



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie 3. LF UK

Katedra preventivního lékařství

MUDr. Daniela Kulichová

Rizikové faktory, možnosti prevence a časně
diagnostiky maligního melanomu

*Risk factors of malignant melanoma, its
possibilities of prevention and early diagnosis*

Disertační práce

Praha, březen 2014

Autor práce: MUDr. Daniela Kulichová

Druh studia: Doktorské studium

Studijní program: Biomedicína

Odborný školitel: Doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Oborová rada: Preventivní medicína

Ústav epidemiologie 3. LF UK

Termín obhajoby: 12. březen 2014

Prohlášení o samostatném zpracování disertační práce

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato disertační práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze, březen 2014

MUDr. Daniela Kulichová

Identifikační záznam

1 Obsah

2	Úvod	7
3	Přehled problematiky	9
3.1	Epidemiologie, etiopatogeneze a rizikové faktory maligního melanomu.....	9
3.1.1	Epidemiologie.....	10
3.1.2	Etiopatogeneze.....	13
3.1.3	Rizikové faktory	15
3.2	Klinický obraz, druhy maligního melanomu a histopatologie	19
3.2.1	Klinický obraz.....	19
3.2.2	Druhy maligního melanomu.....	20
3.2.3	Histopatologie	31
3.3	Diagnostika, diferenciální diagnóza a stádia onemocnění maligního melanomu.....	36
3.3.1	Diagnostika	36
3.3.2	Diferenciální diagnóza	40
3.3.3	Stádia onemocnění neboli staging	41
3.4	Terapie maligního melanomu	44
3.4.1	Chirurgická léčba primárního nádoru a spádových lymfatických uzlin	44
3.4.2	Dispenzarizace.....	45
3.4.3	Adjuvantní léčba.....	46
3.4.4	Léčba metastáz.....	48
3.4.5	Paliativní léčba a psychoonkologie.....	50
3.5	Možnosti prevence maligního melanomu	50
3.5.1	Primární prevence	51
3.5.2	Sekundární prevence.....	52
3.5.3	Terciární prevence.....	53
4	Vymezení cílů práce a stanovení hypotéz	54
5	Metoda a způsob realizace práce.....	55
5.1	Druh studie.....	55
5.2	Sběr dat a způsob realizace	55
5.3	Statistické zpracování.....	56
5.3.1	Respondenti	56

5.3.2	Sledované faktory a proměnné	56
5.3.3	Modely	59
5.3.4	Statistická analýza	59
6	Výsledky.....	61
6.1	Základní model	64
6.2	Biologický model	66
6.3	Model životního stylu.....	66
6.4	Model expozice	67
6.5	Souhrn výsledků	67
7	Diskuse	69
7.1	Limitace práce	69
7.2	Interpretace výsledků a recenze literatury	69
8	Závěr.....	75
9	Souhrn	76
9.1	Cíl práce.....	76
9.2	Metoda zpracování.....	76
9.3	Výsledky.....	77
9.4	Závěr.....	77
10	Summary	78
10.1	Background.....	78
10.2	Objectives.....	78
10.3	Methods	78
10.4	Results	79
10.5	Conclusions	79
11	Seznam použité literatury	80
12	Seznam příloh.....	86
13	Poděkování.....	87

2 Úvod

Hlavním důvodem výběru tématu této práce „Rizikové faktory, možnosti prevence a časné diagnostiky maligního melanomu“ s podnázvem „Ověření frekvence výskytu maligního melanomu, rozbor příčin jeho vzniku, možnosti prevence a časného zachytu tohoto onemocnění“ byla vysoce zajímavá a obsáhlá problematika faktorů způsobujících předčasné stárnutí kůže, její poškozování a vznik nádorových onemocnění. Dalším důležitým podnětem pro zpracování tohoto rozsáhlého tématu byla snaha o přispění nejen z hlediska veřejného zdravotnictví, ale také z histopatologického hlediska ke zvýšené informovanosti o rizikových, diagnostických a prognostických faktorech spojených s tímto novotvarem. Úsilí o zvýšení povědomí odborné i laické veřejnosti o rizikových faktorech spojených s nádory kůže a s rakovinovými onemocněními by mělo být součástí každodenní práce všech lékařů.

Kožní melanom je zhoubný nádor vycházející z melanocytů, kožních pigmentových buněk, které produkují melanin. Vznik maligního melanomu je multifaktoriální proces. Poškození DNA přítomné v melanomových buňkách může být zapříčiněno externími faktory nebo genetickou mutací, které se mohou objevit jak de novo, tak mohou být přenášeny z generace na generaci. Nejdůležitějším a nejznámějším environmentálním rizikovým faktorem je ultrafialové záření, a to jak přirozené, tak umělé v podobě např. solárií. Mezi další ovlivňující faktory patří kožní fototyp, etnický původ, počet névů, počet a stupeň spálení kůže sluncem, frekvence a délka slunění, geografické místo pobytu a úroveň znalosti rizikových faktorů maligního melanomu a jeho možná prevence. (American Cancer Society, 2012)

Maligní melanom je znám svou tendencí k rychlému růstu. (Kunte C. et al., 2011) Kavkazské obyvatelstvo světlé pleti žijící ve slunných oblastech Severní Ameriky, severní Evropy, Austrálie a Nového Zélandu je nejvíce postiženo.(Parkin D. et al., 2005) Populace s tmavší pletí, jako např. Afričané nebo Asiaty, jsou postiženi maligním melanomem méně často. V některých částech světa dokonce incidence melanomu anebo jeho stádium v době diagnózy mírně klesá. Tento fakt může být způsoben zlepšením informovanosti a zvýšením primárně i sekundárně preventivních opatření.(ÚZIS, 2009) Maligní melanom může je agresivní nádor a je-li diagnostikován pozdě, končí většinou fatálně. Na druhé straně, diagnostikuje-li se melanom včas, šance na přežití jsou velmi vysoké.

Sběr a analýza dat o jisté nemoci vede k lepšímu porozumění, a tudíž k lepším možnostem prevence daného onemocnění. Nijsten and Stern psali o roli epidemiologie v prevenci různých onemocnění a studovali, jak epidemiologický výzkum pomáhá zlepšit zdraví pacientů cestou soustředění se na měření výskytu nemoci a identifikaci asociovaných faktorů. Ve své práci prezentovali, jak epidemiologie vede k lepšímu porozumění kožních onemocnění a péči o pacienta, specificky v případě protimelanomové terapie.(Nijsten T., Stern R. S., 2012)

I když byla prokázána řada rizikových faktorů maligního melanomu, informovanost o kauzálním vztahu mezi expozicí ultrafialovému záření a touto nemocí zůstává v mnoha částech světa, nevyjímaje střední Evropu, překvapivě nízká. Cílem této studie je prozkoumat behaviorální a socio-demografické rizikové faktory maligního melanomu ve dvou sousedících zemích střední a západní Evropy: v České republice a v Německu.

3 Přehled problematiky

3.1 Epidemiologie, etiopatogeneze a rizikové faktory maligního melanomu

Maligní melanom patří do skupiny zhoubných nádorů kůže a sliznic. Je to zhoubný novotvar melanocytů, buněk, jež se vyskytují především v kůži, ale jsou přítomny například i v oku a ve střevě, a produkují tmavý pigment melanin, který je zodpovědný za zbarvení kůže. Nejčastěji bývá tedy postižena právě kůže, ale dalšími místy výskytu mohou být i oko, ucho, leptomeningy, GIT a sliznice úst nebo genitálu. Nebezpečí spojené s tímto onemocněním spočívá hlavně v jeho schopnosti vytvářet metastázy, a to jak „per continuitatem“, tak krevní nebo lymfatickou cestou. Metastazovaný melanom má ve velké většině letální průběh. Maligní melanom je tvořen melanocyty, u nichž došlo ke zhoubné transformaci. U normálních melanocytů je známo, že během embryogeneze přicestovaly do kůže, nevytvářejí tedy žádnou tkáň a nejsou mezi sebou propojeny mezibuněčnými spoji. Melanomové buňky si tuto biologickou vlastnost ponechaly. To by mohlo vést k vysvětlení tak vysokého rizika vzniku metastáz u tohoto novotvaru. Lidský organismus je schopen do určité míry imunitní odpovědi na maligní melanom. U přibližně 5% pacientů s metastazujícím melanomem je neznámý primární nádor. Předpokládá se, že příčinou těchto tzv. neznámých primárních nádorů je fenomén regrese nádoru jako výsledek imunitní reakce organismu. (Plewig G. et al., 2012)

