

Malígný melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta

MUDr. Zuzana Murárová, PhD., MUDr. Desana Borecká

Dermatologická ambulancia, Poliklinika Národný onkologický ústav, Bratislava

Melanóm patrí k najzhubnejším a najzákernejším nádorom pre svoju schopnosť rýchlej tvorby metastáz. Aj napriek tomu, že incidencia melanómu v posledných rokoch narastá, mortalita na nízko- a strednerizikové melanómy klesá, ale mortalita agresívne rastúcich vysokorizikových melanómov sa nemení. Diagnostika „typických“ melanómov, ktoré spĺňajú ABCDEF kritériá, už väčšinou nespôsobuje ťažkosti. Osobitná pozornosť by sa mala venovať problematike rýchlo rastúcich melanómov, ktoré v začiatkoch rastu pripomínajú skôr benígne lézie a sú často neskoro rozpoznané. Pre melanómy sú charakteristické dva extrémny: na jednom konci spektra sú pacienti s malými a tenkými kožnými léziami, ktorí sú prakticky úplne vyliečení rozšírenou chirurgickou excíziou, na druhej strane spektra sú pacienti s generalizovaným metastatickým postihnutím ochorenia, u ktorých sú liečebné možnosti veľmi obmedzené a u ktorých je pravdepodobnosť prežívania len 6 – 9 mesiacov. Včasný záchyt melanómu je najvýraznejší faktor prežitia.

Kľúčové slová: malígný melanóm, dermatoskopia, diferenciálna diagnostika

Malignant melanoma – etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and patient management

Malignant melanoma belongs to the most malignant and aggressive tumors due to its fast growing metastasis. Despite the fact that the incidence of melanoma has been on the increase for the past years and mortality to low and medium risk melanoma has decreased, the mortality of aggressive fast growing high risk melanomas has been stable. Diagnosis of “typical” melanomas, fulfilling ABCDEF criteria, usually doesn't cause any problems. Particular attention should be paid to the problems of fast growing melanomas, which are very similar to benign lesions at the beginning so they are often detected too late. Melanomas have two extreme properties: on one edge of the spectrum there are patients with small and thin skin lesions, who are usually completely cured by wide surgical excision. On the other edge of the spectrum there are patients with generalized metastatic disease. In these patients the treatment options are very limited and the probability to survive is about 6-9 months. The most significant factor for survival is the early melanoma detection.

Key words: malignant melanoma, dermoscopy, differential diagnosis

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 342–347

Úvod

Melanóm je zhubný nádor kože, ktorý vzniká malígnou transformáciou melanocytov kdekoľvek v ľudskom tele. Býva lokalizovaný predovšetkým v koži, ale nezriedka sa objaví aj v oku či na slizniciach. Patrí k najzákernejším nádorom pre svoju schopnosť rýchlej tvorby metastáz. Jedna tretina melanómov vzniká z rôznych pigmentových névov, dve tretiny melanómov vznikajú tzv. „de novo“ – bez preexistujúcej pigmentovej lézie na klinicky normálnej koži. Melanóm sa považuje za ľudský nádor s najväčšou imunogénnou odpoveďou.

Incidencia melanómu narastá viac než incidencia ktorejkoľvek inej malignity. Objavuje sa u čoraz mladších jedincov a zaberá významné miesto medzi chorobami ľudí v produktívnom veku. V európskych krajinách sa zvýši počet novodiagnostikovaných melanómov každoročne o 5 %, súčasne v súvislosti zachytenia melanómov vo včasných štádiách však bez výraznejších zmien v mortalite. Približne 80 % pacientov s melanómami sa dožíva viac ako 5 rokov, ale aj v incidencii i mortalite existujú v európskych krajinách viaceré rozdiely. V niektorých krajinách severnej a západnej Európy sa nárast melanómu

v poslednom čase ustálil. Náznaky stabilizácie až poklesu vo výskyte melanómu boli pozorované najmä v mladšej vekovej skupine (25 – 44 rokov). Predpokladá sa, že v týchto krajinách sa prejavil vplyv viacerých dlhoročných programov v primárnej a sekundárnej prevencii tohto zákerného ochorenia.

Výskyt melanómu u mužov a žien sa pohybuje rôzne podľa veku. U ľudí mladších ako 40 rokov sa melanóm vyskytuje častejšie u žien ako u mužov (melanóm je najčastejšia malignita u žien vo veku 25 – 29 rokov), ale po 65 rokoch sa objavuje dvakrát častejšie u mužov ako u žien a po 80 rokoch až trikrát častejšie u mužov ako u žien (1).

U žien sa každoročne zvýšil najmä výskyt tenkých lézií (4,1 % ročne), u mužov bol najvýraznejší nárast hrubších lézií. U mladších pacientov býva výskyt tenkých melanómov asociovaný s výskytom viacpočetných névov (2).

