

## MALIGNÍ MELANOM

<sup>1</sup>Mjr. MUDr. Robert ČÁP, Ph.D., <sup>1</sup>mjr. MUDr. Daniel DOBEŠ, Ph.D., <sup>1</sup>pplk. MUDr. František HOŠEK, <sup>2</sup>MUDr. Petr HYŽA

<sup>1</sup>Univerzita obrany, katedra válečné chirurgie Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

<sup>2</sup>Klinika plastické a estetické chirurgie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

### Souhrn

*Autoři předkládají přehledný článek o maligním melanomu, strategii jeho léčby. Maligní melanom je zhoubný nádor vycházející z melanocytů. Jeho incidence v posledních 30 letech má trvale vzestupný trend. Příčina vzniku melanomu není přesně známa, ale mezi hlavní etiologické faktory se počítá sluneční záření.*

*Dělení na klinická stadia onemocnění je založeno na histologickém zhodnocení podle Breslowa (1970) a Clarka (1969). Podle Breslowovy klasifikace byla stanovena kritéria mortality. Ta je založena na hodnocení hloubky invaze měřené v milimetrech. Pro rozpoznání maligního melanomu byl vytvořen pomocný akronym ABCDE (Asymetry, Border, Color, Diameter, Enlargement).*

*Základ terapie tvoří chirurgická excize, dále podle klinického stadia následuje imunoterapie, popřípadě chemoterapie, chemoimunoterapie a radioterapie. Prognostické faktory zahrnují mnoho parametrů, z nichž nejvýznamnější jsou tloušťka nádoru, stav sentinelové uzliny, ulcerace nádoru a hloubka invaze. Prevence je založena na ochraně proti slunečnímu záření a používání ochranných krémů s vysokým ochranným faktorem. Dále je to včasné chirurgické odstranění měnicích se névů.*

**Klíčová slova:** Maligní melanom; Sentinelová uzlina.

## Malignant Melanoma

### Summary

*The authors present a well arranged article concerning malignant melanoma and the strategy of its treatment. Malignant melanoma is a malignant tumour which is created from melanocytes. Its incidence has a permanently increasing trend in the last 30 years. The cause of melanoma origin is not exactly known. But the sun is considered one of the main aetiological factors.*

*The clinical stages of this disease are classified based on histological evaluation according to Breslow (1970) and Clark (1969). Mortality criteria were determined according to Breslow's classification. This classification is based on evaluating the invasion depth which is measured in millimetres. An auxiliary ABCDE (Asymetry, Border, Color, Diameter, Enlargement) acronym was created for a good recognition of malignant melanoma.*

*The most important part of the therapy is a surgical excision. Then depending on the clinical stage immunotherapy or chemotherapy, chemoimmunotherapy and radiotherapy follow. The prognostic factors include many parameters out of which tumour thickness, sentinel lymph node condition, tumour ulceration and invasion depth are the most important. Prevention is based on the protection against sunshine and on the use of creams with a high protective factor. Changing naevi should also be removed surgically as soon as possible.*

**Key words:** Malignant melanoma; Sentinel lymph node.

### Úvod

Maligní melanom (dále melanom) je zhoubný nádor vycházející z některých buněk schopných tvořit melanin, tzv. melanocytů, buněk neuroektodermového původu. Nádor není častý, ovšem jeho agresivní chování jej řadí mezi nejzávažnější zhoubné nádory. Vyskytuje se na kůži trupu, končetin, na dlaních a ploskách nohou, pod nehtovými ploténkami. Je možné se s ním setkat také v jiných lokalizacích, jako např. na sliznicích dutiny ústní, nosní, vedlejších

nosních dutinách, na sliznici v oblasti anu a genitálu. Primárně může vznikat rovněž v oku a v játrech. Dvě třetiny úmrtí na kožní nádory jsou připisovány původu melanomu (6, 7).