3.1.1 Epidemiologie

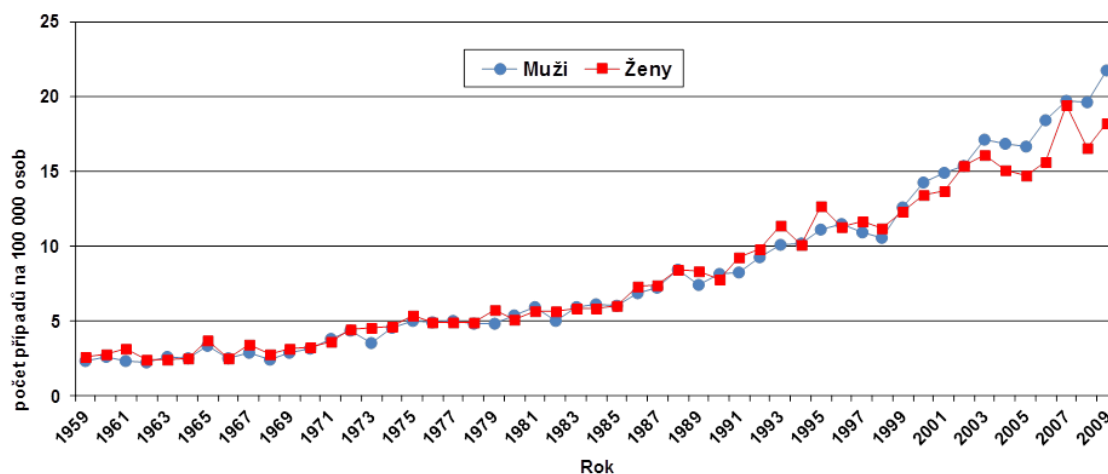
Na kůži, největším orgánu těla, je diagnostikováno nejvíce nádorů ze všech nádorových onemocnění celého těla. Mezi nádory kůže zaujímá maligní melanom přibližně pouhé 4%, avšak literatura uvádí, že je zodpovědný za 73 až 79% úmrtí na zhoubné novotvary kůže. (Melanoma Center, 2012, Swetter S., 2011) Maligní melanom tvoří pouhých 1-2% ze všech nádorů, nicméně je znám jako novotvar s nejrychleji stoupající incidencí na světě. (Kunte C. et al., 2011) Ve Spojených státech amerických se incidence maligního melanomu u bělošské populace za posledních dvacet let více než ztrojnásobila. U Hispánců je prevalence melanomu v USA šestkrát nižší, u Afroameričanů dvacetkrát nižší. Letalita u těchto dvou populací je však výrazně vyšší než u bílé populace žijící na území Spojených států amerických, a to z důvodu vyšší incidence akrolentiginózního melanomu diagnostikovaného v pokročilejším stádiu. (Swetter S., 2011)

Jak již bylo zmíněno, obzvláště postižená maligním melanomem je kavkazská rasa obývající slunné oblasti Severní Ameriky, severní Evropy, Austrálie a Nového Zélandu. (Parkin D. et al., 2005) Incidence maligního melanomu byla v letech 2004 až 2008 ve světové populaci 20,8 na 100,000 obyvatel (National Cancer Institute, 2012), ve střední Evropě 10 - 12 na 100,000 obyvatel, v Austrálii 50 - 60 na 100,000 obyvatel (Kunte C. et al., 2011) a v České republice 10,9 na 100 000 obyvatel světového standardu. Úmrtnost na maligní melanom v roce 2008 byla v ČR 2,1 na 1000 obyvatel v přepočtu na světový standard. (ÚZIS, 2009) Vývoj incidence a mortality na maligní melanom v České republice v minulých letech je graficky znázorněn v grafu 1 a 2. Zde je možno vyzorovat stoupající incidenci maligního melanomu z 2,3 případů na

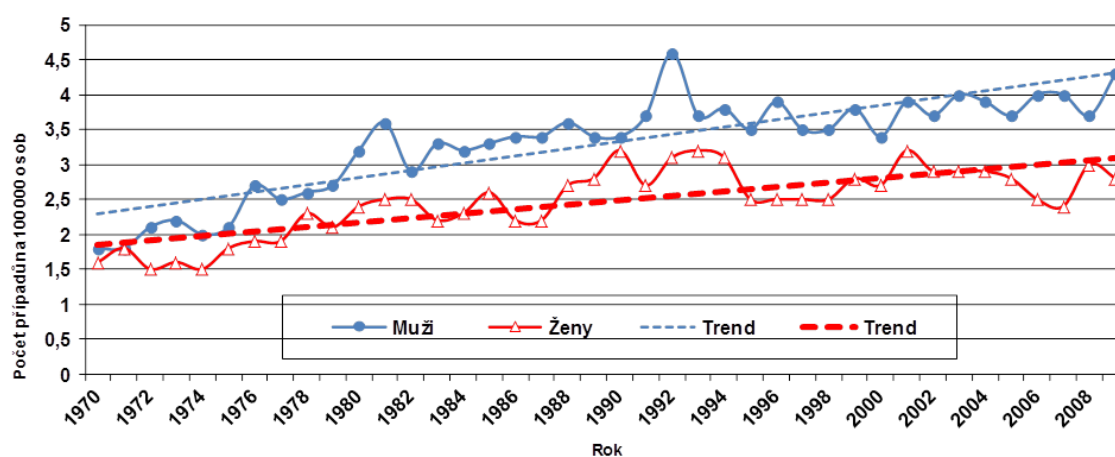
100 000 mužů a 2,6 případů na 100 000 žen v roce 1959 na 21,7, respektive 18,2 v roce 2009. Mortalita na maligní melanom v České republice stoupla z 1,8 případů na 100 000 úmrtí mužů a 1,6 případů na 100 000 úmrtí žen v roce 1970 na 4,3, resp. 2,8 v roce 2009 (ÚZIS, 2009). Riziko onemocnění zhoubným melanomem bylo v roce 2011 odhadováno ve střední Evropě na 1% a v Austrálii na 4%. (Kunte C. et al., 2011)

Populace s tmavší pigmentací pokožky, jako např. Afričané či Asiati, jsou postiženy melanomem spíše zřídka. V těchto případech je melanom lokalizován zpravidla na sliznici či v palmoplantární oblasti. Rovněž na území Evropy jsou obyvatelé s tmavší pokožkou postiženi méně často než obyvatelstvo se světlou pletí. Četnost maligního melanomu u světlé rasy obyvatel Evropy a Severní Ameriky za poslední desetiletí stoupá. Standardizovaná incidence maligního melanomu u této populace (nově diagnostikovaní na 100,000 obyvatel za rok) je aktuálně mezi 13 a 15. Maligní melanom tedy nepatří mezi nejčastější zhoubné nádory člověka. Jen pro srovnání, více než jeden z deseti mužů onemocní každý rok zhoubným novotvarem prostaty, více než jedna z deseti žen onemocní karcinomem prsu. Nicméně je nutno podotknout, že maligní melanom má mezi zhoubnými nádory nejrychleji stoupající incidenci (riziko melanomu v roce 1960: 1:600; dnes: >1:75 až 1:100). Zároveň se pozoruje kontinuální snižování mediánu tloušťky melanomu v době první diagnózy (1977: 1,5 mm; 1997: 0,75 mm). To znamená, že v dnešní době polovina pacientů spadá do skupiny melanomu o tloušťce menší než 0,75 mm a tudíž do skupiny pacientů s vynikající prognózou. (Plewig G. et al., 2012)

Graf 1: Incidence maligního melanomu v České republice v letech 1959 až 2009 (ÚZIS, 2009).



Graf 2: Úmrtnost na maligní melanom v České republice v letech 1970 až 2009 (ÚZIS, 2009).



Výskyt melanomu u obou pohlaví je celkem vyrovnaný, 55% pacientů jsou ženy a, 45% muži.(Plewig G. et al., 2012, National Cancer Institute, 2012) Jiné statistiky uvádějí podobné údaje, a to, že výskyt melanomu je ve věkové skupině do 39 let častější u žen,

od 40 let je o něco málo častější u mužů. Celkový poměr mezi muži a ženami je 0.97:1.(Swetter S., 2011) Diagnostikován bývá melanom nejčastěji mezi 55. a 64. rokem života, medián prvního odhalení melanomu je dle různých zdrojů 53 až 59 let.(Plewig G. et al., 2012, Swetter S., 2011, National Cancer Institute, 2012) Melanom v dětském a předpubertálním věku je velmi vzácný. Jen 20% melanomů je pozorováno u lidí mladších 40 let. Pouze 0,7% melanomů bylo diagnostikováno u pacientů mladších 20 let.(Plewig G. et al., 2012, National Cancer Institute, 2012) Obě pohlaví jsou stejně často postižená. Maligní melanom může vzniknout na kterémkoliv místě na kůži a sliznici. U mužů je maligní melanom nejčastěji diagnostikován na trupu (59%), u žen na dolních končetinách (33%).(Kunte C. et al., 2011, Plewig G. et al., 2012) Za poslední tři dekády má tloušťka maligního melanomu tendenci klesat, což se dá vysvětlit časnější diagnostikou a vyšší informovaností. Co se týče statistik o přežití, tak v rozvojových zemích se uvádí čísla okolo 40%, naproti tomu v Evropě 81% a v USA 91%. Tento fakt se rovněž vysvětluje vyšší informovaností vedoucích k časně diagnóze a adekvátní léčbě ve vyspělých zemích.(Swetter S., 2011)

3.1.2 Etiopatogeneze

Přesná etiopatogeneze a patofyziologie vzniku maligního melanomu není zcela známa. Patogenetických mechanismů se předpokládá několik. Tento nejzřejmější kožní novotvar vzniká jednak na místech, která jsou vystavena slunečnímu záření a zde je to i hlavní patogenetický faktor, dále pak ale i v místech, jež jsou před sluncem v běžném životě relativně dobře chráněna oblečením, např. na trupu.(Swetter S., 2011)

Vznik melanomu je multifaktoriální proces. Tak jako u všech typů zhoubných nádorů je i u melanomových buněk poškozena jejich DNA. Poškození DNA melanocytů může být zapříčiněno geneticky nebo vlivem vnějších faktorů. Nejčastější vnější, tedy epigenetický faktor hrající roli ve vzniku melanomu, je ultrafialové záření, a to jak přirozené ve formě slunečního záření nebo umělé, například ze solárií. Genetické mutace mohou vznikat de novo, jako například mutace CDKN2A a CDK4 a nebo se mohou přenášet z generace na generaci. Mutace, které momentálně hrají u pacientů s maligním melanomem zásadní roli v případných možnostech léčby, jsou mutace v genech BRAF, NRAS a KIT. Jejich jednotlivé zastoupení v různých subtypech melanomu je závislé na způsobu expozice slunečnímu záření. BRAF mutace se objevuje spíše při intermitentní expozici slunečnímu záření a je častější u superficiálně se šířícího melanomu, mutace v KIT vzniká více při chronické expozici nebo na neexponované kůži a je častěji pozorována u nodulárního melanomu. (Swetter S., 2011)

