, hloubku invaze dle Clarka, mitotickou aktivitu, přítomnost angioinvaze, ulcerace, mikrosatelity (25). Je zajímavé, že i když tloušťka melanomu patří mezi významné faktory ovlivňující prognózu, u dětí pod 10 let věku zásadně neovlivnila délku celkového přežití (2, 9, 13). U dětí stejně jako u dospělých existují čtyři základní patologické jednotky maligního melanomu na kůži.

Lentigo maligna melanom (LMM) se u prepupertálních dětí a dospívajících prakticky nevyskytuje. Povrchově se šířící melanom (SSM, superficial spreading melanoma) je nejčastější formou melanomu, vyskytuje se u 70% pacientů v každém věku, tedy i u dětí (5, 6, 9, 13). Nodulární maligní melanom (NM) se vyskytuje v 15 – 20% případů a patří mezi nejčastější formy melanomu u dětí a mladistvých (5, 6, 9). Akrolentiginózní melanom je u mladé generace extrémně vzácný (5, 6).

S rozvojem imunoterapie se pozornost věnuje i určení typu nádorového mikroprostředí melanomu, především hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů (TIL), CD8, CD4, CD3 lymfocytů, tumor asociovaných makrofágů (TAM), mikrovaskulární denzité (MVD) a expresi PD-L1 (programmed death-ligand) na nádorových buňkách.

Biologické studie a molekulárně genetické vyšetření

Maligní melanom je nádor s nejširším spektrem mutací signálních drah. Genetické mutace popsáné u melanomu jsou germinální mutace *CDKN2A* genu, *RB1* genu, *CDK4* a *MC1R* (melanokortin-1 receptor) genu, *TP53* a somatické mutace protoonkogenů *BRAF*, *NRAS*, *KIT* a tumor supresorických genů *CCND1* a *PTEN* (4, 8, 25 – 27). Genomové pozadí pediatrického melanomu zatím nebylo systematicky vyšetřováno (30).

Molekulárně genetické faktory ovlivňují biologické chování melanomu v různých věkových skupinách (2). Použití CGH (komparativní genomová hybridizace) a FISH (fluorescentní in situ hybridizace) identifikuje četné chromozomální aberace u melanomu, nejčastěji postižené regiony jsou 6p25, 6q23, 9p, 10q, 8p, 1q a 11q13.

U hereditárního a familiárního melanomu je až u poloviny pacientů přítomna změna na chromozomu 9p21 s mutací *CDKN2A* genu. Alterace *CDKN2A* byly nalezeny u všech subtypů pediatrického melanomu. Imunohistochemicky až 66 % konvenčního melanomu demonstruje kompletní ztrátu *CDKN2A* proteinu (17, 26, 27).

MC1R je klíčový gen regulující pigmentaci u lidí, je velmi polymorfní. Nositelé mutace *MC1R* mají 2- až 16-krát vyšší riziko vzniku melanomu. Frekvence mutací *MC1R* u dětských melanomů byla nalezena až v 67 %. Vzhledem k faktu, že expozice UV záření je u dětí nesrovnatelně kratší než u dospělých, mohou se na vzniku melanomu podílet i jiné geny fungující v regulaci pigmentace (4, 17, 27).

Potvrzení vlivu UV záření na vznik pediatrického melanomu přinesly genetické studie, které prokázaly vysokou prevalenci TERT-p (telomerasa reverzní transkriptáza) mutací. Mutační analýza rovněž prokázala poruchy DNA indukované UV paprsky u pediatrického melanomu a vysoký počet somatických mutací (výrazně vyšší než u jiných typů dětských nádorů) (17).

Specifické pediatrické studie prokázaly vyšší přítomnost mikrosatelitní instability (MSI) u dětských melanomů na rozdíl od melanomů adultních, kde jsou častější delece 1p, 6p, 9p a 11q. Vysoká frekvence MSI u dětských melano-

Tabulka 1. Přehled genových mutací u různých typů a lokalizací melanomu (modifikace dle zdroje: 29)

Lokalizace MM	BRAF (7q34)	NRAS (1p13.2)	KIT (4q12)	GNAQ (9p21)
Kůže – SCD	8 %	15 %	28 %	1,4 %
Kůže – non SCD	45 – 80 %	22 %	0 %	0 %
ALM	22 %	10 %	23 – 36 %	0 %
Slizniční MM	3 – 11 %	5 – 24 %	16 – 39 %	0 %
Uveální MM	0 %	0 %	0 %	45 – 50 %
CNS MM	0 %	> 50 % NCM	0 %	30 % dospělí
Spitzoidní MM	< 10 %	10 %	0 %	0 %
CMN	25 – 50 %	94,7 %	0 %	0 %