### Incidence

V posledních 30 letech má trvale vzestupný trend (2). Před 30 lety ve Spojených státech byla jeho incidence 4/100 000 obyvatel, během 10 let je

pozorován nárůst o 100 %. Ve Velké Británii je incidence 10/100 000 obyvatel (3). V České republice v roce 1975 byla incidence melanomu 4/100 000 obyvatel, v roce 1998 již byla 12/100 000 obyvatel (6). Postihuje převážně bílou rasu, u Asiatů a černochů je vzácný. Lze ho očekávat spíše u lidí se světlejší kůží. Ženy bývají postiženy častěji než muži, a to v poměru 1,5–2:1 (ženy:muži). Jeho výskyt se posunuje do mladších věkových kategorií, po 20. roce věku je již zcela běžný. Vrchol výskytu je mezi 35–55 lety věku. Velmi vzácný je v dětském věku. U žen je melanom nejčastěji lokalizován na dolních končetinách, u mužů na trupu, zejména na zádech (6).

### Etiologie

Příčina vzniku melanomu není přesně známa. Za hlavní etiologické faktory jsou považovány sluneční záření a kožní fototyp. Dalšími rizikovými faktory jsou dysplastické névy, přibližně u 2–5 % lze nalézt genetický podklad (7), dále RTG záření, imunosuprese, chronická iritace, chronické působení karcinogenů. Trauma névů je častým tématem diskusí, ale jeho význam je přeceňován (6).

### Klasifikace

#### 1. *Lentigo maligna, melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh*

Jedná se o jedinou pravou prekancerózu, nemetastázuje a má dlouhodobý růst (5–20 let). Postihuje hlavně lidi ve vyšším věku na hlavě, obličeji a krku. Projevuje se jako 2–6 cm velká světle hnědá makula. Asi u jedné třetiny pacientů malignizuje a vyžaduje excizi. Je radiosenzitivní.

#### 2. *Povrchově se šířící melanom – SSM*

Je nejčastější formou tvořící až 2/3 všech melanomů. Výskyt může být kdekoli na těle, nejčastěji na ženských bérkách a mužském trupu.

#### 3. *Nodulární melanom*

Výskytuje se v 10–15 % všech melanomů. Roste jako papula, často amelanotická či hnědě až černě zbarvená, zpravidla má přesné ohraničení.

#### 4. *Akrolentiginózní melanom*

Je nejméně častý u bělochů, nejčastější je u černochů. Postihuje kůži dlaní, chodidel nebo pod nehty.

Často se projevuje jako amelanotický uzел granulační tkáně.

### 5. *Neklasifikované melanomy:*

- A. Melanom v obrovském pigmentovém névu  
Je vzácnou formou. V pigmentovém névu se objeví nodularizace a ulcerace, což jsou známky malignizace. Je charakterizován špatnou prognózou.
- B. Amelanotický melanom  
Tento typ melanomu je vzácná varianta vyskytující se častěji u žen. Prognóza je špatná a je dána pozdní diagnózou.
- C. Melanom s neznámým primárním původem  
Prvním příznakem je přítomnost metastáz v uzlinách nebo jiných orgánech. Primární ložisko je často nenalezeno. Incidence je přibližně 3–4 %.
- D. Juvenilní melanom – Spitzův névus  
Jedná se o benigní kožní pigmentový tumor u dětí i dospělých. Léze je reprezentována složeným névem. Histologický obraz může být zaměněn za maligní melanom. Klinicky se projevuje tuhým růžovým, červeným, načervenalým či nachovým uzlem s hladkým, příležitostně šupinatým povrchem. Je tuhý na pohmat, často se vyskytuje na obličeji a je 1–2 cm velký. Většina juvenilních melanomů je hladkých, růžových, příležitostně černé a hnědé barvy s verukózním povrchem. Spitzův névus – jeho buňky mohou být umístěny v junkční zóně, intradermálně nebo v kombinaci obou. V buňkách jsou popisovány mitózy, ale neaplazie. Terapie je založena na prosté excizi s histologickým vyšetřením.

Dělení na klinická stadia onemocnění je založeno na histologickém zhodnocení podle Breslowa (1970) a Clarka (1969). Podle Breslowovy klasifikace byla stanovena kritéria mortality. Ta je založena na hodnocení hloubky invaze měřené v milimetrech.