Změny na chromozomech 1p, 6q22–27, 7, 9p21 a 10q24–26 jsou asociovány se vznikem a progresí melanomu. Mutace genu p15INK4b, p16INK4a, p19ARF, ras a různých receptorových tyrozinkináz (c-kit, EGFR, FGFR, Erb-b2) jsou zodpovědné za genezi melanomu. Familiární výskyt melanomu je znám u mutace genu p16 a na něm ležícího tumorsupresoru CDKN2A, dále pak u mutace CDK4. Členové rodin s takovou genetickou zátěží mají zvýšené riziko vzniku melanomu. Příímí příbuzní pacientů s melanomem by měli být obzvláště dobře a pravidelně vyšetřováni kožním lékařem. U samotných pacientů s melanomem je známo, že mají zvýšené riziko vzniku dalších

melanomů. Opakovaná kožní vyšetření by tedy u této skupiny populace měly být samozřejmostí.(Plewig G. et al., 2012)

3.1.3 Rizikové faktory

Mezi hlavní známé rizikové faktory vzniku maligního melanomu se řadí věk vyšší než 50 let, vyšší senzitivita na ultrafialové záření, nadměrné vystavování slunečnímu záření v dětství, puchýřnatá kožní reakce po spálení sluncem v dětství, zvýšený počet atypických névů nebo kongenitální mateřské znaménko o velikosti přesahující dvacet centimetrů v dospělosti, rodinná anamnéza maligního melanomu, osobní anamnéza změny vzhledu pigmentového znaménka, imunosuprese a užívání solárií.(Swetter S., 2011)

Mezi zmíněné geneticky podmíněné faktory podílející se na vzniku melanomu tedy patří kožní fototyp a s tím spojená schopnost se opálit, počet melanocytárních névů či etnický původ. Faktory námi ovlivnitelné, které však s výše zmíněnými vlastnostmi úzce souvisí, jsou počet spálení kůže, četnost a typ slunění či geografické místo výskytu. U lidí s velmi tmavou barvou kůže se vyskytuje melanom extrémně vzácně, většinou jako akrolentiginózní typ melanomu a pravděpodobně není závislý na četnosti vystavení se ultrafialovému záření. Dalším známým genetickým rizikovým faktorem je barva vlasů. U lidí se zrzavými vlasy je riziko vzniku melanomu 4,7 krát vyšší než u lidí s černými vlasy. U lidí bílé rasy keltského původu žijící v Austrálii je známo, že mají 4x vyšší riziko onemocnění na maligní melanom. Například u této skupiny obyvatelstva by intenzivní preventivní opatření, mimo jiné i zvýšení informovanosti o možných rizicích, mohla

výrazně snížit riziko vzniku maligního melanomu. Počet mateřských znamének má také velký vliv. Více než 50 znamének znamená 4,8 krát vyšší riziko vzniku melanomu ve srovnání s někým, kdo jich má méně než 10. Přesto nutno podotknout, že jen přibližně 30-40% melanomů vznikne na podkladě již existujícího mateřského znaménka. I u pacientů s mnoha znaménky vznikl melanom většinou de novo. Tvzení, že traumatizace nebo mechanická iritace znaménka vede ke vzniku melanomu, není doloženo.(Plewig G. et al., 2012)

Mezi epigenetické faktory tedy patří především ultrafialové záření. Tento fakt je podpořen řadou epidemiologických studií, které dokazují, že expozice slunečnímu záření patří mezi rizikové faktory vzniku melanomu. Nové vědecké poznatky ukazují, že ultrafialové záření v kombinaci se zvýšenou expresí růstových faktorů (HGF, bFGF) může vést ke vzniku melanomu. Je zřejmé, že dětská pokožka je ještě citlivější k těmto změnám, což dokazují i epidemiologické studie poukazující na fakt, že počet spálení kůže sluncem během dětství koreluje s rizikem vzniku melanomu v pozdějších letech. Hlavní nebezpečí v případě melanomu spočívá ne v kumulativní dávce ultrafialového záření, nýbrž ve vysokých intermitentních dávkách s následkem spálení kůže. Riziko melanomu je zvyšováno nejen UVB (ultrafialové záření B) zářením, ale i UVA (ultrafialové záření A), tedy např. zářením vycházejícím ze solárií.(Plewig G. et al., 2012)

3.1.3.1 Ultrafialové záření

Ultrafialové záření je součástí elektromagnetického vlnění, které dopadá ze Slunce na zemský povrch. Od viditelného světla se liší vlnovou délkou. Ultrafialové záření tvoří 5% optického záření a má vlnovou délku $\lambda = 100 \text{ nm}$ až 365 nm . 50 % optického záření

zaujímá viditelné světlo o vlnové délce $\lambda = 365 \text{ nm}$ až 780 nm a 45 % infračervené záření o vlnové délce $\lambda = 780 \text{ nm}$ až 1 mm . Na základě biologických účinků dělíme ultrafialové záření na dlouhovlnné ultrafialové záření A, neboli UVA, o vlnové délce 320 nm až 365 nm , které vyvolává zhnědnutí kůže produkcí melaninu, negativně se podílí na předčasném stárnutí kůže s tvorbou vrásek a vzniku deformací hlubších vrstev kůže. Dále středněvlnné ultrafialové záření B, tzv. UVB, o vlnové délce 280 nm až 320 nm , jež způsobuje zčervenání, zánět kůže, akutní a chronické poškození kůže. Při vyšších dávkách může dojít až ke tvorbě puchýřů. UVB záření je z velké části pohlcováno ozónem a proto množství dopadajícího UVB záření závisí na stavu ozonové vrstvy. Třetí složkou je krátkovlnné ultrafialové záření C, tzv. UVC, o vlnové délce 100 nm až 280 nm . UVC je pro organizmus nejvíce toxické, naštěstí je absorbováno ozonovou vrstvou i atmosférickými plyny a na zemský povrch nedopadá. Jednou z jeho vlastností je poškozování DNA, proto se využívá ve formě baktericidních zářivek např. k dezinfekci operačních sálů v době, kdy v místnostech není nikdo přítomen. (Rosina J. et al., 2006)

Množství dopadeného ultrafialového záření na zemský povrch, závisí na ročním období. V létě je to přibližně třikrát více než v zimě, výrazný rozdíl je zejména v UVB složce, které je v létě minimálně desetkrát vyšší než v zimních měsících. Citlivost kůže na ultrafialové záření je také závislá na ročním období. Nejcitlivější je v květnu a nejméně citlivá v říjnu. Denní doba a oblačnost hrají také důležitou roli. Intenzita ultrafialové záření dosahuje maxima v době, kdy je slunce nejvýše na obloze, v zimě je to ve 12 hodin, v létě ve 13 hodin. Oblaka ultrafialové záření redukují, avšak závisí to na jejich optické tloušťce. Množství dopadajícího ultrafialového záření závisí také na

nadmořské výšce. O každých 1000 metrů nadmořské výšky se zvyšuje množství záření UVA asi o 5 % a UVB asi o 15 % proti nulové nadmořské výšce. Množství ultrafialového záření pohlcované a odrážené zemským povrchem závisí na druhu povrchu. Čerstvý sníh je znám tím, že odráží až 80 % ultrafialového záření a zvyšuje tím množství dopadajícího ultrafialového záření na přítomné osoby. (Rosina J. et al., 2006)

Biologické účinky ultrafialového záření se nejvíce projevují na kůži. Základním akutním projevem je zčervenání kůže, neboli erytém, s následným zhnědnutím kůže. Erytém se objevuje za jednu až tři hodiny po expozici ultrafialovému záření, maximum za 24 hodin. Pigmentace je obranná reakce organismu, vzniká po zčervenání a je způsobena novotvořením melaninu v pigmentových buňkách kůže. Funkcí vytvořeného pigmentu je zábrana pronikání ultrafialového záření do hlubších vrstev kůže. Výsledkem dlouhotrvajícího působení ultrafialového záření na kůži mohou být popáleniny kůže s tvorbou puchýřů a edému, doprovázené při větším postižení horečkou či zvracením. Chronické působení UV záření na kůži se projevuje suchostí kůže, pigmentovými skvrnami, tvorbou vrásek a vzniku prekanceróz či kožních nádorů. Mezi pozitivní účinky UV záření patří důležitá role při vzniku vitamínu D v organismu. UV záření se užívá také k léčbě špatně se hojících ran a vředů či jiných kožních onemocnění. (Rosina J. et al., 2006)

Účinek ochranných krémů s tzv. SPF (z anglického „sun protecting factor“) ochranným faktorem spočívá v tom, že pohlcují erytémovou složku ultrafialového záření, zatímco pigmentaci neovlivňují a zvyšují tak odolnost kůže proti spálení. Nové generace těchto krémů pohlcuje také UVA záření. „Minimální erytémová dávka“, označovaná jako 1

MED, je efektivní ultrafialová dávka, po jejímž překročení pokožka začíná rudnout a je pro každého člověka individuální. Zmiňovaný faktor SPF v ochranných krémech udává, kolikrát je prodloužena doba MED (minimální erytémová dávka). Před sluncem je možno se chránit také brýlemi s ultrafialovým filtrem či oděvem. V dnešní době existují speciální materiály s tzv. UPF ochranným faktorem (z anglického „ultraviolet protecting factor“), které zvyšují schopnost ochrany oblečení proti slunečnímu záření. (Wang S. Q., et al., 2001)

3.2 Klinický obraz, druhy maligního melanomu a histopatologie

Diagnostika maligního melanomu a rozlišení mezi melanomem a mateřským znaménkem jsou zodpovědné a často obtížné úkoly, k nimž je zapotřebí dlouholetých zkušeností, výuky a vzdělávání. Ke správnému a včasnému rozpoznání potenciálně zhoubného nádoru je zapotřebí znát klasické, ale i atypické klinické obrazy maligního melanomu. Samozřejmostí je současná znalost vzhledu a vlastností i benigních lézí. Diagnostické pomůcky jako dermatoskopie nebo kožní ultrazvuk by měly být rutinou pro každého dermatologa. Totéž platí o předpokládané základní orientaci při mikroskopickém vyšetření melanomu. Pro vlastní histologické vyšetření excidátů je pak nutná excelentní znalost histopatologických charakteristik kožních a jiných novotvarů. Takové vyšetření by měl provádět zkušený dermatohistopatolog s odpovídající praxí.

