

Malígny melanóm – klinický obraz, diagnostika a liečba

MUDr. Andrea Kozárová, PhD., doc. MUDr. Eva Minariková, PhD.

Dermatovenerologická klinika JLF UK a UNM Martin

Malígny melanóm je 19. najčastejšie onkologické ochorenie na svete. Tvorí približne 4 % všetkých kožných nádorov a patrí medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia s relatívne rýchlym metastázovaním lymfatickou a krvnou cestou do vzdialených orgánov. Pri vzniku malígneho melanómu zohráva dôležitú úlohu genetická predispozícia jedinca v kombinácii s vplyvmi vonkajšieho prostredia. Diagnostika malígneho melanómu pozostáva z klinického, dermatoskopického a histopatologického vyšetrenia. Liečba závisí od štádia ochorenia, v prípade nízkorizikových melanómov postačuje chirurgická terapia, vysokorizikové a metastázujúce melanómy vyžadujú systémovú terapiu. Včasný záchyt melanómu je najvýraznejší faktor prežitia.

Kľúčové slová: malígny melanóm, etiopatogenéza, epidemiológia, diagnostika, terapia

Malignant melanoma – clinical image, diagnosis and treatment

Malignant melanoma holds the 19th rank among all oncological diseases in the world. It accounts for approximately 4% of all skin tumors and is one of the most aggressive cancers with relatively rapid lymphatic and blood system metastases to distant organs. The genetic predisposition of an individual together with the environmental impact plays an important role in the development of malignant melanoma. The diagnosis of malignant melanoma consists of clinical, dermatoscopic and histopathological examination. Treatment depends on the stage of the disease; in case of low-risk melanomas surgical therapy is sufficient, whereas high-risk and metastatic melanomas require both surgical and systemic therapy. The most significant factor for survival is the early melanoma detection.

Key words: malignant melanoma, etiopathogenesis, epidemiology, diagnostic methods, therapy

Dermatol. prax, 2020;14(3):104-111

Úvod

Malígny melanóm je 19. najčastejšie onkologické ochorenie na svete. Patrí medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia s relatívne rýchlym metastázovaním lymfatickou a krvnou cestou do vzdialených orgánov. Vzniká malígnou premenou melanocytov, buniek bazálnej vrstvy epidermy, ktoré tvoria pigment melanín. Primárne postihuje kožu, ale keďže sa melanocyty nachádzajú aj v očiach, okolo ciev, v periférnych nervoch, v leptomeningách, vo vnútornom uchu, v sliznici gastrointestinálneho traktu a anogenitálnej oblasti, nezriedka sa vyskytuje aj v týchto lokalitách (1, 2).

Epidemiológia

Malígnymelanóm tvorí približne 4% všetkých kožných nádorov. Patrí medzi najzhubnejšie nádory so schopnosťou metastázovať do pľúc, mozgu a srdca, pričom spôsobuje až 90 % mortality na kožné nádory (1). Celosvetovo je incidencia tohto ochorenia 4 – 6 % najmä v populácii so svetlou pleťou. Najmä v Severnej Amerike, severnej Európe, v Austrálii a na Novom Zélande výskyt

melanómu v posledných desaťročiach stúpa vzhľadom na zvýšenú migráciu obyvateľstva z oblasti s relatívne nízkou intenzitou UV žiarenia do krajín s vysokou intenzitou, a to najmä počas dovolení v jarnom a letnom období. V európskych krajinách sa zvyšuje počet novodiagnostikovaných melanómov každoročne asi o 5 %, v súvislosti so zachytením melanómov vo včasných štádiách však bez výraznejších zmien v mortalite až 80 % pacientov s melanómami sa dožije viac ako 5 rokov. Kým v roku 2018 bolo v Európe diagnostikovaných viac ako 140-tisíc nových prípadov malígneho melanómu (čo predstavovalo 3,8 % zo všetkých nádorových ochorení), je predpoklad, že v roku 2040 by mohol ich počet stúpnuť až na 12 % (3, 4).

Aj keď malígny melanóm nepatrí na Slovensku medzi malígne nádory s najvyššou incidenciou, jeho výskyt sa za posledných 30 rokov viac ako strojnásobil a jeho závažnosť spočíva v relatívne vysokej mortalite, najmä v prípade, ak je zachytený v neskorších štádiách ochorenia. V roku 2018 bol malígny melanóm na Slovensku jedenástym najčastejším

nádorovým ochorením, pričom počet úmrtí bol v porovnaní s inými zhubnými nádorovými ochoreniami relatívne nízky. Tento fakt je pravdepodobne spôsobený aj relatívne rýchlym záchyтом v jeho počiatočnom štádiu (5).

Etiopatogenéza

Príčiny malígne transformácie melanocytu na melanómovú bunku sú doposiaľ nejasné. Pri vzniku malígneho melanómu zohráva dôležitú úlohu genetická predispozícia jedinca v kombinácii s vplyvmi vonkajšieho prostredia.

Genetické faktory ovplyvňujúce vznik malígneho melanómu

Približne 5 – 10 % melanómov sú diagnostikované u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou. Tieto familiárne alebo hereditárne melanómy sú geneticky veľmi heterogénne s predpokladanou polygénovou dedičnosťou. Familiárny melanóm je výrazný rizikový faktor pre všetkých členov rodiny. Ak majú v rodine dvaja a viac príslušníkov dysplastické névy a melanóm, člen rodi-

ny s dysplastickými névami je vystavený doživotnému až 100 % riziku vzniku melanómu. Dysplastické névy (klinicky atypické névy) sú nezvyčajné melanocytové lézie, ktoré svojim klinickým a dermatoskopickým obrazom môžu imitovať malígnu melanóm (6). Samotné dysplastické névy však zvyčajne zostávajú nezmenené, prípadne po čase podliehajú regresii. Melanóm u nositeľov dysplastických névov nevzniká väčšinou už v predtým existujúcom atypickom néve, ale *de novo* na zdravej koži, alebo sa objaví v klinicky predtým benígnom néve (7, 8). Okrem melanómu mávajú jedinci so spomenutými mutáciami veľké riziko rozvoja aj iných malignít ako napríklad karcinóm prsníka, ovárií, krčka maternice, nádorové ochorenia gastrointestinálneho systému, lymfómy, leukémie, karcinóm obličky, prostaty či pľúc. U nositeľov hereditárnych melanómov je udávaný nižší vek pri jeho vzniku, postihnutí často mávajú viacpočetné primárne melanómy a mnohopočetné dysplastické névy (9).