SCD – chronic sun damage, ALM – akrolentiginózní melanom, MM – maligní melanom, CNS – centrální nervový systém, CMN – kongenitální melanocytární névus, NCM – neurokutánní melanosa

nomů zvyšuje riziko spontánních somatických mutací a vede k domněnce o odlišných molekulárních dráhách tumorigeneze v rozvoji melanomu u dětí a dospělých. Není zatím jasné, jestli taky prepubertální a postpubertální melanomy charakterizují odlišné genetické alterace (4, 8, 26, 27).

Genetické aberace *c-KIT* se vyskytují u melanomu lokalizovaného na sliznicích, akrálních částech a kůži nevystavené slunečnímu záření. Naopak se nevyskytují u MM na kůži exponované slunečnímu záření (25, 28, 29). (Tabulka 1). Většina kožních pediatrických melanomů prokazuje přítomnost *KIT* mutace (2).

Mutace *PTEN* genu lokalizovaného na chromozomu 10 je přítomna u 10 – 20% melanomů. Nález ztráty *PTEN* je signifikantní především u melanomů s pozitivní *BRAF* mutací, a může tak znamenat vitální hit transformace na invazivní formu melanomu (7, 17, 29).

BRAF mutace jsou pozitivní u přibližně 45 – 60% adultních kožních melanomů. Výskyt *BRAF* mutace u pediatrických melanomů je stejný jako v dospělém věku a kolísá dle lokalizace melanomu (2, 17, 29).

NRAS mutace se vyskytují u adultního melanomu v 15 – 20%, u dětí jsou výrazně častější u melanomu vyrůstajícího z kongenitálního melanocytárního névu (17).

U dětí je často obtížné odlišit maligní melanom od Spitzové névu. CGH analýza névu spitzoidní morfologie prokázala pouze izolovaný nárůst v regionu 11 chromozomu (gain 11p) a/nebo ztrátu v oblasti 9. chromozomu (loss 9p) (7, 19, 30). Spitzoidní léze mají rovněž vysokou expresi p16 (31). Téměř totální absence *B-RAF* mutace u Spitzoidních lézí kontrastuje s vysokým výskytem této mutace u konvenčních melanomů (53 – 80%) a melanocytárních névů (25 – 50%). Tento fakt rovněž podporuje teorii o rozdílné vývojové cestě Spitzoidních lézí (18, 19).

Biologické studie tedy mohou pomoci v diferenciální diagnostice melanocytárních a spitzoidních lézí od melanomu při nejasném histopatologickém vyšetření (17).

Kromě patogenetického a diagnostického významu mají v současnosti prokázané mutace i význam terapeutický a určují možnost použití cílené biologické léčby.

Léčba pediatrického melanomu

Vzhledem k vzácnému výskytu maligního melanomu u dětí neexistují věkově specifické pediatrické studie a léčba pediatrického melanomu je v současnosti postavena na zkušenostech a studiích léčby melanomu v dospělé populaci (6).

Chirurgická léčba

U lokalizovaného melanomu je metodou volby chirurgická léčba, která se u pediatrických melanomů neliší od chirurgických metod používaných v léčbě adultního melanomu (6, 8).

Zásadní je exstirpace primárního ložiska s bezpečným lem, přičemž šířku lemu určuje tloušťka melanomu. Tyto zásady platí pro každý věk (7, 8, 25). Resekce sentinelové lymfatické uzliny (LU) u dětí je realizována i u melanomu s tloušťkou pod 1 cm, pokud je povrch ulcerován a u melanomů s vysokou proliferační aktivitou (4, 6, 7, 19).

U kožních melanocytárních lézí se Spitzoidními rysy je doporučena radikální resekce bez specifikace velikosti ochranného lemu. Pro léze s jasnými známkami atypie a MELTUMP je chirurgická resekce doporučena jako pro melanom (4, 6, 7).

Při prokázání postižení sentinelové LU je indikováno kompletní odstranění (disekce) regionálních uzlin (6, 25).