3.2.1 Klinický obraz

Maligní melanomy se ve velké většině prezentují jako hnědé až načervenalé modré nebo černé asymetrické makuly, popř. papuly. Části nádoru mohou být bez pigmentu,

výjimečně i celý tumor – amelanotický melanom. Melanomy dosahují různé velikosti, tloušťky a sekundárních změn, jako jsou eroze, krusty nebo sekrece. Ulcerace, regrese nebo ulcerózní změny poukazují na vysokou morfológickou různorodost melanomů. (Plewig G. et al., 2012) Klinicky se dle anatomického umístění, charakteru růstu a klinického vzhledu rozlišuje několik typů maligních melanomů, které mezi sebou mohou částečně přecházet. Obecně se uvádí 4 základní klinickopatologické subtypy a poté několik speciálních, vzácněji se vyskytujících podtypů maligního melanomu (Tabulka 1).

Tabulka 1: Druhy maligního melanomu (Plewig G. et al., 2012).

Základní druhy maligního melanomu	Speciální podskupiny maligního melanomu
Lentigo maligna melanom	Metastázy maligního melanomu při neznámém primárním nádoru
Superficiálně se šířící maligní melanom	Maligní melanom vzniklý během těhotenství
Nodulární maligní melanom	Maligní melanom dětského věku
Akrolentiginózní maligní melanom	
Vzácné druhy maligního melanomu	
Amelanotický maligní melanom	Maligní melanom napodobující zvířecí maligní melanom
Mukózní maligní melanom	Maligní modrý névus, dermální maligní melanom
Maligní melanom vzniklý na podkladě velkého kongenitálního névu	Spitzoidní maligní melanom
Desmoplastický maligní melanom	Névoidní maligní melanom
Polypoidní maligní melanom	Balónobuněčný maligní melanom
Verukózní maligní melanom	Okulární maligní melanom

3.2.2 Druhy maligního melanomu

Mezi základní druhy maligního melanomu patří lentigo maligna melanom, superficiálně neboli povrchově se šířící maligní melanom, nodulární maligní melanom a akrolentiginózní maligní melanom. Mezi vzácnější a hůře klasifikovatelné druhy melanomy se pak počítá amelanotický maligní melanom, mukózní maligní melanom neboli melanom sliznic, maligní melanom vzniklý na podkladě velkého kongenitálního

névu, desmoplastický maligní melanom, polypoidní maligní melanom, verukózní maligní melanom, maligní melanom napodobující zvířecí maligní melanom, maligní modrý névus, dermální maligní melanom, spitzoidní maligní melanom, névoidní maligní melanom, balónobuněčný maligní melanom a okulární maligní melanom. Speciální kapitolu pak tvoří metastázy maligního melanomu při neznámém primárním nádoru, maligní melanom vzniklý během těhotenství a maligní melanom dětského věku.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.1 *Lentigo maligna melanom*

Lentigo maligna melanom (LMM), byl poprvé popsán Hutchinsonem v roce 1890. Vzniká na podkladě lentigo maligna, jinak také známé jako melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh [Dubreuilh 1912].(Plewig G. et al., 2012) Lentigo maligna je většinou přítomno řadu let nebo desetiletí, většinou na obličeji, krku a pažích starších lidí, a to zejména žen. Postihuje zejména osoby starší 65 let.(Swetter S., 2011) Na rozdíl od superficiálně se šířícího či nodulárního maligního melanomu se za hlavní rizikový faktor lentigo maligna a lentigo maligna melanomu považuje chronická expozice slunečnímu záření.(Swetter S., 2011) Typicky se lentigo maligna prezentuje jako různě světle až tmavě hnědě zbarvené, asymetrické, neostře ohraničené skvrny. Ty bývají zpravidla většího průměru, a to v průměru 1 až 3 cm. Hypopigmentace se rovněž mohou objevit v jedné nebo několika částech léze. Jakmile se na podkladě lentigo maligna vytvoří černé či modročerné infiltráty nebo dokonce černé papule či noduly, jedná se zpravidla již o lentigo maligna melanom. K tomuto dochází většinou až po 10 či 15 letech perzistence v in situ stádiu. Histopatologie tohoto typu melanomu je

charakterizovaná hnízdy atypických, často silně pigmentovaných melanocytů. Tyto agregáty již, na rozdíl od melanocytů u lentigo maligna, porušují bazální membránu a svým růstem infiltrují korium. Přechod mezi lentigo maligna a lentigo maligna melanomem je kontinuální a spočívá ve změně směru růstu maligních buněk od horizontálního – radiálního k vertikálnímu. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.2 Superficiálně se šířící maligní melanom

Dalším typem maligního melanomu, a to tím nejčastějším, je superficiálně se šířící maligní melanom (SSM), který se nejčastěji vyskytuje u dospělých středního věku (zejména u jedinců mezi 30 a 50 lety), a to nejčastěji na trupu mužů a bérkách žen. Jako hlavní rizikový faktor se uvádí intermitentní sluneční expozice. (Swetter S., 2011) Uvádí se, že představuje asi 70% všech subtypů kožního melanomu. Asi u 30 % pacientů se udává, že tento typ melanomu vznikl na podkladě existujícího mateřského znaménka, u kterého došlo během relativně krátké doby (maximálně pár let) ke změně velikosti a tvaru. Zbytek případů pak vzniká de novo. V iniciální fázi vzniku, která může trvat měsíce až roky, se vyskytuje jako carcinoma nebo melanoma in situ, tedy nádor lokalizovaný pouze v epidermis, který roste pouze radiálně a nemá schopnost metastazovat. V dalším vývoji pak pokračuje růst i ve směru vertikálním a melanom tak přechází v invazivní nádor s rizikem tvorby metastáz. Klinicky se superficiálně se šířící melanom dá většinou dobře diagnostikovat pomocí pravidla ABCD. Ukazuje jako relativně ostře, ale nepravidelně ohraničená, oválně kulatá nebo bizarně konfigurovaná makula, popř. makula s jednou nebo více papulemi. Okraj může být minimálně vyvýšený. Typické je různorodé zbarvení od hnědých tónů, přes černou,

modrou až do červena nebo u regresivních zón do běla. Nejprve je taková kožní léze zcela plochá, může se ale sekundárně vyvinout v některých částech v nodulární lézi, tzv. sekundárně nodulární superficiálně se šířící maligní melanom. Nejdůležitější kritérium je asymetrie tvaru a zbarvení takovéto kožní eflorescence. Histopatologie představně tohoto typu melanomu, tzv. melanoma in situ, ukazuje akantotickou epidermis, jež je prostoupená velkými, atypickými, kulatými melanocyty se světlou cytoplasmou. Tyto buňky prostupují celou epidermis tzv. pagetoidním způsobem, neboť se tento histologický fenomén ukazuje u morbus Paget. Jakmile se proliferace buněk přestane omezovat na intraepidermální část kůže a začne vertikálně růst přes bazální membránu i do koria, jedná se již o invazivní melanom, v tomto případě superficiálně se šířící melanom. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.3 Nodulární maligní melanom

Třetím druhem melanomu, jenž tvoří 15 až 30% všech kožních melanomů (Swetter S., 2011), je nodulární maligní melanom (NMM), který se od superficiálně se šířícího melanomu odlišuje tím, že má relativně krátkou fázi horizontálního růstu a převažuje u něj vertikální růst, který vede ke vzniku nodulů během krátké doby, většinou několika měsíců či pár let. Stejně jako superficiálně se šířící melanom vzniká nodulární maligní melanom nejčastěji de novo, tedy na zdravé kůži, nebo méně často na podkladě preexistujícího mateřského znaménka. Obzvláště u kongenitálních mateřských znamének, v závislosti na velikosti, se předpokládá zvýšené riziko vzniku melanomu. Nejčastěji se objevuje na dolních končetinách a trupu mužů i žen. I v tomto případě hraje roli intermitentní sluneční expozice. (Swetter S., 2011) Klinický obraz nodulárního

maligního melanomu je většinou homogenní, černý, hnědý nebo modročerný nodulus, jehož povrch může být hladký bez známek regrese. Často je přítomna ulcerace a anamnéza krvácení. Vyskytují se i případy amelanocytárních nodulárních melanomů, tedy bez pigmentu. Hlavní diferenciální diagnóza je v takovém případě granuloma pyogenicum, nodulární maligní melanom se ale často přece jen vyznačuje nahnědlým nebo černým makulózním lemem, který se u granuloma pyogenicum nikdy nevyskytuje. U ulcerovaných nádorů je možné udělat stěr k cytologickému vyšetření, díky němuž je možné okamžitě prokázat velké, mnohoaderné, pigmentové nádorové buňky. Histologické vyšetření ukáže infiltraci epidermis a pod ní ležící dermis nebo dokonce subcutis melanomovými buňkami, jejichž tvar může být vřetenovitý, epiteloidní nebo pleomorfní. Zánětlivá reakce okolního stromatu je většinou silně vyjádřená. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.4 Akrolentiginózní maligní melanom