Vonkajšie faktory a vznik melanómu

Ultrafialové žiarenie je jedným z najlepšie zdokumentovaných rizikových faktorov vzniku melanómov – či už z existujúcich dysplastických névov alebo vznikajúcich *de novo*. Predpokladá sa, že až 60 – 90 % nových melanómov vzniká v dôsledku zvýšenej expozície kože slnečnému žiareniu. Ultrafialové lúče UVA (315 nm – 400 nm) a UVB (280 nm – 315 nm) sú potenciálne karcinogénne a môžu iniciovať tvorbu melanómu cez mnohé mechanizmy. UV žiarenie vyvoláva inaktiváciu vnútrobunkových enzýmov, spomaľuje delenie buniek a navodzuje vznik mutácií, ktoré zodpovedajú za ich nádorovú transformáciu (10). Jedným z najrizikovejších faktorov je spálenie kože v útlom veku. Mnohé štúdie dokazujú, že zvýšené riziko vzniku melanómu je aj u pacientov liečených UVA fotochemoterapiou s použitím psoralénov, UVB a UVA fototerapiou či u jedincov opakovane využívajúcich soláriá.

Imunosupresia a imunosupresívna liečba – zvýšené riziko vzniku melanómu bolo pozorované u pacientov s imunosupresívnou liečbou, so získaný-

Obrázok 1. Superficiálne sa šíriaci melanóm, Breslow hrúbka 0,9 mm



mi a s vrodenými poruchami imunitného systému a s onkologickými ochoreniami liečenými agresívnou chemoterapiou alebo imunoterapiou. U týchto pacientov sú veľmi dôležité pravidelné kontroly pigmentových névov pred liečbou, počas nej a aj po ukončení liečby.

Klinický obraz malígneho melanómu

Klinický obraz malígneho melanómu závisí od jeho histologického typu. V roku 1969 Clark a kolektív navrhli klasifikáciu malígneho melanómu za základe jeho klinických a histologických vlastností. Podľa tejto klasifikácie rozdeľujeme malígne melanómy na povrchovo sa šíriace melanómy, nodulárne melanómy a lentigo maligna melanómy. V roku 1975 Reed a kolektív pridali ku klasifikácii štvrtý typ – akrálne lentiginózne alebo palmoplantárne a sliznicové melanómy (11). Každý typ melanómu má svoj charakteristický klinický vzhľad.

Superficiálne sa šíriaci melanóm je najčastejší typ melanómu. Tvorí až 70 % prípadov. Najčastejšie sa diagnostikuje v 4. a 5. dekáde života. Býva lokalizovaný u oboch pohlaví najmä na chrbte, u žien častejšie na dolných končatinách. V tretine prípadov vzniká už v existujúcom néve. V klinickom obraze sa prejavuje ako postupne rastúca hnedá makula alebo plak obvykle s priemerom väčším ako 6 mm, nehomogénne sfarbený, s nepravidelnými okrajmi (obrázok 1). Býva ostro ohraničený s hypopigmentovanými alebo ružovými miestami, ktoré naznačujú známky regresie. Pre superficiálny melanóm je typická ložisková spontánna regresia, ktorá sa prejavuje zmenou farby v ložisku (1, 6, 12).

Obrázok 2. Nodulárny melanóm so satelitnými metastázami v kapilíciu, Breslow hrúbka 12 mm

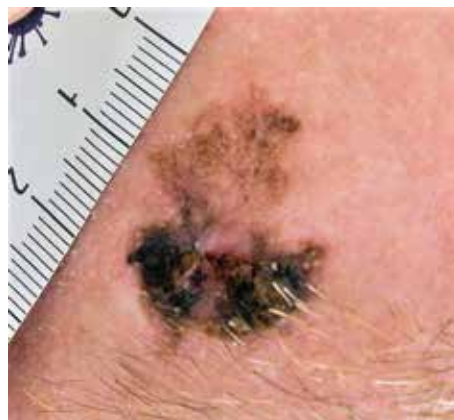


Nodulárny melanóm sa vyskytuje najčastejšie medzi 50. a 60. rokom života, dvakrát častejšie u mužov, najmä na trupe a dolných končatinách. Predstavuje asi 15 – 20 % prípadov. Vzniká väčšinou *de novo* a je typický rýchlym rastom. Klinicky ide o symetrickú papulu tmavohnedej až čiernej farby s náchylnosťou na ulcerácie a krvácanie po minimálnom poranení (1, 12) (obrázok 2).

Lentigo maligna melanóm sa vyskytuje na koži chronicky exponovanej slnku, najmä v 6. a 7. dekáde života a predstavuje približne 5 – 15 % prípadov. Najčastejšie býva lokalizovaný na tvári, asi v 10 % na dorzách horných končatín či ušniciach. Lentigo maligna melanóm má dlhú predinvazívnu fázu rastu s lentiginóznou náhradou bazálnych keratinocytov atypickými melanocytmi. Počas tejto fázy hovoríme o lentigo maligna – melanóme *in situ*. V prípade dermálnej invázie atypických melanocytov ide o lentigo maligna melanóm. V klinickom obraze je prítomná plochá, hnedá alebo čierna makula nepravidelného tvaru, ktorá rastie veľmi pomaly, mnohokrát až niekoľko rokov. Malígna konverzia je charakterizovaná vznikom tmavohnedých až čiernych nepravidelných pigmentácií alebo vývojom modročiernych uzlov (1, 11, 12) (obrázok 3).