Horšia prognóza býva u starších ľudí, u mužov, u ľudí s nižším vzdelaním, ktorí žijú mimo miest a u ľudí s nízkou informovanosťou o melanocytových nádoroch. Naopak, jedinci s vysokým počtom atypických névov a tí, ktorí boli vystavení riziku a ktorí pravidelne navštevujú

dermatológa, mali zistené melanómy s dobrou prognózou (3, 4).

Rizikové faktory vzniku melanómu

Vznik ochorenia je ovplyvnený interakciou faktorov prostredia a genetickou náchylnosťou jedinca.

Vplyvy prostredia

Vystavenie ľudí ultrafialovému žiareniu je známy rizikový faktor pri rozvoji väčšiny melanómov. Predpokladá sa, že až 60 – 90 % nových melanómov vzniká v dôsledku zvýšenej expozície kože slnečnému žiareniu. Ultrafialové lúče UVA a UVB sú potenciálne karcinogénne a môžu iniciovať tvorbu melanómu cez mnohé mechanizmy. Pri vzniku melanómu je zaujímavé, že často nemá priamy vzťah s množstvom slnečnej expozície, pretože sa udáva viac postihnutých pacientov pracujúcich v administratívnych prevádzkach ako tých, ktorí pracujú v exteriéroch. Melanóm sa objavuje častejšie aj u ľudí, ktorí žijú v mestách. Aj migrácia ľudí môže ovplyvniť zvýšené riziko objavenia sa melanómu. Ľudia so svetlou kožou, ktorí sa presťahovali do miest s vysokou intenzitou slnečného žiarenia, majú

vyššie riziko vzniku melanómu. Reakcia ľudskej kože na slnečné žiarenie nie je rovnaká. Intermitentné opaľovanie je rizikovejšie ako chronické. Pri vzniku melanómu sa môžu uplatňovať viaceré biologické cesty. U niektorých pacientov, ktorí boli silne vystavení UV žiareniu, sa melanóm objavil aj v lokalitách, ktoré neboli slnku vôbec exponované (napr. gluteálna oblasť). Opakované spálenie citlivej kože zvyšuje riziko melanómu. Nebezpečné je spálenie najmä v detskom veku a spálenie do pluzgierov. Pravidelné dovolenky pri mori zvyšujú riziko melanómu, rizikové sú pobyty pri mori v zime (2, 5).

Molekulárne štúdie z posledného obdobia poukázali na genetickú heterogenitu melanómov s rozdielnou molekulovou charakteristikou, pri nádoroch v rozdielnych anatomických lokalitách a s rozdielnou závislosťou od expozície slnku. Prerušovaná expozícia slnečnému žiareniu je typická najmä pre melanómy lokalizované na trupe a končatinách a s vysokou frekvenciou obsahujú BRAF mutáciu. Melanómy s chronickou expozíciou slnečnému žiareniu sú lokalizované zväčša na hlave a krku a sú nositeľmi NRAS mutácie len menej často. Melanómy vyskytujúce sa v oblastiach nevystavovaných slnku sú najčastejšie lokalizované na akách a slizniciach a vyznačujú sa nízkou frekvenciou CKIT mutácie (6).

Osoby, ktoré navštevovali soláriá, majú 3-krát vyššiu pravdepodobnosť vzniku melanómu ako ľudia, ktorí nikdy nepoužili zariadenia s umelým zdrojom UV žiarenia. Z hľadiska vážnych následkov nadmernej expozície UV žiareniu na zdravotný stav človeka Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) preradila zdroje solárií z kategórie „pravdepodobne spôsobujúce rakovinu“ do kategórie „spôsobujúce rakovinu“. Ľudia vystavení ionizujúcemu žiareniu, napríklad pracovníci v jadrovom priemysle, piloti a palubní pracovníci, rádiologickí a rádioterapeutickí pracovníci môžu byť takisto vystavení zvýšenému riziku vzniku melanómu (2, 6, 7).

Genetické factory

Najviac ohrození sú ľudia so svetlým typom kože (s fototypom I a II). Riziko vzniku ochorenia sa priamo úmerne zvyšuje s počtom vrodených i získaných melanocytových névov. Viac ako 50 névov zvyšuje riziko vzniku melanómu dvojnásobne. Prítomnosť solitárneho dysplastického névu zvyšuje riziko vzniku melanómu dvojnásobne, prítomnosť desiatich dysplastických névov zvyšuje riziko vzniku melanómu desaťnásobne. Ochorenie Xeroderma pigmentosum a familiárny syndróm dysplastických névov zvyšujú 500-násobne riziko vzniku malígneho

Tabuľka 1. ABCDEF kritériá suspektného melanómu

ABCDEF kritériá suspektného melanómu
A symmetry (asymetria ložiska) – ložisko má asymetrický tvar, iný ako okolité névy
B order notching (nepravidelné ohraničenie) – nepravidelné okraje, výbežky
C olor variegation (nepravidelná farba) – väčšinou stmavnutie, rôzna intenzita, viacfarebnosť
D iameter > 6 mm, (priemer väčšinou viac ako 6 mm)
E levation (vyvýšenie) alebo E volúcia – vývoj, vytvorenie nodulárnej komponenty, ošupovanie, krvácanie, ulcerácia, svrbenie
F (funny looking lesion) – smiešne vyzerajúce ložisko – iné ako ostatné v okolí

melanómu. Ohrození sú aj pacienti po transplantáciách a pacienti na dlhoročnej imunosupresívnej liečbe.