Tímto typem melanomu, který není vázán na expozici ultrafialovému záření, jsou postihnuty nejčastěji populace Afroameričanů, Hispánců a Asiatů, zatímco u osob kavkazské rasy je to druh melanomu nejméně častý. (Swetter S., 2011) Mezi klasická místa postihnutá akrolentiginózním maligním melanomem (ALM) patří dlaně rukou, plošky nohou nebo prsty. Na prstech se tento typ melanomu objevuje především peri- a subunguálně. Klinický obraz akrolentiginózního maligního melanomu na dlaních a ploškách se velmi podobá lentigo maligna melanomu. Makuly různé velikosti a asymetrických tvarů se na akrech vykytují již většinou po delší dobu a jejich barevné spektrum sahá od nejrůznějších odstínů hnědé po černou. Po nějakém čase, kdy se

nádor vyskytoval pouze ve stádiu in situ, dochází i u toho typu melanomu ke změně směru růstu a dojde k invazi a infiltruujícímu růstu nádoru v koriu. Na prstech rukou a nohou se hnědavé až černé zbarvení objevuje v blízkosti nehtového lůžka a vede často k jeho destrukci spojené většinou s ulcerací a krvácením. Tento typ melanomu je velmi často rozpoznán až v pozdním stádiu. Mezi nejdůležitější diferenciální diagnózy patří benigní junkční subunguální névus, subunguální hemorrhagie a plísňové onemocnění nehtu. U melanomu je však velmi často pozitivní tzv. Hutchinsonovo znamení, kdy proximální nebo laterální nehtový val ukazuje pigmentaci. Obzvláště obtížně se diagnostikuje amelanotický akrolentiginózní maligní melanom. V takových případech leží správná diagnóza až v rukou histologů. Mikroskopický obraz ukazuje akantotickou epidermis, typickou pro akrální regiony těla, v jejíchž bazálních částech se vyskytuje mnoho agregátů atypických melanocytů, které jednak mají tendenci prostupovat celou epidermis, tak invazivně infiltrovat korium. U subunguálního melanomu se většinou v histologickém preparátu najde ulcerované nehtové lůžko prostoupené atypickými melanocyty. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5 Vzácné podtypy maligního melanomu

Vzácné varianty maligního melanomu dohromady tvoří méně než 5% všech případů a to je jeden z důvodů, proč představují často diagnostický oříšek či diagnostickou past. Nutno jim proto při výuce a vzdělávání věnovat obzvláště zvýšenou pozornost, neboť většina z kliniků nemá možnost seznámit se během své kariéry s většinou nebo některými z těchto zřídka se vyskytujících subtypů maligního melanomu. A právě proto

hrozí velké riziko přehlédnutí nebo nesprávné diagnózy těchto zhoubných novotvarů s možnými fatálními důsledky.

3.2.2.5.1 Amelanotický maligní melanom

Amelanotický maligní melanom, tedy bez schopnosti tvorby pigmentu, může vzniknout na podkladě všech zmíněných subtypů melanomů, nejčastěji pak u nodulárního a desmoplastického. U nádorů nejasné etiologie by se na amelanotický melanom mělo vždy myslet. I u těchto melanomů dochází často až velmi pozdní diagnóze a příslušné léčbě. Ke klasickým diferenciálním diagnózám amelanotického melanomu patří aktinická keratóza, bazocelulární a spinocelulární karcinom, granuloma pyogenicum, dermatofibrom a nádory vlasového folikulu.(Plewig G. et al., 2012, Swetter S., 2011)

3.2.2.5.2 Mukózní maligní melanom neboli melanom sliznic

Maligní melanom sliznic, neboli mukózní či lentiginoózní maligní melanom se může vyskytnout v ústech, hrdle, nosní dutině nebo v genitoanorektálních oblastech. Tento druh melanomu představuje velký problém v dermatologii a příbuzných oborech. Prognóza těchto melanomů bývá většinou tristní, jedním z důvodů je pozdní diagnóza. Amelanotické melanomy jsou klinicky obzvláště těžko diagnostikovatelné. K diferenciálním diagnózám orálního melanomu patří benigní hyperpigmentace sliznice nebo amalgámové tetování.(Plewig G. et al., 2012) Histologické vyšetření je u většiny z nich esenciální.

3.2.2.5.3 Maligní melanom vzniklý na podkladě velkého kongenitálního névu

Maligní modrý névus, melanom vznikající z velkého kongenitálního znaménka, melanom měkkých částí, neboli v anglickém jazyce „clear cell sarcoma“, patří rovněž

do skupiny velmi vzácně se objevujících novotvarů. Tento druh melanomu je velmi snadno a bohužel velmi často přehlédnut. Vyvíjí se na podkladě kongenitálního névu, který je většinou přítomen již při narození. Je-li to možné a dosáhne-li postižený jedinec věku, kdy možno provést operaci bez větších rizik, doporučuje se z důvodu rizika vzniku tohoto subtypu melanomu excize kongenitálních névů.(Plewig G. et al., 2012) Existují však případy, kdy je postižená celá končetina, větší část trupu či hlavy a chirurgické odstranění pak nepřichází v úvahu. Pečlivé a pravidelné vyšetření jak dermatologem, tak pacientem samotným je velmi důležité. Fotodokumentace, pokud možno, se k lepšímu sledování léze v čase také doporučuje. Vyvine-li se na původně ploché lézi papulární nebo nodulární útvar, hrozí riziko malignizace. Takovou část nutno pak excidovat. Není-li možná excize, je nutné podezřelé části nádoru biopsicky prověřit.

3.2.2.5.4 Desmoplastický maligní melanom

Desmoplastický maligní melanom je další vzácný druh melanomu a rovněž patří k diagnostickým oříškům. Pigmentace u mnoha případů zcela nebo částečně chybí. Na pohmat se desmoplastický melanom podobá nezhoubnému dermatofibromu, na pohled hypertrofické jizvě. Vyskytuje se především na sluncem chronicky exponovaných místech – na hlavě a krku u starších jedinců ve věku 60 až 65 let. Histologický obraz poskytuje mimo jiné pohled na zmnožení vazivových atypických buněk a často také na neurotropismus nádorových buněk. U tohoto subtypu jsou známé časté recidivy, pooperační ozařování je proto třeba zvážit ke snížení rizika recidivy.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.5 Polypoidní maligní melanom

Jako polypoidní maligní melanom se popisuje exofyticky rostoucí melanom, který se histologicky prezentuje polypoidním vzorem růstu, často s erodovaným povrchem.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.6 Verukózní maligní melanom

U tohoto typu jsou většinou na povrchu nádoru vidět hyperkeratotické papulky připomínající obraz bradavice. V literatuře je popsán častější výskyt u žen na končetinách.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.7 Maligní melanom napodobující zvířecí maligní melanom

Crowson et al. popsal v roce 1999 u člověka histologickou paralelu zvířecího melanomu známého u koní a laboratorních zvířat. Více jak 50% pacientů je mladších 30 let. Histologický preparát skýtá pohled na ostrůvky silně pigmentovaných, elongovaných nebo okrouhlých buněk střední atypie. Mitózní index bývá nižší.(Crowson A. N. et al., 1999)

3.2.2.5.8 Maligní modrý névus

Maligní modrý névus představuje buďto melanom v asociaci s modrým névem nebo melanom, který se modrému névu velmi podobá.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.9 Dermální maligní melanom

Toto pojmenování, podobně jako u polypoidního melanomu, je kontroverzní, neboť definice říká, že tento typ melanomu má složku čistě dermální, která nemá žádný

kontakt s epidermis. Diferenciální diagnózu představuje metastáza maligního melanomu.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.10 Spitzoidní maligní melanom

Spitzoidní maligní melanom získal svůj název dle névu Spitz, kterému se histologicky velmi podobá a jejich rozlišení bývá problematické i pro zkušeného dermatohistopatologa. Spitzoidní melanom je tvořen velkými epiteloidními nebo polygonálními melanocyty, které jsou mimo jiné pagetoidně roztroušeny v epidermis. Celý nádor je spíše asymetrický, neostře ohraničený a mívá zvýšený počet mitóz, a to především ve spodních dermálních částech. Novou možností vyšetření takovýchto novotvarů je chromozomální analýza pomocí komparativní genomické hybridizace, která může pomoci v rozlišení zhoubné léze od benigní.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.11 Névoidní maligní melanom

Névoidní melanom může být zaměněn za névus typu Unna nebo Miescher a je charakterizován jako léze s atypickými melanocyty v epidermis nebo v epidermojunkcionální zóně a zvýšeným počtem mitóz v dermis.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.12 Balónobuněčný maligní melanom

Histologickou charakteristikou tohoto podtypu maligního melanomu jsou melanocyty balónovitého tvaru s eosinofilní cytoplasmou. Dále je zde možné nalézt degenerované melanozomy.(Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.13 Okulární maligní melanom

Okulární maligní melanom, kde nejčastěji bývá postižena cévnatka, duhovka nebo sítnice, je kapitola sama o sobě. Biologické chování okulárního melanomu se od melanomu kůže dosti liší. Vzhledem k tomu, že v oku neexistují lymfatické odtokové cesty, dojde-li k progresi a vzniku vzdálených metastáz, stává se tak hematogenní cestou, přednostně v játrech. Nejčastější léčba u okulárních melanomů je cestou operace, laserové terapie nebo radioterapie. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.14 Metastázy maligního melanomu neznámého primárního nádoru