Breslow (1970) – hloubka invaze v mm, pětileté přežití v procentech:

do 0,75 .....	98–100 %
0,76–1,5 .....	90–95 %
1,51–2,25 .....	80–85 %
2,26–3,0 .....	70–75 %
více než 3,0 .....	45 %

Clark (1969)

I: melanoma in situ (nepropouští bazální membránu)

- II: průnik přes bazální membránu do stratum papillare
- III: infiltrace stratum papillare
- IV: infiltrace stratum reticulare
- V : infiltrace podkoží

Klinická stadia podle TNM klasifikace:

- I A – T1, N0, M0 – lokalizovaný, menší než 0,75 mm, Clark II
- I B – T2, N0, M0 – lokalizovaný, 0,76–1,5 mm, Clark III
- II A – T3, N0, M0 – lokalizovaný, 1,5–4,0 mm, Clark IV
- II B – T4, N0, M0 – větší než 4,0 mm, Clark V
- III – T1, N1, M0 – lokální uzliny
- IV – T1-4, N2, M0, T1-4, N0-1, M1-2 více regionálních metastáz či vzdálená metastáza

### Klinický obraz

Čtyřicet až padesát procent melanomů vzniká z pigmentových névů. Více než polovina případů vzniká ve zdravé kůži. Začíná jako drobná, několik milimetrů velká pigmentová skvrna většinou hnědé barvy. Na rozdíl od běžných névů se zvětšuje, mění tvar a barvu a asi v 50 % případů se vyskytuje mírný pruritus.

Pro rozpoznání maligního melanomu byl vytvořen pomocný akronym ABCDE.

- A (asymetry) – nepravidelné okraje, asymetrie se s růstem melanomu zvyrazňuje,
- B (border) – okraje melanomu jsou rozmazané, neostře, tvoří se nepravidelné zářezy a výběžky,
- C (color) – barva je skvrnitá, odstíny hnědé až černé barvy,
- D (diameter) – alespon v jednom rozměru by měl být melanom větší než 5–6 mm,
- E (enlargement) – melanom se neustále zvětšuje, dynamika procesu ho odlišuje od ostatních névů.

Mezi další objektivní známky malignizace névu patří krvácení, zánětlivá reakce v okolí névu, v pozdních formách začíná mokrání a nodulární růst.

Generalizované formy se projevují symptomy v závislosti na lokalizaci metastatického poškození. Při nedostatečně široké excizi se mohou vytvořit lokální metastázy v jizvě nebo v jejím těsném okolí. Projevují se hnědými či amelanotickými tuhými uzlíky v kůži či podkoží. Jako první při metastázování melanomu se objeví metastázy v regionálních

spádových uzlinách. Dále může melanom metastázovat do různých orgánů, prakticky kamkoli (plíce, játra, kosti, mozek atd.) (7).

### Diagnóza

Diagnostický proces vedoucí ke stanovení typu nádoru a rozsahu nemoci by měl být prováděn v melanomových poradnách, kde je celý vyšetřovací proces zajištěn multidisciplinárním týmem za účasti dermatologa, onkologa, chirurga, radiologa, histopatologa a případně dalších odborníků.

### Terapie

Po stanovení klinické diagnózy melanomu je indikována vždy chirurgická excize. V posledních letech se snížila radikalita výkonů tak, že u zcela plošných melanomů se provádí excize s centimetrovým lemem zdravé tkáně, lehce vyklenutý nádor je excidován s dvoucentimetrovým lemem a u nodulárního plně vyvinutého pokročilého melanomu je doporučována šířka excize 3 cm zajišťovacího lemu (7, 9).

Thomas a spol. (9) ve své studii porovnávali hranici lemu při šíři excize 1 a 3 cm. Od roku 1993 sledovali 900 pacientů po excizi melanomu po dobu 5 let. Dvacet pět procent pacientů mělo melanom tloušťky více než 4 mm. Lokální nebo celkovou recidivu onemocnění popisuje signifikantně vyšší u skupiny s centimetrovým lemem oproti skupině s třicentimetrovým lemem. Pacienti v této studii neměli palpačně prokázané zvětšení regionálních uzlin a detekce sentinelové uzliny (první spádová uzlina od tumoru) prováděna nebyla.