Akrálny lentiginózný melanóm sa vyskytuje na dlaniach, chodidlách, v nechťovom lôžku a na slizniciach. Predstavuje asi 2 – 8 % prípadov melanómov u ľudí s bielou kožou a v 35 – 65 % u černochovo a Aziatov. V klinickom obraze bývajú prítomné zväčša veľké makulózne heterogénne pigmentované lézie na koži. Sliznicové melanómy sú zriedkavé, vznikajú na sliznici ústnej a nosovej dutiny, v rektálnej a vulvovaginálnej oblasti. Na nechťovom lôžku je typický vznik rôzne pigmentovanej lézie zasahujúcej do periungválnej oblasti

Obrázok 3. Lentigo maligna melanóm na čele, Breslow hrúbka 1,6 mm



– Hutchinsonov znak (obrázok 4). Akrálny lentiginózný melanóm je veľmi agresívny a skoro metastázuje (1, 11).

Okrem týchto základných typov melanómu existujú aj zriedkavé typy, ktoré môžu spôsobovať diagnostické problémy. Pomerne častým býva Spitzoidný melanóm u mladých ľudí pripomínajúci Spitzov névus, avšak je asymetrický s nehomogénnym sfarbením, zväčša s priemerom väčším ako 1 cm. Dezmozplastický melanóm sa vyskytuje v 6. a 7. dekáde života, lokalizovaný je na miestach chronicky exponovaných slnečnému žiareniu, ako sú hlava a krk. Vo väčšine prípadov pripomína jazvu s nepravidelnými okrajmi, nehomogénnym sfarbením so známkami regresie a napriek rýchlemu agresívnemu rastu nedochádza k rýchlemu metastázovaniu. Najväčším diagnostickým problémom je amelanotický melanóm, ktorý je typický rýchlym a náhlým rastom, v klinickom obraze sa prejavuje ako papula farby kože s vaskulárnym vzhľadom a často prítomnými ulceráciami a opakovaným krvácaním (obrázok 5). Tento typ nádoru je veľmi agresívny s rýchlym nástupom metastáz. Všeobecne sa odporúča pri každej náhle vzniknutej lézii, ktorá javí známky rýchleho rastu, krvácania, nehojenia a ulcerácii, histologické vyšetrenie na vylúčenie malígneho melanómu (6).

Metastázy malígneho melanómu. Malígne melanóm môže metastázovať krvnou alebo lymfatickou cestou. Metastázy rozdeľujeme na regionálne a vzdialené. Vzdialené metastázy postihujú v 35 % kožu, 40 % pľúca, 30 % pečeň, 20 % kosti a 35 % centrálny nervový systém – najmä mozog. Potvrdené boli aj

Obrázok 4. Akrálny lentiginózný melanóm s Hutchinsonovým znakom, Breslow hrúbka 0,8 mm



prípady metastáz do srdca. Regionálne metastázy sa prejavujú vo viacerých formách (6): lokálna recidíva v jazve pôvodnej excízie alebo na okraji kožného štepu použitého na prekrytie rany. Mikrometastázy v regionálnych lymfatických uzlinách zistených pri vyšetrení sentinelovej lymfatickej uzliny. Satelitné metastázy lokalizované vo vzdialenosti do 2 cm v okolí primárneho tumoru. Vznikajú súčasne s primárnou léziou alebo sa objavujú neskôr, po exstirpácii tumoru (obrázok 2). Intranzitné metastázy lokalizované na koži 2 cm od okraja primárneho tumoru a prvou drenážnou lymfatickou uzlinou hmatných regionálnych lymfatických uzlín.

Vzdialené metastázy sú lokalizované na vzdialených miestach na koži od primárneho tumoru a vo vnútorných orgánoch.

Melanóm v tehotenstve – keďže v tehotenstve dochádza k zvýšenej produkcii hormónov, ktoré stimulujú melanocyty na produkciu pigmentu, predpokladá sa, že dochádza k tmavnutiu pigmentových lézií, prípadne zvýrazneniu už existujúcich malígných lézií. Samotné tehotenstvo však neovplyvňuje prežívanie pacientok s diagnostikovaným melanómom, nemá vplyv na priebeh ochorenia ani na zvýšené riziko metastázovania do lymfatických uzlín či na dĺžku prežívania (13). Chirurgická liečba melanómu je rovnaká ako u netehotných. Chemoterapia alebo imunoterapia je však v tehotenstve väčšinou kontraindikovaná, u týchto pacientok sa odporúča otehotnieť najskôr po 5 rokoch od ukončenia terapie (14).

Melanóm v detskom veku je vzácný, no napriek tomu je najčastejší zhubný kožný nádor u detí. Z celkového počtu

Obrázok 5. Nodulárny amelanotický melanóm na tvári, Breslow hrúbka 4,0 mm



diagnostikovaných melanómov tvoria melanómy v predpubertálnom veku 0,3 %, v puberte 1 – 4 %. U detí do 5 rokov bývajú lokalizované najmä na hlave a krku, častejšie postihujú chlapcov, v puberte bývajú lokalizované najmä na trupe a končatinách, pričom v tomto veku sú častejšie postihnuté dievčatá. Z histologických typov prevažuje nodulárny a superfiálne sa šíriaci melanóm, u detí je navyše častejšia amelanotická forma. Liečba sa prakticky nelíši od liečby dospelého pacienta (15).

Diagnostika malígneho melanómu

Klinické vyšetrenie malígneho melanómu

V diagnostike malígneho melanómu je dôležitá dôkladná anamnéza so zameraním sa na výskyt melanómu a početných pigmentových névov u príbuzných, spôsob opaľovania, údaje o opakovanom spálení kože v minulosti, pobyt v soláriu a realizácia invazívneho výkonu v postihnutej oblasti. Následne je dôležité posúdenie lézie – jej veľkosť, tvar a následne palpačné vyšetrenie lymfatických uzlín. Pacient je vyšetřovaný v dobre osvetlenej miestnosti, najlepšie pri dennom svetle, pričom je potrebné skontrolovať aj kožu kapilícia, dlane, chodidlá, nechty a dostupné sliznice. V klinickej praxi sa na vizuálne diferencálne diagnostické odlišenie klinicky atypických pigmentových lézií a *in situ* melanómov od malígných melanómov najčastejšie využíva ABCD pravidlo opísané Friedmanom a kol. (tabuľka 1).