Nedávne zistenia z viacerých kontrolovaných štúdií ukazujú, že tehotenstvo nemá vplyv na priebeh ochorenia, netvorí sa hrubšie typy nádorov a ani nemá vplyv na zvýšené riziko metastázovania do lymfatických uzlín alebo na horšie prežívanie tehotných žien s diagnózou melanómu (7).

Približne 5 – 10 % melanómov vzniká v rodinách s dedičnou predispozíciou k melanómu. Pri familiárnom melanóme je preukázaná najčastejšie mutácia tumor supresívneho génu *CDKN2A* kódujúceho sprostredkovane proteín p53. Je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 9. Gén *CDK4*, ktorý má charakteristiku onkogénu, je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 12. Familiárny melanóm je výrazný rizikový faktor pre všetkých členov rodiny. Ak majú v rodine dvaja a viac príslušníkov dysplastické névy a melanóm, je člen rodiny s dysplastickými névami vystavený doživotnému, až 100 % riziku vzniku melanómu. U nositeľov hereditárnych melanómov je udávaný nižší vek pri jeho vzniku, postihnutí mávajú viacpočetné primárne melanómy a veľmi často majú mnohopočetné dysplastické névy (3).

Klinický obraz

Pre melanóm je charakteristická jeho mimoriadna morfológická mnohotvárnosť.

V 80 % upozorní na diagnózu údaj „meniaceho sa pigmentového ložiska“ – zmena zafarbenia, zmena veľkosti (priemer, výška), zneostrenie ohraničenia pigmentovej lézie, asymetria, náchylnosť ku krvácaniu, svrbenie, vytvorenie rany na povrchu. Melanóm vo väčšine prípadov býva na prvý pohľad iný ako okolité névy. Dôležitý je anamnestický údaj o trvalej postupnej zmene v pigmentovom ložisku.

Klinická diagnostika sa opiera aj o ABCDEF kritériá, ktoré v mnohých prípadoch pomôžu pomôcť diagnostikovať vyvíjajúci sa melanóm (tabuľka 1).

Obrázok 1. Povrchovo sa šíriaci melanóm SSM



Obrázok 2. Povrchovo sa šíriaci melanóm s nodulárnou komponentou



Diagnostika melanómu v typických klinických obrazoch nerobí problémy. V atypických lokalitách alebo v prípade amelanotického melanómu často dochádza k diagnostickým omylom.

Podľa klinického vzhľadu a biologického správania delíme melanómy na:

Povrchovo sa šíriaci melanóm SSM: je to najčastejšia forma melanómu. Vyskytuje sa v 70 % prípadov. Býva lokalizovaný najčastejšie na trupe a predkoleniach. V 1/3 vzniká z dysplastických névov. Vyskytuje sa ako nepravidelne oválne až polycyklické ložisko s typickou farebnou pestrosťou (hnedá, sivá, belavá, ružová). Zo začiatku prevažuje horizontálny rast nádoru (*MM in situ*), s progresiou dochádza k vertikálnemu rastu a tvorbe sekundárnej nodularity, ktorá signalizuje rast nádoru do hĺbky a tým aj horšiu prognózu ochorenia (obrázok 1 a 2). Pre superficiálny melanóm je typická ložiskovitá spontánna regresia, ktorá sa prejavuje zmenou farby v ložisku.

Nodulárny melanóm NM: predstavuje 15 – 30 % prípadov. Vzniká väčšinou primárne na normálnej koži. Býva lokalizovaný najčastejšie na trupe, hlave, krku a predkoleniach. Je typický rýchlym rastom (týždne, mesiace). Lézie sú často symetrické a vytvárajú tmavohnedé až čierne vyvýšenia alebo prominujúce uzly s náchylnosťou na ulcerácie a krvácanie po minimálnom poranení. Nádor je charakteristický rýchlym vertikálnym rastom, preto patrí medzi vysokorizikové lézie. Päť percent nodulárnych melanómov bývajú amelanotické. Nepigmentované typy vytvárajú uzly farby kože pripomínajúce granulčné tkanivo alebo polypoidné útvary. Ich diagnostika býva často problematická. Pri rých-

Obrázok 3. Nodulárny melanóm NM**Obrázok 4.** Lentigo maligna melanoma LMM**Obrázok 5.** Akrálny lentiginózný melanóm ALM

lom raste podozrivých útvarov je vždy nutné ich radikálne chirurgické riešenie a histologické vyšetrenie. Klinická a dermatoskopická diagnostika nodulárnych melanómov môže spôsobovať problémy, pretože tento typ melanómu nemá ABCD kritériá (obrázok 3).