Během posledních 10 let se začala provádět peroperační detekce sentinelové uzliny a její odstranění k histologickému vyšetření. Sentinelová uzlina je první lymfatická spádová uzlina od nádoru. Patnáct procent pacientů bez palpačně prokazatelné lymfadenopatie spádových uzlin má pozitivní nález mikrometastáz v sentinelové uzlině (5). Detekce sentinelové uzliny se provádí pomocí lymfoscintigrafie. Ta je založena na intradermální aplikaci radiofarmaka do okolí melanomu ze čtyř stran den před chirurgickým výkonem. Sentinelová uzlina je pak detekována pomocí gamma kamery (8). Peroperační zobrazení lymfatických cév je možné provést pomocí aplikace modrého barviva (Patent Blue-V) těsně před chirurgickou excizí do okolí nádoru (10).

Průkaz metastáz melanomu v sentinelové uzlině je indikací k provedení radikální lymfadenektomie spádových uzlin.

Podle stadia onemocnění se v průběhu léčby rozhoduje o dalším postupu (7). Léčba je chirurgická, systémová a radioterapie.

### **Stadium 0**

Jedná se o melanoma in situ, stačí prostá excize s pětimilimetrovým lemlem zdravé tkáně.

### **Stadium I**

Pro nádory stadia pT1 je tloušťka nádoru do 0,75 mm a dostatečným výkonem je chirurgická excize s centimetrovým lemlem do zdravé tkáně. U stadia pT2 je tloušťka nádoru do 1,5 mm a lem excize by se měl pohybovat okolo 2 cm. Hloubka excize by měla odpovídat šířce zdravého lemu. U nádorů tloušťky nad 1 mm by se mělo provádět vyšetření sentinelové uzliny a exenteraci spádové lymfatické oblasti provádět při jejím metastatickém postižení.

### **Stadium II**

Velikost bezpečnostního lemu excize kolem vlastního nádoru u pT3 (tloušťka nádoru je 1,5–4 mm) by se měla pohybovat včetně hloubky excize okolo 2 cm. Je doporučováno provádět vyšetření sentinelové uzliny a exenteraci příslušné lymfatické oblasti provádět pouze při metastatickém postižení sentinelové uzliny. Vzhledem k vysokému riziku diseminace onemocnění, zejména u stadia onemocnění pT3b s tloušťkou nádoru 3–4 mm, je možné zvážit pooperační adjuvantní podávání interferonu alfa po dobu 12 měsíců trvající aplikace podkožních injekcí.

### **Stadium III**

U melanomů pT4, kde tloušťka nádoru je nad 4 mm, je doporučována široká excize s bezpečnostním lemlem 3 cm do zdravé tkáně. Je doporučováno provádět vyšetření sentinelové uzliny a exenteraci příslušné lymfatické oblasti provádět pouze při metastatickém postižení sentinelové uzliny. Pooperační adjuvantní terapie interferonem alfa je indikována.

### **Stadium IV**

Melanom metastázující do mízních uzlin je léčen chirurgicky, a to vždy radikální exenterací postižené lymfatické oblasti. Nikdy se nemá provádět pouze exstirpace postižené uzliny, protože lokální

uzlinové recidivy se po takovém zákroku objevují téměř vždy a velmi časně. V případě kontraindikace chirurgického zákroku je možná aktinoterapie postižených uzlin. V případě izolovaných metastáz melanomu v játrech, slezině, plicích a mozku je možno provést chirurgický výkon.

Konvenční radioterapie přispívá k symptomatické kontrole při postižení skeletu a mozku.

Chemoterapie diseminovaného onemocnění je založena na použití dakarbazinu, bleomycinu cisplatinu nebo derivátů nitrosurey. Tato léčba je pouze paliativní, přináší přibližně 20 % léčebných odpovědí v délce trvání kolem 3–6 měsíců. Kombinovaná terapie nemá zásadní přednost před monoterapií dakarbazinem.