Dermatoskopické vyšetrenie malígneho melanómu

Dermatoskopia je neinvazívna a bezbolestná diagnostická metóda, kto-

Tabuľka 1. ABCD pravidlo

A (assymetry)	nepravidelnosť
B (irregular border)	nepravidelný okraj
C (irregular color)	nepravidelná farba
D (diameter over 6 mm)	priemer nad 6 mm

rá sa využíva v dermatológii na podporu klasickej klinickej diagnostiky. V praxi sa najčastejšie používa ručný dermatoskop, ktorý zabezpečuje až 10-násobné zväčšenie lézie. Okrem toho sú dostupné aj digitálne dermatoskopické zariadenia, ktoré umožňujú archivovať obrázky lézií a ich následné porovnanie s časovým odstupom. Bežný interval sledovania pigmentových névov je 6 – 12 mesiacov, pri klinicky atypických névoch sú odporúčané každé tri mesiace. Dermatoskopické vyšetrenie poskytuje vyššiu senzitivitu pri diagnostike malígneho melanómu oproti vyšetreniu voľným okom. Hlavným cieľom je odlišenie melanocytovej lézie od nemelanocytovej, odlišenie benígnej lézie od malígnej a u pacientov s mnohopočetnými klinicky atypickými névami rozhodnúť, ktorý je potrebné preventívne odstrániť (16).

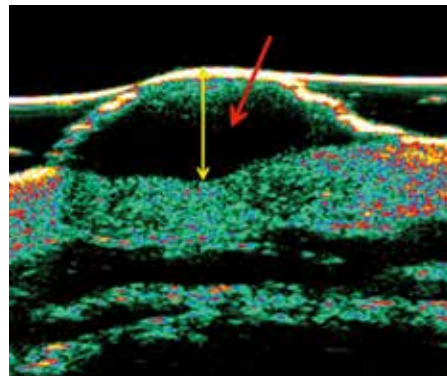
Pre malígne melanóm je typická nepravidelná a akcentovaná pigmentová sieť náhle ukončená na periférii, typická je asymetria tvaru, nehomogénne sfarbenie s prítomnosťou rôznych odtieňov hnedej, čiernej, sivej či ružovej farby. V rámci pigmentovej siete bývajú prítomné rozvetvené prúžky a pseudopódié na periférii lézie. Typická je melanóza – nakopenie melanofágov fagocytujúcich melanín uvoľnený zo zanikajúcich melanocytov, ktorá sa prejavuje ako sivomodrý závoj (obrázok 6). V lézii môžu byť prítomné hnedé globule a čierne bodky neuniformnej veľkosti a tvaru, ktoré sú nerovnomerne rozmiestnené, a to najmä na periférii. V prípade lentigo maligna melanómu, ktorý sa vyskytuje prevažne na tvári, je typická pigmentová pseudosieť, spočiatku len mierne nepravidelná, následne výrazne akcentovaná, deformovaná, s kosoštvorcovými útvarmi, sivomodrými bodkami, prípadne až sivomodrým závojom. Radiálne prúdenie býva prítomné, ale výskyt pseudopódií je zriedkavý (16). Pri akrálnom lentiginóznom melanóme je pigmentová sieť nahradená hnedou pigmentáciou uspo-

Obrázok 6. Dermatoskopický obraz superficiálne šíriaceho sa melanómu. Žltá šípka – sivomodrý závoj, červená šípka – regresia

riadanou lineárne s papilárnymi líniami, prerušovanou pravidelnými belavými bodkami, ktoré zodpovedajú vývodom potných žliaz. Prítomné môžu byť nepravidelné rozmiestnené hnedé globuly a čierne bodky. V pokročilých léziách je viditeľný sivomodrý závoj a ulcerácie. Pri subungválnom melanóme je nález pozdĺžnych hnedých a čiernych paralelných línií s nehomogénnym sfarbením a rôznou hrúbkou, mnohokrát výraznejšie v proximálnej časti nechta. Pri pokročilých štádiách dochádza k deštrukcii nechta a pretrvávajúcemu krvácaniu lézie. Typický je Hutchinsonov znak – šírenie nehomogénnej pigmentácie z nechtového lôžka do okolitého periungválneho tkaniva.

Ultrasonografické vyšetrenie malígneho melanómu

Predoperačné vyšetrenie hrúbky malígneho melanómu ultrasonografickou metódou predstavuje významný diagnostický prínos. Vysokofrekvenčná ultrasonografia bola prvýkrát použitá na diagnostiku malígnych kožných tumorov v deväťdesiatych rokoch 20. storočia v Nemecku (17). Tradičná ultrasonografia využívaná v iných medicínskych odboch s frekvenciou 7,5 MHz neumožňuje dostatočné zobrazenie kožných štruktúr a nie je vhodná na meranie hrúbky kožných lézií. Na základe mnohých doposiaľ realizovaných štúdií bol preukázaný prínos ultrasonografie s frekvenciou 20 MHz umožňujúcej spoľahlivé zobrazovanie kožných a podkožných štruktúr (18). Medzi nevýhody vyšetrenia patrí nemožnosť detailne vyšetriť štruktúrne

Obrázok 7. Ultrasonografický obraz nodulárneho melanómu. Červená šípka – malígne melanóm, žltá dvojsípka – hrúbka melanómu

zmeny v epiderme a odlišenie malígneho melanómu od iných typov pigmentových névov len na základe ultrasonografického vyšetrenia (19). Ultrasonografické vyšetrenie ako jediná neinvazívna metóda umožňuje merať hrúbku malígneho melanómu pred chirurgickou exstirpáciou tumoru, na základe čoho môže byť odporúčaný adekvátny rozsah chirurgickej excízie s bezpečnostnými okrajmi v rozsahu 1 – 2 cm a v prípade predoperačne nameranej hrúbky melanómu viac ako 0,8 mm je indikovaná exstirpácia sentinelovej lymfatickej uzliny, ktorá môže byť realizovaná počas jednej operácie. Malígne melanóm sa pomocou ultrasonografie zobrazuje ako homogénna hypoechogénna dobre ohraničená štruktúra oválneho tvaru (obrázok 7).