Rýchlo rastúci melanóm: vyskytuje sa častejšie u mužov starších ako 50 rokov, u pacientov s menším počtom névov a pieh. Osobitná pozornosť by sa mala venovať podpore informovanosti o charakteristických klinických prejavoch rýchlo rastúcich melanómov: symetria, rýchla elevácia ložiska, rovnomerné sfarbenie, často „amelanosis“ (obrázok 6 a 7).

Amelanotický a bezpríznakový melanóm môže predstavovať vážny diagnostický problém, hoci podozrenie naň môže vzbudiť prítomnosť polyvaskulárny vzhľad alebo, naopak, ak lézie nevykazujú typické melanotické alebo nemeelanotické dermatoskopické charakteristiky. Tieto typy melanómov sú diagnostikované neskoro

Obrázok 6 a 7. Rýchlo rastúci melanóm NM (zdroj: MUDr. D. Borecká)

a často sa omylom považujú za benígne kožné tumory a volí sa pri nich nezriedka neprávny terapeutický postup. Rýchly rast je spojený s vysokou hrúbkou nádoru, vysokou mitotickou aktivitou, ulceráciou, často s pozitívnou SNB a skorým relapsom ochorenia (6, 8).

Lentigo maligna melanoma LMM: Predstavuje približne 5 – 15 % prípadov. Býva lokalizovaný najčastejšie na hlave, šiji a na slnku vystavených častiach končatín. Rastie pomaly: (5 – 20 rokov) a vzniká z lentigo maligna, ktorý sa vyskytuje väčšinou u starých ľudí na slnkom exponovaných častiach kože. Maligna konverzia je charakterizovaná vznikom tmavohnedých až čiernych nepravidelných pigmentácií alebo vývojom modročiernych uzlov (obrázok 4).

Akrálny lentiginózný melanóm ALM: Predstavuje asi 2 – 8 % prípadov, (35 – 65 % u černochoch a Aziatov). Býva lokalizovaný na dlaniach, plantách a v nechtovej lôžku. Často sa neskoro diagnostikuje, preto pri nehojajúcich defektoch a zmenách na ploskách, prstoch a periunguálnych lokalitách treba myslieť na možnú formu akrálneho melanómu (obrázok 5).

Okrem najčastejších foriem sa melanóm môže vyskytovať kdekoľvek na koži, na slizniciach, v dúhovke oka, mäkkých obaloch mozgu, v srdci, v urogenitálnom trakte, v LU (melanoma e loco ignoto). Existujú aj viaceré vzácnejšie typy melanómu, ale tieto sú diagnostikované prevažne až na základe histopatologického vyšetrenia (9).

Diferenciálna diagnostika

Existuje veľký počet kožných prejavov, pri ktorých na základe ich tvaru, farby a konzistencie musíme myslieť na malígny melanóm. Najčastejšie sú pigmentovaný névocelulárny névus, modrý névus, lentigo maligna, vretenobunkový névus (Spitz, Reedov), seboroická keratóza, bazalióm s pigmentom, keratoakantóm, pyogénny granulóm, trombotizovaný hemanგიóm, pigmentovaný histiocytóm, Kaposiho sarkóm, pod nechtom – subungválny hematóm, v okolí členkov na stupaji, napr. ulcus arteriálneho alebo venózneho pôvodu a i.

Veľkú pozornosť treba venovať tzv. pseudomelanómom – névocelulárnym névom, kde klinické a histopatologické odlišenie od malígneho melanómu je veľmi náročné. Patria sem dysplastické névy, Reedové névy, névy akrálne, genitálne, rekurentné, hlboko penetrujúce névy a névy po ožiarení UVA, prípadne PUVA terapiou (9, 10).

Diagnostika malígneho melanómu

Dôležitá je dôsledná anamnéza so zameraním sa na informácie v súvislosti s trvaním zmenami farby a veľkosťou nádoru, výskytom krvácania, mokvania a svrbenia. Dôležité sú aj anamnestické údaje o výskyte melanómu u prvostupňových príbuzných, o opalovaní, pobyte v soláriu a prípadne o zákroku v postihnutej lokalite – chirurgický zákrok, liečba laserom, kryoterapia.

Pacienta vyšetrujeme v dobre osvetlenej miestnosti, kedy prehladame celý kožný povrch vrátane kapilícia, dlaní, stupaj, nechtov a viditeľných slizníc. Palpačne vyšetrujeme spádové lymfatické uzliny (11).