Neexistuje jednoznačná odpověď, zdali pozitivita sentinelové LU ovlivní i metastatický potenciál u pediatrického melanomu. Prokázána

Tabulka 2. Přehled klinických studií pokročilého MM v pediatrické populaci

Číslo studie	Název studie	Cíl studie
NCI 7458	Fáze 1 studie ipilimumab u dětí a dospívajících s refrakterním nádorem	<ul style="list-style-type: none"> ■ Primární endpoint: tolerance a profil toxicity dávky jako u dospělých ■ Sekundární endpoint: Farmakokinetika ipilimumabu u dětských pacientů
E1609 (COG)	Fáze 3 randomizovaná studie ipilimumab vs high dose interferon u melanomu vysokého rizika	<ul style="list-style-type: none"> ■ Primární endpoint PFS, OS ■ Sekundární endpoint: bezpečnost podání
BMS CA1S178	Fáze 2 studie ipilimumab u dětí a dospívajících (12 – 18 let) u předléčeného i nepředléčeného melanomu stadia III a IV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Primární endpoint: OS v 1. roce ■ Sekundární endpoint: BORR, DCR, PFS, bezpečnost podání, výskyt grade 3 – 5 irAE u dávky 10 mg/kg
ADVL 1412 (COG)	Fáze 1 a 2 studie nivolumab singl agent a v kombinaci s ipilimumabem u dětí a dospívajících (1 – 18 let) s rekurentními/recidivujícími nádory asociovanými s pozit. expresí BRAF, MEK, KIT, NRAS, TP53, RB1, BRCA1, PD-L1 bez CNS postižení	<ul style="list-style-type: none"> ■ Primární endpoint: tolerabilita a toxicity nivolumabu v dávce 3 mg/kg a jeho protinádorový efekt ■ Sekundární endpoint: korelace exprese PD-L1 a protinádorový efekt nivolumabu
BRIM-P (NO25390)	Fáze 2 studie s vemurafenibem u pediatrického melanomu stadia IIIc a IV s pozit. BRAF V600E mutací (12 – 17 let) bez CNS postižení	<ul style="list-style-type: none"> ■ Primární endpoint OS v 1. roce ■ Sekundární endpoint: PFS, BORR bezpečnost podání

PFS – čas do progresu, OS – celková délka přežití, BORR – nejlepší dosažená celková odpověď
DCR – trvání kompletní odpovědi, COG – Childrens Oncology Group, irAE – immune related adverse event

pozitivita sentinelové LU je totiž u dětí častější než u dospělých (25 – 40%), přičemž celkové přežívání je ve srovnání s dospělými stejné nebo dokonce lepší (1, 19, 32).

U metastatického maligního melanomu, pokud lze metastázy resekovat, je metodou volby jejich resekce (16).

Chemoterapie

Chemoterapie byla dlouho jedinou možností léčby metastatického melanomu, ale k terapeutické odpovědi vedla u méně než 20% pacientů bez vlivu na délku celkového přežití. Nebyl dosažen žádný benefit v délce celkového přežití ve srovnání monochemoterapie a kombinované chemoterapie. Nejčastěji byla užívána cytostatika dacarbazin, temozolomid, taxány nebo platinové deriváty (7, 13, 25).

Britská CCLG (Childrens Cancer and Leukemia Group) používala pro pokročilý pediatrický melanom stadia III a IV temozolomid v monoterapii 250 mg/m² krát 5 dní krát 6 bloků.

V současnosti nemá dětská onkologie na obou stranách Atlantiku žádnou studii s použitím chemoterapie u pediatrického melanomu.

Radioterapie

Radioterapie jako forma lokální léčby může být zvažena v případě nedostatečné R1 resekce u lentigo maligna nebo u metastatického melanomu, kde nelze metastázy chirurgicky odstranit, především u mozkových metastáz (25). V léčbě pediatrického melanomu se používá

v paliativní indikaci u neresekabilních metastáz nebo jako součást analgetické léčby, například u kostních metastáz.