Histopatologické vyšetrenie malígneho melanómu

Výsledok histopatologického vyšetrenia exstirpovaného tumoru musí obsahovať makroskopický popis lézie zahŕňajúci dĺžku, šírku, hrúbku lézie (v milimetroch alebo centimetroch), prítomnosť krvácania, krusty, symetriu, sfarbenie, lokalizáciu tumoru, typ chirurgického výkonu (excízia, reexcízia, biopsia) či ide o primárny alebo sekundárny typ (rekurencia, metastáza). V mikroskopickom popise je uvedená definitívna diagnóza a určenie TNM klasifikácie (tabuľka 2, 3, 4, 5) (3), klinicko-patologický typ, rastová fáza (vertikálna/horizontálna), hrúbka infiltrácie v milimetroch podľa Breslowa, prítomnosť či neprítomnosť ulcerácií, regresie, mitotická aktivita na mm², prítomnosť mikrosatelitov, laterálne a spodný okraj excízie, stupeň peri/intratumorálnej

Tabuľka 2. T klasifikácia malígneho melanómu (podľa AJCC 2017)

T kategória	Hrúbka podľa Breslowa	Prítomnosť ulcerácií
TX Tis	nezistená in situ	nezistená bez ulcerácie
T1 T1a T1b	≤ 1 mm < 0,8 mm 0,8 – 1,0 mm ≤ 1,0 mm	neznáma alebo neidentifikovateľná bez ulcerácií s alebo bez ulcerácií
T2 T2a T2b	> 1,0 – 2,0 mm > 1,0 – 2,0 mm > 1,0 – 2,0 mm	neznáma alebo neidentifikovateľná bez ulcerácií s ulceráciami
T3 T3a T3b	> 2,0 – 4,0 mm > 2,0 – 4,0 mm > 2,0 – 4,0 mm	neznáma alebo neidentifikovateľná bez ulcerácií s ulceráciami
T4 T4a T4b	> 4,0 mm > 4,0 mm > 4,0 mm	neznáma alebo neidentifikovateľná bez ulcerácií s ulceráciami

Tabuľka 3. N klasifikácia postihnutia lymfatických uzlín (podľa AJCC 2017)

N kategória	Počet uzlín postihnutých tumorom	Prítomnosť intranzitných, satelitných alebo mikrosatelitných metastáz
NO	Žiadne	Nie
N1 N1a N1b N1c	1 LU 1 mikrometastáza SLU makrometastáza bez postihnutia regionálnych LU	nie nie áno
N2 N2a N2b N2c	2-3 LU 2 – 3 mikrometastázy SLU 2 – 3 makrometastázy 1 mikrometastáza alebo makrometastáza	nie nie áno
N3 N3a N3b N3c	> 3 mikrometastázy SLU > 3 mikrometastázy a 1 makrometastáza alebo pakety LU > 1 makrometastáza alebo mikrometastáza alebo pakety LU	nie nie áno

Tabuľka 4. M klasifikácia metastáz (podľa AJCC 2017)

M kategória	Anatomická lokalizácia	LDH level
M0	bez prítomných metastáz	
M1 M1a – M1a(0) – M1a(1)	prítomné vzdialené metastázy metastázy kožné, subkutánne a/alebo uzlinové	– nezvýšené – zvýšené
M1b – M1b(0) – M1b(1)	metastázy do pľúc s alebo bez M1a lokalizácie	– nezvýšené – zvýšené
M1c – M1c(0) – M1c(1)	metastázy do ostatných viscerálnych orgánov bez postihnutia CNS s alebo bez M1a a M1b lokalizácie	– nezvýšené – zvýšené
M1d – M1d(0) – M1d(1)	metastázy do CNS s alebo bez M1a, M1b alebo M1c lokalizácie	– nezvýšené – zvýšené

lymfocytovej reakcie (TIL), prítomnosť vaskulárnej a perineurálnej invázie, neutropizmu, prípadne dezmozplázie. Súčasťou histologického nálezu je aj základné imunohistochemické vyšetrenie (Melan A, HMB45, S-100, VIM a Ki67) (20). Vyšetrenie V600 mutácie v BRAF géne je indikované u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným nádorom.

Najdôležitejšími prognostickými faktormi z hľadiska vlastností primárneho tumoru sú: úroveň invázie podľa Clarka, mitotická aktivita, prítomnosť ulcerácií a lymfovaskulárnej propagácie, vek a pohlavie pacienta a v neposlednom rade hrúbka lézie v milimetroch podľa Breslowa, ktorá vyjadruje vzdialenosť medzi stratum granulosum epidermis

Tabuľka 5. TNM klinické štádium malígneho melanómu (podľa AJCC 2017)

Štádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
II A	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
II B	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
II C	T4b	N0	M0
III	akékoľvek T, Tis	≥N1	M0
IV	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Tabuľka 6. Odporúčaný bezpečnostný lem pre primárny malígny melanóm

Hrúbka melanómu podľa Breslowa	Odporúčaný bezpečnostný lem
<i>in situ</i>	0,5 cm
≤ 1,0 mm	1,0 cm
1,01 – 2,0 mm	1,0 – 2,0 cm
2,01 – 4,0 mm	2,0 cm
> 4 mm	2,0 cm

a najhlbšie uloženou časťou primárnej lézie. Táto hodnota je smerodajná pre šírku excízie daného tumoru a takisto dôležitý parameter určujúci čas prežitia pacienta (20).