Dermatoskopia je neinvazívna metóda používaná na podporu klasickej klinickej diagnostiky a neoddeliteľnou súčasťou dermatoonkologického vyšetrenia. Pri vlastnom dermatoskopickom vyšetrení pomocou ručného dermatoskopu s 10-násobným zväčšením sa sledujú farebné a štruktúrne zmeny, ich prítomnosť alebo absencia, počet, rozloženie, symetria v rámci vyšetřovaného prejavu, existencia špecifických znakov pre určité diagnózy, v korelácii s histopatologickou podstatou prejavu (12). Poskytuje vyššiu senzitivitu pri detekcii malígneho melanómu oproti vyšetřeniu voľným okom. Presnosť tejto vyšetřovacej metódy je priamo závislá od zaškolenia a praxe vyšetřujúceho lekára. Dermatoskopia umožňuje vizualizáciu horizontálnej roviny lézie po úroveň papilárnej dermy, a tým zviditeľniť také morfológické črty, ktoré sú neviditeľné voľným okom (pigmentová sieť, cievne štruktúry). Problematická je diagnostika štruktúr uložených v derme, výrazne

Obrázok 8. Melanoma in situ**Obrázok 11.** Nodulárny melanóm Breslow 5 mm

pigmentovaných lézií a taktiež amelanotických melanómov. U pacientov s mnohopočetnými dysplastickými névami pomáha rozhodnúť, ktorý z nich sa má odstrániť a ktorý nie (13, 14, 15).

Dermatoskopický obraz malígneho melanómu

Povrchovo sa šíriaci melanóm (SSM) – v predí je zvyčajne pigmentová sieť, ktorá je zväčša nepravidelná, náhle ukončená na periférii, prípadne pozorujeme jej variácie – rozvetvené prúžky a pseudopódie. Pozorujeme veľa farebných odtieňov, nehomogénnu pigmentáciu, asymetriu v tvare, farbe a v štruktúre. Rozmiestnenie hnedých globúl a čiernych bodiek je nerovnomerné. Regresia melanómu sa prejavuje histopatologicky fibrózou a melanózou (nakopie melanofágov fagocitujúcich melanín uvoľnený zo zanikajúcich melanocytov). Fibróza je v dermatoskope – bezštruktúrna oblasť bielej farby alebo ružovobiela pri angiogenéze. Pri prevahe melanózy pozorujeme sivomodrý závoj alebo pokorenie (obrázok 8, 9, 10). Nodulárna časť povrchovo sa šíriaceho melanómu má dermatoskopické vlastnosti nodulárneho melanómu (12, 13, 14).

Nodulárny melanóm – nie je dermatoskopicky až taký charakteristický ako povrchovo sa šíriaci melanóm. V dermatoskopickom obraze môžu byť prítomné známky epidermálneho postihnutia ako pri SSM (sieť, globule, bodky, rozvetvené prúžky), často však len v diskretnej intenzite pri báze nodulárnej lézie. Väčšiu časť melanómu tvorí intradermálna zložka, ktorá sa prejavuje bezštruktúrnymi oblasťami červenej (pri masívnom postihnutí epidermy), sivomodrej a modrej farby (pri veľkom množstve melanínu

Obrázok 9. Povrchovo sa šíriaci melanóm SSM Breslow 0,1 mm**Obrázok 12.** Nodulárny exulcerovaný melanóm Breslow 2,4 mm

v kóriu), prípadne ružovej, belavej alebo farby kože (amelanotický melanóm). Prítomné sú mliečno-červené globule. Kľúčom k diagnóze môžu byť nepravidelne rozložené bodkovité, lineárne nepravidelné cievy (obrázok 11, 12).

Klinicky pri nodulárnom melanóme chýbajú klasické ABCD kritériá a často ho ťažko odlíšiť od nezhubných nádorov ako napr. cievne tumory, dermálne a blue névy, dermatofibrómy a seboroidné keratózy.

Argenziano et al. (16, 17) opísali nový charakteristický znak pri nodulárnom melanóme – a to prítomnosť modrej a čiernej farby vnútri tumoru. Je to kombinácia pigmentu lokalizovaného v dermis (blue) a epidermis (black). Tento znak v kombinácii so štandardnými kritériami pre melanóm zvyšuje zachytosť malígneho melanómu.

Akrolentiginózný melanóm – pigmentácia je uložená na crista superficialis, nie v sulcus superficialis – obraz paralelných hnedých prúžkov. Pozorujeme aj globule, nepravidelne uložené bodky hnedej a čiernej farby, sivomodrý a modrobiely závoj, v pokročilom štádiu ulceráciu (obrázok 13).

Lentigo maligna – pigmentová pseudosieť je spočiatku len mierne nepravidelná. Postupne pri vývoji smerom k lentigo maligna melanoma dochádza k jej deformáciám, vytvorenie kosoštvorcových až romboidálnych útvarov a pribúdanie sivomodrých bodiek. Vytvorenie čiernych bezštruktúrných oblastí a sivomodrého závoja.

Pre včasný záchyt melanómu je dôležité kombinovať dermatoskopické vyšetrenie s klinickým a aj s follow-up daného pigmentového prejavu (16).