Cílená biologická léčba pediatrického melanomu

Identifikace specifických mutací metabolických drah (BRAF, NRAS, c-KIT, GNA11, GNAQ) vedla k rozvoji cílené léčby. Inhibitor nejčastější mutace u konvenčního kožního melanomu (BRAF V600E) **vemurafenib** a **dabrafenib** prokázal v randomizované studii pokročilých melanomů signifikantně delší přežívání (84 % vs 64%). Podmínkou léčby je průkaz cílové mutace. Indikován je u BRAF pozitivních rychle rostoucích melanomů s vysokou hladinou LDH a klinickými potížemi v první linii (25). Nevýhodou této léčby je časný vznik rezistence a vznik spinocelulárního karcinomu a hyperkeratóz kůže. Vzhledem k faktu, že BRAF mutované melanomy jsou senzitivnější k MEK inhibitorům než RAS mutované melanomy, řešením může být kombinace vemurafenibu a **trametinibu** (MEK inhibitor), která prokázala prodloužení času do progresu i celkového přežití (7, 28, 33 – 37).

V současnosti existuje pouze jediná pediatrická klinická studie s vemurafenibem pro metastatický BRAF V66E pozitivní maligní melanom u dětí starších 12 let bez CNS postižení.

Sorafenib a **imatinib** byly testovány u akralních a slizničních melanomů s dokumentovanou regresí melanomu. Bohužel, docházelo často k progresi do CNS pro limitovaný průnik

KIT inhibitorů hematoencefalickou bariérou. Kombinace sorafenibu s chemoterapií neprokázala statisticky významné prodloužení celkového přežití (28, 34 – 38).

V dospělé dermatoonkologii běží celá řada klinických studií s kombinovanou cílenou léčbou (BRAF a MEK inhibitory, KIT inhibitory a jejich kombinace s imunoterapií a chemoterapií atd.), bohužel, všechny jsou projektovány pro dospělý věk a jedinou možnou cestou podání cílené biologické léčby v dětské onkologii je tzv. off-label indikace dle paragrafu 16 zákona č. 48/1997 Sbírky (6).

Imunoterapie pokročilého pediatrického melanomu

Interferon alfa je nejdéle používaný způsob imunoterapie v léčbě melanomu stadia III a. Dle studie EORTC 18991 se prodloužil RFS (relaps free survival) na 45,6% vs. 38,9%, ale bez zásadního ovlivnění celkového přežití (OS). V dětské onkologii je dle směrnic COG (Childrens Oncology Group) interferon dodnes považován za standardní způsob léčby u pokročilého pediatrického melanomu (6 – 8, 36).

Interleukin 2 byl indikován u metastatického melanomu s odpovědí u 10 – 20% pacientů, dlouhodobou remisi dosáhlo 5 – 7% pacientů. Jeho podání v pediatrii limitovala špatná tolerance a závažná toxicita (7).

Nádorové vakcíny v léčbě melanomu stavěly na předpokladu zvýšení imunologické detekce nádorových buněk a posílení protinádorové imunologické odpovědi. Komplexní polyvalentní melanomové vakcíny neprokázaly u pokročilého melanomu klinický efekt. Zkouší se různé typy vakcín (anti-idiotypové vakcíny, DNA vakcíny, vakcíny z dendritických buněk). Na jejich přípravu je nutný vysoce individuální přístup, finanční náročnost a přísné laboratorní podmínky. Prozatím nejsou v dětské onkologii součástí standardní léčby (4, 37).

Revoluční změny v léčbě pokročilého melanomu přinesl rok 2011 s rozvojem biologické léčby a nových možností imunoterapie formou blokátorů imunitních kontrolních bodů. **Ipilimumab (humánní anti CTLA4 protilátka)** (CTLA-4 – cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4) prokázal v prospektivní randomizované studii signifikantní prodloužení života u metastatického melanomu (25, 33, 38). Aktuálně jsou otevřeny v USA a Evropě čtyři klinické studie s ipilimumabem u dětí s pokročilým pediatrickým melanomem. V USA rozšířili indikaci i na jiné rezistentní a progredující nádory dětského věku (glioblastom, neuroblas-

tom, Ewingův sarkom, Wilmsův nádor, sarkomy měkkých tkání atd.). Pro všechny je limitem věk nad 12 let (6, 7). V České republice je ipilimumab dostupný pro děti a dospívající pod 18 let věku ve velmi přísně indikovaných případech dle paragrafu 16 zákona č. 48/1997 Sbírky ve vybraných dětských onkologických centrech (Praha, Brno) (tabulka 2).