Liečba malígneho melanómu

Chirurgická liečba malígneho melanómu

Včasná chirurgická exstirpácia primárneho tumoru s dostatočným bezpečnostným lemom, ktorého rozsah závisí od histologickej hrúbky melanómu, je zatiaľ jediná kuratívna liečba tohto nádorového ochorenia. Riziko lokálnej recidívy stúpa s hrúbkou primárnej lézie.

Vo všeobecnosti sa podozrivá lézia odstraňuje s lemom 1 – 3 mm zdravého tkaniva. Následne po získaní výsledku histologického vyšetrenia, potvrdení diagnózy melanómu a získaní hodnoty hrúbky podľa Breslowa je na základe tohto výsledku indikovaná reexcízia jazvy s odporúčanými bezpečnostnými okrajmi (tabuľka 6).

Dôležitou súčasťou liečby je vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny drénujúcej oblasť, v ktorej sa vyskytol nádor, a teda je prvým miestom potenci-

álnych metastáz. Zväčša nebýva palpovateľná, a ak je pozitívna, ide o prítomnosť mikrometastáz. Sentinelova uzlina sa identifikuje predoperačne aplikáciou rádioaktívnej látky do oblasti okolo nádoru a s odstupom jednej alebo dvoch hodín sa realizuje scintigrafická snímka, ktorá zobrazí jej lokalizáciu. Táto je potom zakreslená na koži v dvoch projekciách. Následne na operačnej sále je vyhľadávaná pomocou špeciálneho prístroja, tzv. gamasondy detegujúcej minimálnu rádioaktivitu. Sentinelova uzlina v určitých prípadoch nemusí byť lokalizovaná iba v jednej spádovej oblasti, ale môže byť vo viacerých oblastiach súčasne. Vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny je indikované podľa NCCN (National Comprehensive Cancer Network) smerníc verzia 2.2020 štandardne pri hrúbke nádoru podľa Breslawa viac ako 0,8 mm. Ak sú však prítomné ulcerácie alebo krvácanie, sentinelova uzlina sa vyšetruje aj pri tumoroch s menšou hrúbkou, pričom v tomto prípade sa ako dôležitý berie aj vysoký mitotický index $\geq 2/\text{mm}^2$, lymfovaskulárna invázia alebo kombinácia týchto faktorov, najmä v prípade mladších pacientov. V prípade nálezu prítomnosti metastatických buniek v sentinelovej uzline je potrebné odstrániť všetky uzliny v danej spádovej oblasti a je potrebná následná adjuvantná liečba (20).

Po potvrdení diagnózy sú odporúčané nasledujúce vyšetrenia na vylúčenie alebo potvrdenie vzdialených metastáz a následné rozhodnutie o ďalšej liečbe:

Laboratórne vyšetrenia

Zahŕňajú krvný obraz, základnú biochémiu a vyšetrenie hladiny LDH (laktátdehydrogenáza). Zvýšené hladiny ALP (alkalická fosfatáza) môžu signalizovať metastázy v kostiach a pečeni, zvýšené AST (aspartátaminotransferáza) a ALT (alanínaminotransferáza) metastázy v pečeni. Vzhľadom na to, že mnohé chemoterapeutiká sú toxické pre obličky, je potrebné vyšetrenie aj renálnych funkcií. Zvýšené hladiny LDH bývajú pri rôznych malignitách, a aj keď nie je tento marker špecifický pre melanóm, jeho elevácia u pacientov s touto diagnózou je prediktor zlej prognózy a môže indikovať prítomnosť vzdialených metastáz v pľúcach alebo pečeni (21).

Molekulárne vyšetrenie

Malígnym melanómom môže mať rôzne mutácie génov. Detekcia týchto mutácií je dôležitá pre ďalšie rozhodnutie adekvátnej liečby. Najčastejšia je mutácia BRAF génu, vyskytuje sa u 45 – 50 %. Tento gén je kľúčová súčasť MAPK (mitogen-activated protein kinase) dráhy. Pri mutácii vzniká RAF-kináza známa aj ako inhibitor apoptózy melanómových buniek. Neaktívne RAF kinázové proteíny sa nachádzajú v cytosole. Všetky RAF proteíny zdieľajú ako substrát MEK 1, 2 kinázu. Napriek schopnosti všetkých členov rodiny RAF viazať a fosforylovať MEK in vitro aktivita sa smerom k MEK široko líši. Ako najsilnejší z hľadiska aktivity k MEK je BRAF. Aktivované RAF kinázy fosforylujú obe MEK izoformy. Fosforyláciou proteínov RAF sa aktivita MEK zvyšuje a následne je schopná viazať, fosforylovať a aktivovať ERK. ERK reguluje rôzne biologické funkcie ako napríklad bunkovú proliferáciu, diferenciáciu, migráciu alebo apoptózu.

Ďalšie mutácie v melanómových bunkách sú mutácia génu NRAS (20 %), génu c-KIT mutácia (2 – 3 %) a asi 8 – 12 % pacientov s melanómom má vrodenú mutáciu génu CDKN2 (20).

Zobrazovacie vyšetrenia

Zahŕňajú MRI vyšetrenie, USG vyšetrenie lymfatických uzlín, CT hrudníka, brucha a malej panvy a PET/CT vyšetrenie. Podľa NCCN smerníc verzie 2.2020 sa štandardné zobrazovacie vyšetrenia realizujú na začiatku liečby, počas dispenzarizácie v prípade klinických ťažkostí a v štádiu IIB-IV je odporúčané MRI mozgu na vylúčenie metastáz v mozgu každých 3 – 12 mesiacov počas 5 rokov.

RTG hrudníka nie je podľa najnovšej verzie 2.2020 NCCN smerníc štandardne odporúčaný. MRI vyšetrenie mozgu je indikované u pacientov s potvrdenými vzdialenými metastázami do iných vnútorných orgánov na vylúčenie alebo potvrdenie metastáz do CNS alebo pre pacientov bez potvrdených vzdialených metastáz s neurologickými symptómami. CT vyšetrenie hrudníka a CT abdomenu je indikované u pacientov v III. a v IV. štádiu ochorenia, s lokálnou recidívou alebo intrazitnými metastázami a CT malej panvy u pacientov s me-

lanómom lokalizovaným v danej oblasti alebo s potvrdenými metastázami v danej oblasti. PET/CT vyšetrenie je indikované u pacientov v III. štádiu ochorenia, u pacientov s metastázami v lymfatických uzlinách alebo intrazitnými a satelitnými metastázami. PET/CT vyšetrenie je najsenzitívnejším vyšetrením na vylúčenie vzdialených metastáz a zároveň na potvrdenie efektu terapie (22).