Obrázok 10. Povrchovo sa šíriaci melanóm SSM Breslow 0,8 mm**Obrázok 13.** MM in situ na stupaji (zdroj: MUDr. Z. Murárová)

Užitočné pravidlá pri diagnostike malígneho melanómu

Klinicky, prípadne dermatoskopicky vyšetrit všetky pigmentové prejavy na celom kožnom povrchu pacienta – tým sa diagnostikujú aj klinicky nenápadné melanómy – včasné melanómy, ktoré by mohli uniknúť pri vyšetrení voľným okom. K rizikovým skupinám patria ľudia nad 60 rokov, pacienti už s prekonanou kožnou malignitou, pozitívna rodinná anamnéza malígneho melanómu – u prvoliniových príbuzných, bledá pokožka, pacienti s mnohopočetnými pigmentovými névami – viac ako 50, pacienti nad 50 rokov, u ktorých je chronické solárne poškodenie kože. Dermatoskopický nález by mal byť vždy interpretovaný s klinickým vyšetrením, medzi nimi by mala existovať súhra. V prípade, ak je klinický obraz podozrivý (nodulárny melanóm), lézia by mala byť exstirpovaná, aj keď nevykazuje dermatoskopické črty charakteristické pre melanóm (17).

Digitálna dermatoskopia umožňuje skvalitnenie diferenciálnej diagnostiky kožných prejavov. Metódy hodnotenia sú ako pri klasickej dermatoskopii, digitálny variant však umožňuje meniť zväčšovaciu schopnosť prístroja v priebehu vyšetrenia a najväčšou výhodou digitálnej dermatoskopie je možnosť ukladania vybraných výsledkov vyšetrení v databáze počítača spolu s doplňujúcimi informáciami a sledovanie dermatoskopického nálezu vo vhodne zvolených časových intervaloch. Digitálna dermatoskopia pomáha zvýšiť záchyt včasných foriem malígneho melanómu a výrazne redukuje počet zbytočných chirurgických excízií a kozmeticky rušivých jaziev. Bežný interval sledovania je

Tabuľka 2. TNM staging (podľa AJCC, 2009)

Hodnotenie primárneho tumoru	
- T klasifikácia:	
-	hrúbka nádoru v mm, ktorá zostáva najvýznamnejším prognostickým faktorom
-	prítomnosť ulcerácie
-	mitotická aktivita (počet mitóz na mm ²)
-	pre T1 melanómy mitotická aktivita nahrádza úroveň Clarkovej invázie ako primárne kritérium na definovanie podkategórie T1b
Hodnotenie uzlinového postihnutia	
- N klasifikácia:	
-	počet LU je významnejší prognostický faktor ako veľkosť paketu LU, pri väčšom postihnutí LU je čas prežitia kratší
-	mikroskopické alebo makroskopické metastázy
Hodnotenie vzdialených metastáz	
- M klasifikácia:	
-	prognóza ochorenia pri metastázujúcom MM je horšia pri viscerálnych metastázach a sérovej elevácii LDH

6 – 12 mesiacov, pri rizikových a atypických prejavoch tri mesiace (14, 18, 19).

Prebioptická diagnostika melanómu je stanovovaná v niektorých špecializovaných pracoviskách aj pomocou sonografie kože, konfokálnej mikroskopie, optickej koherentnej tomografie a magnetickej rezonancie.

Histopatologické vyšetrenie

Histopatologické vyšetrenie je zlatý štandard diagnostiky malígneho melanómu. Výsledok vyšetrenia musí obsahovať makropopis pigmentovej lézie – dĺžku, šírku, hrúbku (v mm alebo cm), symetriu či asymetriu, sfarbenie, topografiu (plochá, nodulárna, exulcerovaná, s krustou, zakrvácaná), lokalizáciu tumoru, typ chirurgického výkonu (excízia, reexcízia, biopsia...), vyjadrenie k otázke primárneho či sekundárneho typu (rekurencia/metastáza).

V mikropopise musí byť uvedená definitívna diagnóza a klinicko-patologický typ, rastová fáza (vertikálna/horizontálna), hrúbka tumoru v mm (podľa Breslawa), prítomnosť či neprítomnosť ulcerácie, počet mitóz na mm², prítomnosť mikrosatelitov, laterálne a spodný okraj excízie, stupeň peri/intratumorálnej lymfocytovej reakcie (TIL), prítomnosť vaskulárnej/endolymfatickej/perineurálnej invázie, regresie, neurotropizmu, prípadne dezmozplázie. Súčasťou vyšetrenia je aj určenie TNM klasifikácie a základné imunohistochemické vyšetrenie (Melan A, HMB45, S-100, VIM a Ki67) (9, 20).

Liečba

Včasná chirurgická exstirpácia primárneho tumoru s dostatočným bezpečnostným lemom s exstirpáciou aj priliehajúceho podkožného tkaniva je zatiaľ jediná kuratívna liečba tohto nádoro-

Tabuľka 3. Staging melanómu podľa TNM (AJCC, 2009)