Použitím chemoimunoterapie (cisplatinu, vinblastinu, interleukin 2, interferon alfa) lze zvýšit počet léčebných odpovědí na 40–50 %, a také mírně prodloužit jejich trvání.

## **Léčba recidivy onemocnění**

Recidivující melanom patří mezi vysoce rezistentní na jakoukoli léčbu. Lokalizované recidivy se řeší chirurgicky, u diseminace se postupuje jak bylo zmíněno výše.

Při lokalizaci melanomu na dolních končetinách lze v některých případech indikovat izolovanou cytostatickou hypertermickou perfuzi končetiny (7).

## **Prognóza**

Prognostické faktory zahrnují mnoho parametrů, z nichž nejvýznamnější jsou tloušťka nádoru, stav sentinelové uzliny, ulcerace nádoru a hloubka invaze.

Tloušťka nádoru neboli hodnota Breslowa je základní parametr pro stanovení prognózy. Nádory s Breslowem pod 1 mm metastázují vzácně a desetileté přežití je 95–99 %. Pacienti s nádory s Breslowem nad 4 mm mají desetileté přežití 25–35 procent.

Pětileté přežití u pacientů s maligním melanomem léčených ve Spojených státech v letech 1992 až 1996 bylo 96 % u pacientů s lokální lézí, 60 % přežití u pacientů s regionálním metastatickým postižením a 14 % u pacientů se vzdálenými metastázami (2).

Druhým nejvýznamnějším prognostickým faktorem je stav sentinelové uzliny. Přítomnost mikrome-

tastáz výrazně zhoršuje prognózu (1). Lokalizace na zádech je méně příznivá než lokalizace na končetinách.

### Prevence

Primární prevence je založena na osvětě zaměřené na snížení expozice slunečnímu záření a k používání odpovídajících ochranných krémů.

Sekundární prevence je prováděna lékařem a je součástí běžné prohlídky. Je založena na aspekci kůže, a pokud pigmentové ložisko splňuje dva až tři z ABCDE parametrů, je nutné pacienta odeslat do poradny pro tmavé kožní tumory na kožní kliniku.

Terciální prevence je zaměřena na odhalování recidiv a je prováděna lékařem odpovědným za dispenzarizaci pacienta.

### Literatura

1. BALCH, CM. – SOONG, SJ. – GERSHENWALD, JE., et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.*, 2001, vol. 19, no. 16, p. 3622–3634.
2. Cancer facts & figures 2003. Atlanta: American Cancer Society, 2003. [http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF\\_2003PWSecured.pdf](http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF_2003PWSecured.pdf)
3. Funny moles and malignant melanoma – The Little Surgery. Stamford, UK. <http://web.ukoline.co.uk/ruth.livingstone/little/melanoma.htm>
4. HAIGH, PI., – DIFRONZO, LA., – MCCREADY, DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Surg.*, 2003, vol. 46, no. 6, p. 419–426.
5. KROWN SE., – CHAPMAN PB. Defining Adequate Surgery for Primary melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 8, p. 823–825.
6. McCARThY, JG. *Plastic surgery*. 1990.
7. PETRUŽELKA, L. *Maligní melanom. Doporučené postupy*. 2002. <http://www.cls.cz/dp>
8. QUEIROLO, P. – TAVEGGIA, P. – GIPPONI, M., et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients: the medical oncologist's perspective. *J. Surg. Oncol.*, 2004, vol. 85, no. 3, p. 162–165.
9. THOMAS, JM. – NEWTON-BISHOP, J. – A'HERN, R., et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 8, p. 823–825.
10. VIDAL-SICART, S. – PONS, F. – FUERTES, S., et al. Is the identification of in-transit sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients really necessary? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, vol. 31, no. 7, p. 945–949.

Korespondence: Mjr. MUDr. Robert Čáp, Ph.D.  
Univerzita obrany  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Katedra válečné chirurgie  
Třebešská 1575  
Hradec Králové  
e-mail: caprober@seznam.cz

Do redakce došlo 15. 5. 2004