Rádioterapia malígneho melanómu

Podáva sa v prípade, že chirurgický výkon je technicky neuskutočiteľný alebo kontraindikovaný. Vo všeobecnosti sa používa elektrónová terapia vzhľadom na hĺbku ožarovania a šetrenie zdravých štruktúr. Výber energie, veľkosti poľa a dávky je prísne individualizovaný. Rádioterapia je indikovaná na liečbu dezplastického melanómu pri resekcii s tesnými alebo pozitívnymi okrajmi, s výrazným neurotropizmom alebo rekurentným ochorením. Je indikovaná pri tumoroch s Breslowom > 4 mm, prítomnými ulceráciami alebo satelitnými metastázami a pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Rádioterapia je indikovaná aj pri prítomných metastázach v mozgu (20).

Adjuvantná liečba malígneho melanómu

Je indikovaná v III. štádiu ochorenia. Jej cieľom je dosiahnuť oddialenie recidívy ochorenia a ovplyvniť aj celkové prežívanie pacientov. Adjuvantná liečba zahŕňa imunoterapiu preparátmi nivolumab a pembrolizumab (anti-PD-1 protilátky) – na Slovensku nie sú zatiaľ tieto preparáty kategorizované na liečbu III. štádia. Terapia interferónom, ktorá bola dlho používaná v liečbe malígneho melanómu, sa už využíva len veľmi zriedka, a to najmä pre významné nežiaduce účinky. Z najnovšie dostupných je kombinovaná liečba dabrafenib a trimetinib určená pre pacientov s BRAF V 600 mutáciou (20).

Liečba inoperabilného a metastázujúceho malígneho melanómu

Zahŕňa imunoterapiu a cieľenú terapiu zameranú na konkrétne gény a proteíny. V prvej línii sa podáva imunoterapia, a to buď monoterapia anti-PD-1

protilátkami pembrolizumabom alebo nivolumabom (humanizované monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na receptor programovanej bunkovej smrti 1), alebo kombinovaná terapia ipilimumabom (anti-CLA4 protilátka) a nivolumabom (anti-PD-1). Kombinovaná terapia má väčšinou rýchlejšiu klinickú odpoveď, menej často je potreba inej liečby, avšak za cenu častejších a vážnejších nežiaducich účinkov, preto je určená pre pacientov bez alebo s nezávažnými komorbiditami (20).

U pacientov s BRAF mutovaným malígnym melanómom je v prvej línii podávaná cieľená liečba kombináciou BRAF a MEK inhibítorov. Táto kombinácia dosahuje vysoký počet odpovedí (70 %) a rýchlu odpoveď spojenú s kontrolou symptómov s prežívaním bez progresie v trvaní približne 12 mesiacov (21). Podávaná je kombinovaná liečba – vemurafenib (inhibítor serín-treonínovej kinázy génu BRAF) a tramatenib (reverzibilný, vysokoselektívny, alosterický inhibítor aktívácie mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1/2 a kinázovej aktivity), vemurafenib a cobimetinib (inhibítor MEK 1, 2) alebo encorafenib (selektívny ATP-kompetitívny inhibítor kinázy RAF) a binimetinib (inhibítor MEK 1, 2) (21).

Priemerný čas klinickej odpovede počas imunoterapie sa pohybuje medzi 6 – 12 týždňami. Ak počas toho obdobia stále nádor rastie, odporúča sa v prípade dobrej tolerancie pacienta pokračovať v terapii ďalších 6 – 10 týždňov. Ak sa rast nádoru nezastaví po 16 týždňoch po začatí imunoterapie, je potrebná zmena liečby (20).

V prípade zlyhania monoterapie anti-PD-1 protilátkou sa začína monoterapia ipilimumabom alebo kombinovaná terapia anti-PD-1 a ipilimumab, prípadne kombinovaná terapia T-VEC a ipilimumab. T-VEC (intralezínálny talimogén laherparepvek) je oslabený vírus herpes simplex typu 1 (HSV-1) indikovaný dospelejším na liečbu neresekovateľného melanómu, ktorý je regionálne alebo distálne metastatický (štádium IIIB, IIIC a IV), bez postihnutia kostí, mozgu, pľúc alebo iných vnútorných orgánov. Podáva sa intralezíovou injekciou do kožných, podkožných a/alebo nodálnych lézií. Po jeho aplikácii sa vnútri nádoru replikuje a produkuje imunostimulačný proteín ľud-

ský GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov), spôsobuje odumretie nádorových buniek a uvoľnenie antigénov pochádzajúcich z nádoru. Z nežiaducich účinkov sú najčastejšie infekcie v mieste incízie, celulitída, orálny herpes, sekundárne benigne a malígne nádory, napríklad plazmocytóm a flu-like syndróm. Má gastrointestinálnu a neuromuskulárnu toxicitu. Táto forma liečby môže byť podávaná aj v monoterapii v prípade zlyhania kombinovanej terapie anti-PD-1 a ipilimumab (22).

Cytotoxické látky sú podávané ako druholiniová terapia u pacientov, u ktorých bola imunoterapia neúčinná alebo kontraindikovaná. Z cytotoxických látok, ktoré sú preferované na liečbu melanómu, sú kombinovaná terapia karboplatina a paklitaxel alebo monoterapia temozolomidom. Okrem týchto cytotoxických látok sa menej často využíva aj dakarbazín, paklitaxel a kombinovaná liečba cisplatina/vinblastín/dakarbazín (CVD) (20).