V posledním roce je velká pozornost věnována protilátkám proti receptoru PD-1 (programmed death receptor) – plně humanizované monoklonální protilátka **nivolumab a pembrolizumab**. Cílem je zesílení protinádorové odpovědi T lymfocytů narušením interakce mezi inhibičním receptorem PD-1 na T lymfocytech a PD-L1 exprimovaným na nádorových buňkách (36, 38). V dětské onkologii je v přípravě studie fáze 1 a 2 u progredujících dětských typů nádorů exprimujících PD-L1. Předpokladem podání je pozitivní exprese PD-L1 v nádorovém mikroprostředí. V České republice je pembrolizumab dostupný pouze ve velmi přísně indikovaných případech v rámci specifického léčebného programu ve vybraných dětských onkologických centrech (Praha, Brno). Nivolumab je dostupný v indikovaných případech dle paragrafu 16 zákona č. 46/1997 Sbírky.

Prognóza melanomu u dětí

Prognózu maligního melanomu u dětí a dospívajících je obtížné předikovat. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem bez ohledu na věk je rozsah nemoci. Deset let přežívá více než 94,1% pacientů stadia I, 79,6% stadia II, 77,1% pacientů se stadiem III a pouze 10% a méně pacientů s metastatickým melanomem (2, 6, 9) (obrázek 6).

Mezi negativní prognostické faktory u dětí patří:

1. klinické faktory – věk (negativní faktor je věk nad 10 let, a, naopak, infantilní MM), extrakrční lokalizace (trup, hlava a krk) a, samozřejmě, klinické stadium (2, 4, 6, 9, 11)
2. patologické faktory – typ melanomu (nodulární), amelanotický melanom, tloušťka (Breslow), přítomnost ulcerace, vysoká proliferativní aktivita (Ki 67 index), přítomnost vaskulární invaze, pozitivní sentinelová uzlina (2, 6, 9, 11)
3. biologické faktory – přítomnost BRAF mutace a další mutační analýza nádoru + typ nádorového mikroprostředí

Závěr

Pediatrický melanom patří mezi vzácné nádory s prudce rostoucí meziroční incidencí. U melanomu platí závislost úspěšnosti léčby

Obrázek 6. Vztah mezi délkou přežití a rizikovými faktory pediatrického melanomu (zdroj: 2)



především na časnosti záchytu. Odstranění iniciačních fází melanomu vede ke skutečnému vyléčení pacienta.

Pediatrický melanom se liší od adultního melanomu epidemiologií, predispozičními stavy, klinickou prezentací, frekvencí a typem genetických abnormalit a tedy zřejmě i odlišnými mechanizmy vzniku (3, 4, 10, 17).

Diagnostika a léčba pediatrického maligního melanomu není zásadně odlišná od postupů doporučených v dospělé onkologii, ovšem s výjimkou 5 studií dosud trvá téměř absolutní absence pediatrických klinických studií a chybí případně snížení věkové hranice pro zařazení do studie dospělého věku.

Při rozdílech mezi pediatrickým melanomem a melanomem adultním by byly s výhodou věkově stratifikované klinické studie. Pouze tyto prospektivní studie by mohly dát odpověď na otázky stran potvrzení a určení biologického chování melanomu v různém věku.

Při rostoucí incidenci melanomu v dětském věku je nutno na tuto diagnózu myslet, zlepšovat kooperaci dětských onkologů s dermatology, nutná je centralizace a exstirpace podezřelých lézí s ohledem na nutnost zpracování biologického materiálu.

Mimořádně důležitá je zdravotní osvěta a informovanost široké laické veřejnosti, zdravý životní styl s důslednou UV protekcí u dětí, osvětové akce zaměřené na cílovou populaci adolescentních dívek, správné ošetřování kůže a samovyšetření kůže.

Literatura

1. Han D, Zager JS, Han G, et al. The unique clinical characteristics of melanoma diagnosed in children. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):3888–3895.
2. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer*. 2013;119(22):4012–4019.
3. Ferrari A, Bono A, et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics*. 2006;115(3):649–654.
4. Mills O, Mesina JL. Pediatric melanoma: review. *Cancer Contr*. 2009;16(3):225–233.
5. Bajčiová V. Primární nádory kůže a postižení kůže v dětské onkologii. *Česká Dermatovenerologie*. 2014;4(4):246–253.

6. Bajčiová V. Maligní melanom u dětí a adolescentů. *Onkologie*. 2013;7(2):69–73.

7. Pappo A, Eigentler TK, Garde C, et al. Cutaneous melanoma. Chapter 43 in Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrarri A: Rare tumors in children and adolescents. Springer-Verlag: Berlin, 2012: 456–468.