Maligní melanom s neznámým primárním nádorem postihne asi 5% pacientů s metastazujícím melanomem. U těchto pacientů se na kůži nenajde primární nádor. Často ale existuje pozitivní anamnéza o spontánní kompletní regresi kožního melanomu. V takovýchto případech vyšetření Woodovou lampou může odhalit hypopigmentované areály na těle, kde došlo k regresi původního melanomu. Další možností u melanomu s neznámým primárním nádorem je jeho primární vznik přímo v lymfatických uzlinách nebo ve vnitřních orgánech (např. v urogenitálním traktu, gastrointestinálním traktu nebo v centrální nervové soustavě). (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.15 Maligní melanom vzniklý během těhotenství

Během těhotenství dochází ke zvýšení počtu a změně vzhledu již existujících mateřských znamének. Melanocyty exprimují hormonální receptory a jsou stimulovatelné např. estrogenem. Nicméně zatím nebylo prokázáno, že by těhotenství samo o sobě patřilo mezi rizikové faktory vzniku maligního melanomu. Dojde-li ke vzniku melanomu během těhotenství, nemá samo těhotenství žádný dokázaný vliv na

prognózu melanomu. Melanom by v takovém případě měl být v lokální anestezii chirurgicky odstraněn. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.2.5.16 Maligní melanom dětského věku

Asi u 2% všech maligních melanomů dojde k postižení jedinců mladších dvaceti let, u 0,3% v předpubertálním věku. Jedná se většinou o melanomy vzniklé na podkladě velkého kongenitálního névu. Další možností dětského melanomu je uteroplacentární přenos melanomových buněk na plod z matky trpící metastazovaným maligním melanomem. U dětí s xeroderma pigmentosum existuje zvýšené riziko vývoje maligního melanomu. Přibližně u 5 % pacientů s tímto onemocněním je minimálně jeden maligní melanom diagnostikován již v mládí. (Plewig G. et al., 2012)

3.2.3 Histopatologie

Histopatologické vyšetření je nesmírně důležitý a prozatím nenahraditelný nástroj v diagnostice melanomu. K určení, zda se jedná o zhoubný nádor, slouží několik základních znaků. Prvním z nich je asymetrie, která se posuzuje dle smyšlené centrální osy, která, obdobně jako u klinické diagnostiky, rozdělí lézi na dvě poloviny, a ty se pak mezi sebou porovnávají. Neostré ohraničení léze, kdy epidermální melanocyty zakončují lézi jednotlivými buňkami a ne hnízdem, tak jako to bývá u benigních névů. Stejně tak predominance solitárních epidermálních melanocytů nad melanocytárními hnízdy a přítomnost suprabazálních melanocytů musí být brána v potaz. Pokud mají hnízda nepravidelný tvar, velikost a splývají mezi sebou, nemusí to být dobré znamení. Další znak, který je nutno sledovat, je proliferace melanocytů podél kožních adnex. Není-li přítomna maturace dermálních melanocytů, neboli postupné zmenšování jader

melanocytů v nižších vrstvách dermis, může jít rovněž o známku dysplazie. Cytologická atypie, ať mírná, střední či těžká se projevuje zvětšeným jádrem, jádru nestejného tvaru a velikosti, jádru hyperchromatickými a nebo jádru s eozinofilními a amfofilními jádérky. Dále se během vyšetření zaznamenává, je-li přítomen dermální lymfocytární infiltrát, mitózy v dermis a nekrotické melanocyty. Všechny zmíněné znaky se mohou za určitých podmínek objevit i v benigních névech, je proto zásadní, aby histologické vyšetření prováděl zkušený patolog a posuzoval lézi komplexně. (Urso C. et al., 2005)

Histologická zpráva s diagnózou maligní melanom by měla obsahovat následující informace: tloušťka nádoru v milimetrech (tzv. Breslow) měřená od horní hranice stratum granulosum po nejhlubší bod invaze nádoru; anatomický stupeň invaze nádoru (tzv. Clark); přítomnost či nepřítomnost ulcerace; počet mitóz v jednom čtverečním milimetru; popř. přítomnost mikrosatelitů, neurotropismu či cévní aroze nádorovými buňkami. Samozřejmostí je vyjádření se histologa k faktu, zda byl nádor odstraněn celý. (Swetter S., 2011)

Jak je vidět, má maligní melanom široké spektrum histologických vlastností. Tyto jednotlivé mikroskopické znaky mohou napodobovat jiné epiteliální, hematologické, mesenchymální nebo neurální nádory. Imunohistochemie slouží jako jeden z hlavních nástrojů při rozlišování melanomu od těchto jiných nádorů a odlišení melanomu od benigních melanocytárních névů. Dále existuje snaha využít imunohistochemii k predikci prognózy onemocnění a k rozlišení spinocelulárního a desmoplastického melanomu od ostatních novotvarů. (Ohsie S. J. et al., 2008)

3.2.3.1 Imunohistochemie

Přehled nejčastěji užívaných imunohistochemických markerů je zobrazen v tabulce 2.

Tabulka 2: Přehled imunohistochemických markerů nejčastěji užívaných v diagnostice maligního melanomu (Banerjee S. S., Busam K. J. et al., 2000, Gajjar N. A. et al., 2004, Harris M., 2000, Hofbauer G. F. et al., 1997, Ohsie S. J. et al., 2008).

S-100	MAGE-1
Kalcium vázající protein přítomný např. v melanocytech a melanomových buňkách.	Protein pocházející z rodiny „melanoma antigen-encoding gene“.
HMB-45	MAGE-3
Monoklonální protilátka identifikující nedozrálé melanozomy.	Protein pocházející z rodiny „melanoma antigen-encoding gene“.
MART-1/ Melan-A	PNL2
Monoklonální protilátka; melanomový antigen rozpoznávaný T-buňkami.	Monoklonální protilátka proti dosud neznámému antigenu; pozitivní v melanocytárních nádorech.
Antityrozináza	KBA62
Enzym iniciální fáze biosyntézy melaninu v melanocytech a melanomových buňkách.	Protilátka proti neznámému antigenu exprimovaném melanomy.
MITF	WT1
„Microphthalmia transcription factor“; esenciální pro vývoj a přežití melanocytů.	„Wilms tumor 1“; transkripční faktor exprimovaný v melanomových buňkách.
Ki67	MDA-7
„Proliferating cell nuclear antigen; marker proliferace .	„Melanoma differentiation associated gene 7“.
NKIC3	EMA
Monoklonální protilátka produkovaná proti melanomovému antigenu 100+/7 kDa.	„Epithelial membrane antigen“; pozitivní až u 43% desmoplastických melanomů.

K nejsenzitivnějším imunohistochemickým markerům maligního melanomu patří S-100, což je kalcium vázající protein přítomný např. v melanocytech a melanomových buňkách. Jeho název je odvozen od jeho schopnosti rozpustnosti v 100%-surovaném amonium sulfátu. Markery HMB-45 („homatropine methylbromide 45“), monoklonální protilátka identifikující nedozrálé melanozomy, dále monoklonální protilátka MART-1,

také známa pod názvem Melan-A (melanomový antigen rozpoznávaný T-buňkami), antityrozináza (enzym iniciální fáze biosyntézy melaninu v melanocytech a melanomových buňkách) a MITF („Microphthalmia transcription factor“, esenciální pro vývoj a přežití melanocytů) ukazují relativně dobrou specificitu, ale za cenu nižší senzitivity. Zatím žádný z těchto markerů se neuplatnil při spolehlivém rozlišení spinocelulárního a desmoplastického melanomu od ostatních novotvarů. K rozeznání melanocytární léze benigní od maligní se často úspěšně užívá marker proliferace Ki67 („proliferating cell nuclear antigen“).(Ohsie S. J. et al., 2008)

Zkušený histolog by měl znát pravděpodobnost positivity či negativity jednotlivých markerů, jejich senzitivitu a specificitu. Typicky se buňky maligního melanomu barví v S-100 (95%), a to i u desmoplastického typu. Avšak zůstávají většinou negativní u rhabdoidního melanomu a melanomu s buňkami tvaru pečetního prstenu. NKIC3, monoklonální protilátka produkovaná proti melanomovému antigenu 100+/7 kDa, je o něco málo více specifická než S-100, nicméně barví i řadu nemelanocytárních nádorů. HMB-45 je pozitivní u 95 až 100% primárních melanomů, u 80% rekurentních a metastazovaných melanomů a u menší části spinocelulárních melanomů. Pouze minoritní podíl desmoplastických melanomů se ukazuje být pozitivní v tomto barvení. Melan-A barví většinu melanocytárních lézí, avšak desmoplastický melanom pouze velmi zřídka. Senzitivita a specificita antityrozinázy ještě není dostatečně prozkoumána, nicméně se obecně věří, že je méně citlivá než marker S-100 a více než HMB-45. Opět pouze velmi malý podíl desmoplastických melanomů je pozitivní v tomto imunohistochemickém barvení.(Banerjee S. S., Harris M., 2000) MAGE-1