V liečbe melanómov s c-KIT mutáciou je v druhej línii indikovaný imatinib (nízkomolekulový inhibítor proteín-tyrozínkinázy, ktorý účinne inhibuje aktivitu bcr-abl-tyrozínkinázy (TK), ako aj niekoľkých TK receptorov: Kit, receptor rastového faktora kmeňových buniek (SCF) kódovaný protoonkogénom c-Kit, receptory diskoidínovej domény (DDR1 a DDR2), receptor faktora stimulujúceho kolónie (CSF-1R) a receptory doštičkového rastového faktora alfa a beta (PDGFR-alfa a PDGFR-beta) (20).

Dispensarizácia pacienta s malígnym melanómom

Pacienti s diagnostikovaným malígnym melanómom majú byť pravidelne cielene vyšetřovaní nielen pre hroziacu recidívu ochorenia, ale aj pre včasnú detekciu iných kožných nádorov. Mimoriadne dôležité je sledovanie pacienta počas prvých 5 rokov po exstirpácii primárneho tumoru, keďže až 90 % metastáz sa objavuje v tomto období (20). Neskoré metastázy môžu byť však pozorované aj po viac ako 10 rokoch od operácie primárneho nádoru.

- **Melanóm in situ:** odporúčané sú kontroly 1- až 2-krát ročne u spádového dermatológa počas 3 – 5 rokov.

- **Melanóm s nízkym rizikom (IA-IIA – Breslow < 0,8 mm, bez metastáz v LU, vzdialených orgánov):** klinické vyšetřenie každé tri mesiace počas prvých dvoch rokov sledovania, potom každých 6 mesiacov počas troch rokov. Rutinné laboratórne a zobrazovacie vyšetřenia nie sú odporúčané, len v prípade klinických ťažkostí.
- **Melanóm s intermediálnym rizikom (IB-IIA – Breslow 0,8 – 4,0 mm, bez metastáz v LU, vzdialených orgánov):** Klinické vyšetřenie každých 6 – 12 mesiacov počas 5 rokov. Laboratórne vyšetřenie nie je rutinne indikované. V praxi realizujeme RTG hrudníka a USG abdomenu jedenkrát ročne, avšak podľa NCCN smerníc nie sú rutinné zobrazovacie vyšetřenia indikované.
- **Melanóm s vysokým a veľmi vysokým rizikom (IIB-IIIC-III-IV – Breslow > 4,0, s/bez metastáz v LU, s/bez vzdialených metastáz):** sledovanie pacienta 10 rokov. Klinické vyšetřenie každé tri mesiace počas prvých dvoch rokov, potom každých 6 mesiacov tri roky, následne raz ročne 5 rokov. Zobrazovacie metódy – CT vyšetřenie hrudníka a abdomenu (alebo RTG hrudníka a USG abdomenu v štádiu IIB a IIC) raz alebo dva razy ročne počas prvých troch rokov, potom raz ročne počas ďalších dvoch rokov. Pri metastázujúcom melanóme PET/CT vyšetřenie.

Prevenia

Zdá sa, že práve včasná diagnostika je najefektívnejší nástroj na boj s rastúcou incidenciou malígneho melanómu. Na Slovensku má každý poistenec právo na preventívnu prehliadku pigmentových lézií raz ročne. Navyše už od roku 2004 prebieha kampaň Euromelanoma day, ktorá je súčasťou celoeurópskej kampane. Počas tohto dňa sa pravidelne v máji vyšetřujú pigmentové prejavy, pričom sú pacienti poučení o hlavných známkach melanómu a každoročne sú počas tohto podujatia diagnostikované desiatky nových prípadov. Okrem toho je dôležitou súčasťou prevencie vzniku melanómu dostatočná ochrana kože pred UV žiarením, zabránenie nadmernému opaľovaniu či už prostredníctvom prirodzeného

alebo umelého zdroja UV žiarenia a počúvanie pacienta o pravidelnom samovyšetrowaní pigmentových lézií.

Literatúra

1. Habif TP, et al. *Clinical dermatology*. Elsevier Health Sciences, 2009, ISBN 0323080375.
2. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;126:141-158.
4. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/skin-cancer-statistics>
5. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/703-slovakia-fact-sheets.pdf>
6. Hercogová J, et al. *Klinická dermatovenerologie. Mladá fronta*: 2019, ISBN 9788020453211.
7. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic Nevi and Melanoma. *J Clin Pathol*. 2004;57(11):1121-1131.
8. Tsao H, Bevona C, Goggins W, et al. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Archives of dermatology*. 2003;139:282-288.
9. Saura E, Eliades P, Shannon K, et al. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management - Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):395-407.
10. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(1):13-24.
11. Strmeňová V, Minariková E. *Malígný melanóm kože*. Vydavateľstvo Osveta: Martin, 2005. ISBN 8080631778.
12. Murárová Z, Borecká D. Malígný melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(6):342-347.
13. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, et al. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. *Review Environmental Health*. 2012;11(Suppl 1):S1.
14. Goldsmith L, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill Professional. 2012, ISBN 0071717552.
15. Bajčiová V. Malígný melanóm u detí a adolescentů. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(1):22-28.
16. Pock L, Zloský P. *Dermatoskopický atlas*. Praha: Phlebo-medica s.r.o., 2008. 22-23 s. ISBN 9788090129856.
17. Dill-müller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *JDDG*. 2007;5:689-707.
18. Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Acad. Dermatol*. 2010;62:247-256.
19. Harland CC. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *British Journal of Dermatology*. 2000;143:281-289.
20. Coit DG, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma. Version 2.2020 Dostupné na internete: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf
21. Šálek T. Výskyt a liečba metastatického alebo neresekovateľného melanómu s mutáciou BRAF V600 génu. *Farmakoterapia*. 2018;8(2):65-128.
22. Andrežalová Vochyanová I. Súčasné možnosti imunoterapie v liečbe malígneho melanómu. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(4):209-214.

MUDr. Andrea Kozárová, PhD.

Dermatovenerologická klinika UNM a JLF UK
Kollárova 2, 036 01 Martin
andrejka.kozarova@gmail.com