Štádium	T	N	M
0	Tis	N 0	M0
I A	T 1a	N 0	M0
I B	T 1b	N 0	M0
	T 2a	N 0	M0
II A	T 2b	N 0	M0
	T 3a	N 0	M0
II B	T 3b	N 0	M0
	T 4a	N 0	M0
II C	T 4b	N 0	M0
III A	T 1a-4a	N 1a, 2a	M0
III B	T 1a-4a	N 1b, 2b, 2c	M0
	T 1b-4b	N 1a, 2a, 2c	M0
III C	PT 1b-4b	N 1b, 2b, 2c	M0
	akékoľvek T	N3	M0
IV	akékoľvek T	akékoľvek N	akékoľvek M

vého ochorenia. Šírka excízie závisí od hrúbky nádoru. Riziko lokálnej recidívy stúpa s hrúbkou primárnej lézie. Pred každým chirurgickým riešením je nevyhnutné vyšetrenie u dermatológa, ktorý po odbornom klinickom a dermatoskopickom vyšetrení nádoru rozhodne o ďalšom postupe. Šírka excízie závisí od hrúbky nádoru. Melanoma *in situ* exstirpujeme s 5 mm lemom, melanómy do 2 mm s 10 mm lemom a melanómy nad 2 mm s 20 mm lemom. Operačné riešenie melanómov sa vykonáva v špecializovaných pracoviskách. Pri rizikových typoch melanómov (Breslow od 1 mm, ev. 0,75 – 1 mm, ak je prítomná ulcerácia, je vyšší počet mitóz a ide o pacienta mladšieho ako 40 rokov) sa súčasne odstraňuje aj sentinelová lymfatická uzlina. V prípade, že sa nájde v tejto uzline prítomnosť metastatických buniek, je potrebné odstrániť všetky uzliny v danej spádovej oblasti. Po chirurgickom odstránení melanómu a po presnom histologickom vyšetrení sa stanoví TNM staging a ďalší postup liečby. Ak sa kompletným vyšetrením (pomocou sonografie, CT alebo PET/CT) nezistí metastatické rozšírenie ochorenia, veľa pacientov zostáva len v dispenzarizácii u svojho onkológa/onkodermatológa, plán kontrol je určený štádiom ochorenia. V prípade dokázania metastáz sa volí adekvátna liečba chirurgická, rádioterapia, CHT či biologická liečba. Postup liečby u takýchto pacientov je vedený cestou špecializovaných melanómových komisií (9, 20, 21).

Prognóza a staging

Základné prognostické faktory melanómu

Najsilnejšie prediktory prežitia sú: hrúbka nádoru (najvýznamnejší prognostický faktor), prítomnosť ulcerácie a mitotická aktivita (kore-

luje nepriamo úmerne s prežívaním, ak sa počet mitóz/mm² zvyšuje, prežívanie pri melanóme klesá), anatomický stupeň invazivity rastu, známky regresie, vaskulárna a perineurálna invázia, imunitná odpoveď, dezmozplázia, Ki67 (tabuľka 2, 3).

Sledovanie malígneho melanómu

Neexistujú jednotné odporúčania na sledovanie pacientov po operácii melanómu v čase kompletnej remisie ochorenia. Všeobecne sa odporúča – čím je rizikovejší primárny nádor, tým realizujeme častejšie a detailnejšie kontroly, najmä v prvých rokoch po operácii.

Dôležité je sledovanie pacienta počas prvých 5 rokov po exstirpácii primárneho tumoru vzhľadom na vysoké riziko vzniku metastáz. Výskyt neskorých metastáz sa však pozoruje aj viac ako po 10 rokoch. Intervaly a rozsah kontrolných vyšetrení závisia od charakteristiky primárneho nádoru. Pacienti, ktorí už mali melanóm, majú vyššie riziko výskytu duplexných kožných nádorov, najmä MM (10 %).

Cieľom kontrolných vyšetrení je:

- včas identifikovať recidívu nádoru, prípadne progresiu ochorenia,
- diagnostikovať ďalšie melanómy a nemelanómové kožné nádory vo včasnom štádiu
- psychosociálna podpora pacienta a prvostupňových príbuzných a edukovať ich o prevencii vzniku melanómu (ochrana pred UV žiarením) a o dôležitosti celoživotného samovyšetovania kože s cieľom včas zachytiť melanóm. Dôležité je aj pravidelné palpačné vyšetovanie periférnych lymfatických uzlín. Včasný záchyt potenciálne kurabilnej rekurencie môže mať v určitých individuálnych prípadoch prognostický význam.
- v prípade nutnosti odporúčať pacienta na adjuvantnú terapiu (20, 21, 22).

Melanoma *in situ* – odporúča sa kontrolné klinické vyšetrenie raz ročne spolu s laboratornými vyšetreniami (aj S100 proteín), RTG hrudníka a USG brucha počas 3 – 5 rokov.

Melanóm s nízkym rizikom (IA) – pacienta sledujeme minimálne 5 rokov. Prvé dva roky realizujeme klinické vyšetrenie každé tri mesiace, laboratórne vyšetrenia 2-krát ročne a zobrazovacie vyšetrenia raz ročne. Po dvoch rokoch od operácie sledujeme klinicky pacienta raz za 6 mesiacov, laboratórne – raz za rok. RTG hrudníka a USG brucha ročne.