(protein pocházející z rodiny „melanoma antigen-encoding gene“) je méně senzitivní než S-100, antityrozináza, Melan-A a HMB-45, ale vypadá to, že exprese MAGE je omezená na buňky maligního melanomu. Dále se ukazuje inverzní závislost v expresi HMB-45 a MAGE-1 u desmoplastických melanomů. Tento fakt by se dal využít u nádorů pozitivních v S-100 a negativních v HMB-45. Dalším markerem z této skupiny je MAGE-3 (protein pocházející z rodiny „melanoma antigen-encoding gene“), jehož senzitivita se odhaduje mezi 25 a 40%. (Gajjar N. A. et al., 2004, Hofbauer G. F. et al., 1997, Busam K. J. et al., 2000) Mezi další, zatím méně významné a méně často užívané markery patří PNL2 (monoklonální protilátka ukazující pozitivitu v melanocytárních nádorech proti dosud neznámému antigenu), nově pak KBA62 (protilátka proti neznámému antigenu exprimovaném melanomy), WT1 („Wilms tumor 1“, transkripční faktor exprimovaný v melanomových buňkách) nebo MDA-7 („melanoma differentiation associated gene 7“). Markery vimentin, desmin a NSE („neurone-specific enolase“) jsou méně užitečné, neboť barví širokou škálu nádorů. CD117 (c-kit protoonkogen) bývá silně pozitivní in situ komponentě, avšak v dermálních oblastech se barvení vytrácí. (Gibson P. C., Cooper K., 2002)

Markery Melan-A (klon A103) a MART-1 (klon M2-7C10) se zdají být lepší než S-100 v diagnostice mikrometastáz v sentinelových uzlinách. Uvažuje se tedy o vývoji koktejlu složeného z HMB-45, antityrozinázy a Melan-A/Mart-1, jenž by zajistil optimální senzitivitu rovnající se S-100 s lepší specificitou. (Cook M. G. et al., 2003)

U desmoplastických melanomů se ukazuje být užitečný marker EMA („epithelial membrane antigen“), který bývá pozitivní až u 43% z nich, dále pak SMA („smooth

muscle actin“), GFAP („glial fibrillary acidic protein“) a faktor XIIIa (proenzym s rolí v krevní koagulaci).(Carlson J. A. et al., 1995)

3.3 Diagnostika, diferenciální diagnóza a stádia onemocnění maligního melanomu

Klinicko-makroskopická diagnostika maligního melanomu spočívá ve znalostech a zkušenostech vyšetřujícího. Hlavní klinické projevy jednotlivých druhů melanomu jsou popsány v předchozích oddílech tohoto elaborátu. Přesto se přibližně u 10 až 20 % případů vyskytnou nejasnosti a určitá nejistota v určení správné diagnózy. Celá řada diferenciálních diagnóz přichází v úvahu. Vedle odborné a důkladné inspekce vyšetřované eflorescence a jejího srovnání s ostatními znaménky postiženého je velmi důležitá i anamnéza. Vývoj a chování znaménka, v anglickém jazyce tzv. „life of lesion“, může zásadně přispět k určení správné diagnózy.(Plewig G. et al., 2012)

3.3.1 Diagnostika

3.3.1.1 ABCD pravidlo

První pomocí v běžné denní praxi při diagnostice pigmentových změn je tzv. ABCD pravidlo (Tabulka 3). Tuto pomůcku užívají dermatologové automaticky při posuzování jak již delší dobu existujících znamének, tak nově vzniklých či měnících se pigmentových skvrn, které musejí být hodnoceny s obzvláště velkou obezřetností. Totéž platí pro léze, které se výrazně liší od ostatních znamének na kůži vyšetřovaného. Pravidlo ABCD vzniklo z následujících pojmů, které by se v hodnocení znamének a

pigmentových skvrn měly brát v potaz. „A“ je odvozeno od slova asymetrie, jež patří k negativním znakům. „B“ je z anglického „border“, tedy hranice nebo ohraničení, kdy se posuzuje pravidelnost či nepravidelnost ohraničení a okraje skvrny. Jsou-li nerovné, vroubkové, neostré nebo nejasně ohraničené, je to opět varovný příznak. „C“ jako „colour“, tedy barva v angličtině, je velmi zásadní údaj v hodnocení pigmentových kožních lézí. Není-li barva stejnoměrná, tedy uniformní, vykazuje-li několik odstínů černé, hnědé, šedé, modré, červené, bílé nebo barvy pokožky, nutno to opět posuzovat jako znepokojivý nález. „D“ je z anglického slova „diameter“, tedy průměr posuzované léze, když je větší než 5 mm může být varovným znakem. Dále se někdy v literatuře uvádí i znak „E“. V anglické verzi jde o vývoj či změnu znaménka, tedy z výrazu „evolution“, který má samozřejmě výrazný vliv v konečném posuzování pigmentové léze. Jedná se o změny barvy, tvaru, velikosti, povrchu, vyvýšení nad povrch kůže. Dále subjektivní příznaky jako svědění či bolest znaménka a objektivní znaky jako krvácení.(Carlson J. A. et al., 1995) V německy mluvících zemích se vysvětluje pravidlo „E“ slovem „Erhabenheit“, tedy vyvýšení, a poukazuje rovněž na výše zmíněný plošný charakter léze. Všechny uvedené varovné znaky mohou být známkou zhoubného bujení a nutno je evidovat jako vysoce alarmující znamení. Dalším důležitým bodem, který může hrát důležitou roli v časném odhalení maligního melanomu, je nový vznik pigmentové léze u jedinců starších 40 let.(Swetter S., 2011)

Tabulka 3: Pravidlo ABCD (Carlson J. A. et al., 1995, Swetter S., 2011).

„A“
Odvozeno od slova asymetrie. Je-li znaménko v jedné nebo obou osách nestejněměrné, nutno to považovat za varovný příznak.
„B“
Z anglického „border“, tedy hranice nebo ohraničení, kdy se posuzuje pravidelnost či nepravidelnost ohraničení a okraje skvrny.
„C“
Z anglického „colour“, tedy barva, je velmi zásadní údaj v hodnocení pigmentových kožních lézí. Není-li barva stejnoměrná, tedy uniformní, vykazuje-li několik odstínů černé, hnědé, šedé, modré, červené, bílé nebo barvy pokožky, nutno to opět posuzovat jako znepokojivý nález.
„D“
Z anglického „diameter“, tedy průměr posuzované léze větší než 5 mm může být varovným znakem.
„E“
Z anglického „evolution“, tedy vývoj či změnu znaménka. Jedná se o změny barvy, tvaru, velikosti, povrchu, vyvýšení nad povrch kůže.

3.3.1.2 Dermatoskopie

Dalším důležitým diagnostickým nástrojem je vyšetření dermatoskopem, který umožňuje v desetinásobném zvětšení detailně prozkoumat kožní změny. Dermatoskopie, rovněž známá pod označením epiluminiscenční mikroskopie, je tradičně založená na zobrazení vyšetřovaného objektu na kůži v desetinásobném zvětšení v nepolarizovaném světle přes transparentní plochu a tekuté médium. Moderní dermatoskopy odbourávají nutnost užití tekutého média a užívají místo toho polarizované světlo a odbourávají tak reflexe kožního povrchu. Jsou-li vyšetřované

obrazy zaznamenávány digitálně, jedná se pak o tzv. digitální dermatoskopii. Její velkou výhodou je reprodukovatelnost vyšetření a možnost srovnání v čase. U dermatologů se zkušenostmi a praxí v dermatoskopii je senzitivita, tedy detekce melanomu, i specifická vyšetření, neboli procento nemelanomových lézí správně diagnostikovaných jako benigní, ve srovnání s vyšetřením bez dermatoskopu výrazně vyšší. Bylo zaznamenáno zvýšení až o 20% u senzitivity a až o 10% u specifity diagnóz. (Vestergaard M. E. et al., 2008, Ascierto P. A. et al., 2000) Výsledkem takového pokroku je snížení počtu nadbytečných operací benigních lézí. (Bono A. et al., 2002, Crutchfield Dermatology, 2010) Hlavní indikací k užití dermatoskopie je samozřejmě vyloučení nebo potvrzení diagnózy maligního melanomu. Dermatoskopie však přináší důležité informace i u jiných diagnóz, např. u bazocelulárního karcinomu, (Scalvenzi M. et al., 2008) spinocelulárního karcinomu, (Felder S. et al., 2006) cylindromu, (Sicinska J. et al., 2007) dermatofibromu, angiomu, seborrhoické keratózy, bradavic, různých plísňových onemocnění, scabies, alopecíí a jiných onemocnění vlasové pokožky. V těchto případech se pak takto využívaná dermatoskopie nazývá trichoskopie. (Campos-Do-Carmo G., Ramos-E-Silva M., 2008, Wu M.-Y. et al., 2008, Chuh A. et al., 2007, Rudnicka L. et al., 2008, Rakowska A. et al., 2008)

3.3.1.3 Ultrazvukové vyšetření

Ultrazvuk představuje dobře dostupnou, neinvazivní, zobrazovací metodu, která patří mezi standardní diagnostickou pomůcku v mnoha oborech. Vyšetření je snadno reprodukovatelné, časově nenáročné a pro pacienta velmi dobře snesitelné.