8. Neier M, Pappo A, Navid F. Management of melanomas in children and young adults.

J Ped Hematol Oncol. 2012;34:S51–54.

9. Paradelo S, Fonseca E, Pit-Fernandez S, et al. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents. *Cancer*. 2010;116:4334–4344.

10. Livestro DP, Kaine EM, et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma. *Cancer*. 2007;1109:614–624.

11. Strouse JJ, Fars TR, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *JCO*. 2005;23(21):4735–4741.

12. Senerchia AA, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Trends in incidence of primary cutaneous malignancies in children, adolescents and young adults: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):211–216.

13. Dinulos J. Childhood melanoma: What every pediatrician should know. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):472–474.

14. Qatran NA, Dinulos JG. Current principles of sunscreen use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(1):122–129.

15. Vranova J, Arenbergerova M, Arenberger P, et al. Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: the risk of sun exposure for adolescents. *Neoplasma*. 2012;59(3):316–325.

16. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo*. 2014;28(3):273–285.

17. Lu CH, Zhang J, Nagahawatte P, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Investigat Dermatol*. 2015;135:816–823.

18. Hill SJ, Delman KA. Pediatric melanomas and the atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *Am J Surg*. 2012;203(6):761–767.

19. Kirkwood JM, Kulic D, et al. Melanoma in pediatric, adolescent and young adult patients. *Semin Oncol*. 2009;36(5):419–431.

20. Cerroni L, Barnhill R, Doder D, et al. Melanocytic tumor of uncertain malignant potential. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):314–326.

21. Réguere Y, Afrik MF, Fraïtag S, et al. Melanoma in children: diagnosis and treatment specificities. *Bull Cancer*. 2012;99(9):881–888.

22. Sampaio de Oliveira RS, Rangel de Carvalho AP, Noro F, et al. Neurocutaneous melanosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(2):127–132.

23. Vasen HFA, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium „Care for CMMR-D“ (C4CMMR-D). *J Med Genet*. 2014;51:283–293.

24. Cordero KM, Gusta D, Frieden IJ, et al. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):913–925.

25. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;(Suppl 7):86–91.

- 26.** Pho L, Grossmann D, Leachman SA. Melanoma genetic: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:173–179.
- 27.** Daniotti M, Ferrari A, Frigerio S, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence show frequent loss of INK4A and gain of KIT. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1759–1768.
- 28.** Curtin JA, Busam K, Pinkel E, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340–4346.
- 29.** van Engen-van Grunsven ACH, Kusters-Vandeveldde H, Groenen PJTA, et al. Update on molecular pathology of cutaneous melanocytic lesions: what is new in diagnosis and molecular testing for treatment? *Frontiers in Medicine.* 2014;1(39):1–13.
- 30.** Tom WL, Hsu JW, Eichenfiels LF, et al. Pediatric „STUMP“ lesions: evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):559–572.
- 31.** Al Daybi R, Agoumi M, Gagné I, et al. p16 expression: a marker of differentiation between childhood malignant melanomas and Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):357–363.
- 32.** Mu E, Lange JR, Strouse JJ. Comparison of the use and results of sentinel lymph node biopsy in children and young adults with melanoma. *Cancer.* 2012;118(10):2700–2707.
- 33.** Spagnolo F, Queirolo P. Upcoming strategies for the treatment of metastatic melanoma. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(3):177–184.
- 34.** Tawbi H, Nimmagadda N. Targeted therapy in melanoma. *Biologics: Targets and therapy.* 2009;3:475–484.
- 35.** Goldinger SM, Murer C, Stieger P, et al. Targeted therapy in melanoma – the role of BRAF, RAS and KIT mutation. *EJC Suppl.* 2013;11(2):92–96.
- 36.** Olszanski AJ. Current and future role of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(4):346–356.
- 37.** Grimaldi AM, Simone E, Festino L, et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting MAPK pathway. *Discov Med.* 2015;19(107):455–461.
- 38.** Atkins MB, Sznol M. Cancer immunotherapy: past progress and future directions. *Ann Oncol.* 2015;26(4):518–522.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
 Klinika dětské onkologie FN
 a LF MU Brno
 Černopolní 9, 613 00 Brno
 bajciova.viera@fnbrno.cz