Melanóm s intermediárnym rizikom (IB-IIA) – pacientov sledujeme minimálne počas 10 rokov. Klinické a laboratórne vyšetrenia realizujeme každé tri mesiace, RTG hrudníka a USG

vyšetrenie brucha a malej panvy raz za 6 – 12 mesiacov počas troch rokov sledovania. Počas nasledujúcich dvoch rokov – klinické a laboratorné vyšetrenia polročne, RTG a USG – ročne. Ďalších 5 rokov sledujeme pacienta raz ročne – klinicky, laboratorne, USG brucha, malej panvy a RTG hrudníka.

Melanóm s vysokým a veľmi vysokým rizikom (IIB, IIC, III) – čas sledovania je minimálne 10 rokov. Pacienta vyšetrujeme klinicky a laboratorne každé tri mesiace, CT vyšetrenie hrudníka a brucha, prípadne RTG hrudníka a USG vyšetrenie brucha a malej panvy indikujeme raz za 6 mesiacov počas troch rokov sledovania. Počas nasledujúcich dvoch rokov – klinické a laboratorné vyšetrenia polročne, CT, RTG a USG – ročne. Ďalších 5 rokov sledujeme pacienta raz ročne – klinicky, laboratorne a RTG hrudníka, USG brucha a malej panvy, prípadne regionálnych lymfatických uzlín.

V prípade podozrenia na vznik recidívy MM v priebehu sledovania realizujeme ďalšie vyšetrenia podľa aktuálneho klinického obrazu (USG spádovej lymfatickej oblasti, scintigrafia skeletu, CT vyšetrenia vrátane mozgu, PET/CT, onkocytologické vyšetrenie – punkcia LU) (9).

Záver

Melanóm sa väčšinou vyskytuje na koži na miestach, kde je ho možné zachytiť v začiatkovej fáze nádorového rastu, keď ide o úplne vyliečiteľné ochorenie. Jedna štvrtina pacientov však prichádza na prvé vyšetrenia s prognosticky nepriaznivými typmi melanómov. Pri klinickej

diagnostike melanómu sú dôležité intuícia a skúsené oko dermatológa v rozpoznávaní všetkých črt, ktoré odlišujú v podozrivom ložisku zmeny benígne či maligne. Kvalitná diagnostika je základ dobrej prognózy ochorenia a stanovenia správnej stratégie liečby.

Literatúra

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. American Cancer Society. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>. Accessed: April 30, 2015.
2. Erdei E, Salina M Torres S. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(11):1811–1823.
3. Krajsová I. *Melanom*. Praha: Czech Republic, Maxdorf, 2006. 332 s.
4. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2014;383(9919):816e27.
5. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schu J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008 – are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer.* 2013;132(2):385–400.
6. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *European Journal of Cancer.* 2012;48:2375–2390.
7. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, et al. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. *Review Environmental Health.* 2012;11(Suppl 1):12.
8. Liu W, Dowling JP, Murray WK, et al. Rate of Growth in Melanomas Characteristics and Associations of Rapidly Growing Melanomas. *Arch Dermatol.* 2006;142(12):1551–1558.
9. Benca J, Havránková M, Hlavatá Z, et al. Manažment pacienta s maligným melanómom. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. *51 metodický list racionálnej farmakoterapie.* 2012;3-4:1–8.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H. *Dermatológia a venerológia*. Martin: Osveta, 2001. 1475 s.
11. Bobrovská M, Mináriková E, Plank L. Diagnostika maligného melanómu. *Onkológia (Bratisl.).* 2009;4(3):144–148.
12. Drlík L, Pařavová V, Pock L. Dermatoskopie. *Dermat. Praxi.* 2014;8(3):102–107.
13. Pock L, Zloský P. *Dermatoskopický atlas*. Praha: Phlebomedica s.r.o. Praha, 1995. 144 s.
14. Pock L, Fikrlé T, Drlík L, et al. *Dermatoskopický atlas*. Praha: Phlebomedica s.r.o., Praha, 2008. 149 s.
15. Westerhoff K, Maccarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol.* 2008;143:1016–1020.
16. Lallas A, Apalla Z, Chaidemenos G. New trends in dermatology to minimize the risk of missing melanoma. *Journal of Skin Cancer.* 2012, Article ID 820474.
17. Lallas A, Zaloudek I, Apalla Z, et al. Management rules to detect melanoma. *Dermatology.* 2013;226(1):52–60.
18. Perrinaud A, Gaide O, French LE, et al. Can automated dermatology image analysis instruments provide added benefit for the dermatologist? *Br J Dermatol.* 2007;157(5):926–933.
19. Day GR, Barbour R. Automated melanoma diagnosis: where are we at? *Skin Research and Technolog.* 2000;6:1–5.
20. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus – based interdisciplinary guideline – Update 2016. *European Journal of Cancer.* 2016;63:201–217.
21. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(Suppl):126–132.
22. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, et al. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2013;6(9):18–26.

MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Dermatologická ambulancia,
Poliklinika NOÚ
Klenová 1, Bratislava
zuzana.murarova@nou.sk