V dermatoonkologii se využívají především dva typy ultrazvuku, středněrychlostní 7,5 MHz – a vysokorychlostní 20 MHz – ultrazvuk.(Plewig G. et al., 2012)

3.3.1.3.1 Středněrychlostní 7,5 MHz – ultrazvuk

7,5 MHz – ultrazvuk se v dermatoonkologii využívá především k vyšetření lymfatických uzlin. Toto vyšetření spadá u vysokorizikových melanomů do pravidelné ponáadorové preventivní péče. Dále se provádí předoperačně k vyloučení metastáz v lymfatických uzlinách a při palpačně podezřelých nálezech.(Plewig G. et al., 2012)

3.3.1.3.2 Vysokorychlostní 20 MHz - ultrazvuk

V rámci předoperačního vyšetření je také možno provést 20 MHz – ultrazvuk, díky němuž je možné určit přibližnou tloušťku nádoru před vlastní excizí. To má praktickou roli při plánování operace a určení správného ochranného lemu, který nutno excidovat, aby se minimalizovalo riziko vzniku recidiv a metastáz, a díky předoperačnímu ultrazvukovému vyšetření možno ve vybraných případech tento lem excidovat již při první operaci.(Plewig G. et al., 2012)

3.3.2 Diferenciální diagnóza

Existuje mnoho kožních změn, které mohou tvarem, barvou a konzistencí připomínat maligní melanom. Za nejčastější nesprávnou diagnózou stojí pigmentové melanocytární névy, tedy mateřská znaménka, dále pigmentované seborrhoické veruky, pigmentovaný bazocelulární karcinom, pigmentovaný hidrocystom, pigmentovaná aktinická keratóza, pigmentovaný dermatofibrom, různé adnexální

karcinomy nebo obyčejná hemoragie. Důležitou skupinou diferenciální diagnózy maligního melanomu tvoří vaskulární tumory, jako je granuloma pyogenicum, angiokeratom, trombotizovaný erupivní hemangiom, Kaposiho sarkom nebo glomus tumor, především v subunguální lokalizaci.(Plewig G. et al., 2012)

3.3.3 Stádia onemocnění neboli staging

Terapie a prognóza pacientů s maligním melanomem úzce souvisí se stádiem onemocnění, ve kterém se nacházejí. Nejdůležitější prognostický parametr u maligního melanomu je jeho tloušťka v době excize. Mezi nádorovou tloušťkou a desetiletým přežitím existuje téměř lineární závislost. Jakmile dojde ke vzniku satelitních, intranzitních, uzlinových nebo dokonce orgánových metastáz snižuje se očekávaná doba přežití nezávisle na původní tloušťce primárního nádoru. Zavedení nádorové tloušťky jako prognostického kritéria se datuje k roku 1970, kdy ji Alexander Breslow definoval jako svislou vzdálenost v milimetrech mezi epidermálním stratum granulare a posledním místem v dermis, kam až dosahují buňky melanomu. Dnes již zastaralým měřítkem, které se nicméně celosvětově stále užívá, je Clarkův stupeň. Tato klasifikace obsahuje 5 stupňů, I až V, a určuje histologickou tloušťku nádoru v závislosti na vztahu k okolním anatomickohistologickým strukturám v kůži. Jako další nepříznivá prognostická kritéria se obecně uznává ulcerace, histologický průkaz invaze nádorových buněk v lymfatických nebo krevních cévách a zvýšená mitotická aktivita.(Plewig G. et al., 2012)

Americká spojená komise pro nádory (American Joint Committee on Cancer) navrhla systém rozdělení pokročilosti onemocnění maligním melanomem do stádií. Kritéria hrající roli v této klasifikaci jsou Breslowova nádorová tloušťka, metastázy v sentinelových uzlinách a ulcerace primárního nádoru. Dle těchto kritérií je pak onemocnění zařazeno do stádia 0 až IV. Stádium 0 představuje carcinoma in situ, další stádia mají pak pokročilejší hloubku invaze primárního nádoru a popř. přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách, stádium IV je nejpokročilejší stav představující přítomnost vzdálených metastáz.(American Joint Committee on Cancer, 2013)

Statistické údaje o pěti a desetiletém přežití se odvíjejí právě od stádia onemocnění a pro pacienty s melanomem v pokročilejším stádiu existuje bohužel jen minimální šance na přežití. Naopak ale právě tato data také dokazují, že u časně diagnostikovaného melanomu s malou nádorovou tloušťkou je šance na úplné vyléčení velmi vysoká a znovu dokazují, jak důležitá je prevence a zvyšování informovanosti obyvatelstva o tomto novotvaru. Nejnovější údaje uvádějí (Balch C. M. et al., 2009), že u stádia IA jsou životní vyhlídky těchto pacientů dokonce lepší ve srovnání se zbytkem populace. Hypotéza vysvětlující tento fenomén je taková, že se tito pacienti po diagnóze maligního melanomu stávají obezřetnější, chodí častěji k lékaři, a to nejen z důvodu kožních vyšetření a popřípadě dokonce změni své životní návyky a více hledí na zdravý životní styl.(Plewig G. et al., 2012)

Přibližně u 20 % pacientů s maligním melanomem dochází po excizi primárního nádoru k progresi onemocnění a ke vzniku metastáz. Riziko spojené s tímto průběhem je přímo závislé na nádorové tloušťce.(Plewig G. et al., 2012) Obdobně jako nádorová tloušťka

na začátku onemocnění je pro prognózu zcela zásadní, jestliže byly přítomny metastázy v lymfatických uzlinách. Americká spojená komise pro nádory pravidelně aktualizuje statistiky o přežití, nemocnosti a úmrtnosti pacientů s maligním melanomem. Poslední aktualizace z roku 2009 uvádí, že pětileté přežití u stádia onemocnění maligním melanomem IA je přibližně 97%, u stádia IIIB 68%, u stádia IIIC již jen 38% a u stádia IV přibližně 20%.(Balch C. M. et al., 2009)

Dojde-li k progresi onemocnění, je napadení regionálních lymfatických uzlin u 70 % postižených první známkou. Z tohoto důvodu je vyšetření uzlin, jak palpační, tak ultrazvukové v onkologické péči zcela esenciální.

Napadené lymfatické uzliny se vyznačují palpační tvrdostí a indolencí. Z počátku je znatelný jeden nebo více uzlíků, později možno nahmatat celý uzlinový paket. V pokročilých stádiích dochází k nekróze a popřípadě i ke kožní ulceraci. Co se týká kožních metastáz, tak ty se vyvíjejí z primárního nádoru lymfatickou cestou. Satelitní metastázy se vyskytují ve vzdálenosti do 2 cm od původního nádoru, intrazitní metastázy mezi touto dvoucentimetrovou hranicí a regionálními uzlinami. Ve stadiu vzdálených metastáz může dojít k hematogennímu rozsevu kožních metastáz nebo dokonce k difúzní melanóze z důvodu obsahu melaninu v oběhu. Hematogenním rozsevem dochází také ke vzniku vzdálených orgánových metastáz. Postiženy mohou být játra, plíce, mozek, kosti a zmíněná kůže nebo lymfatické uzliny. Maligní melanom může ale postihnout i jakýkoliv jiný orgán lidského těla.(Plewig G. et al., 2012)

3.4 Terapie maligního melanomu

3.4.1 Chirurgická léčba primárního nádoru a spádových lymfatických uzlin

Provádění biopsie se u melanomu a obecně u všech pigmentových lézí pokud možno nedoporučuje. Často pouze úplný excidát umožní správnou a konečnou diagnózu. Biopsie z nerepresentativní části nádoru může přispět k nesprávné diagnóze s možnými fatálními následky. V případě nejistoty diagnózy před operací se doporučuje úplná excize léze s minimálním ochranným lemem. Pokud je diagnóza maligního melanomu velmi pravděpodobná, primární tumor nutno excidovat se správným bezpečnostním lemem co nejdříve po zjištění diagnózy. Ochranný lem se v minulých letech postupně snižoval. Momentálně platí doporučení operovat u melanomu in situ s lemem 0,5 cm, u invazivního melanomu do tloušťky 1 mm lem o velikosti 1 cm a u melanomu tlustších než 1 mm dodržovat pokud možno lem 2 cm. Byl-li primární tumor odstraněn bez bezpečnostního lemu, nutno následně provést reexcizi. U velkých pigmentových změn, u lentigo maligna nebo u melanomů v anatomicky obtížných lokalizacích, jako např. u nehtu, je biopsie oprávněná. U akrolentiginózního melanomu nehtového orgánu nepřináší amputace článku prstu lepší výsledky ve srovnání s totální excizí nádoru. Z onkologického hlediska tedy není amputace nutná, může nicméně v některých případech přinést lepší kosmetické a funkcionální výsledky než excize s následným užitím transplantátu. (Swetter S., 2011)

Exstirpace sentinelové uzliny, popř. uzlin, je doporučena u melanomů s vyšším rizikem metastazování. Aktuálně se doporučuje pacientům s nádorovou tloušťkou přesahující 1 mm nebo u melanomu s ulcerací či zvýšeným počtem mitóz.

Sentinelová uzlina je zodpovědná za odvádění mízy z místa, kde je nebo byl přítomen primární nádor. Díky radioaktivní substanci ^{99m}Tc (technecium 99) vpravené intraepidermálně v těsné blízkosti nádoru nebo jizvy je možné gamma kamerou selektivně vysledovat spádovou uzlinu a tu pak vyoperovat. Další metodou, jak zobrazit spádovou uzlinu, je peritumorózní aplikace barvy, např. methylenové modři, která způsobí perioperační zbarvení uzliny. Při kombinaci obou zmíněných metod se uvádí pravděpodobnost nálezu sentinelové uzliny okolo 95%.(Neves R. I. et al., 2011) Následně musí proběhnout histologické vyšetření této uzliny. Asi u 20 % pacientů s nádorovou tloušťkou přes 1 mm dojde k nálezu mikrometastáz v sentinelových uzlinách.(Swetter S., 2011) Pokud dojde k nálezu metastázy v sentinelové uzlině, a ta je tedy tzv. pozitivní, doporučuje se provést radikální disekce lymfatických uzlin.(Swetter S., 2011)

3.4.2 Dispenzarizace

Absolutní nutností a samozřejmostí u každého pacienta s maligním melanomem je pravidelná dispenzární péče. Její součástí je důkladné vyšetření okolní kůže a vyloučení satelitních a intranzitních metastáz, stejně jako vyšetření celé pokožky k vyloučení diagnózy dalších melanomů nebo dysplastických névů. Dále se doporučuje u melanomů s tloušťkou nad 1 mm sonografické vyšetření spádových uzlin ultrazvukem

o frekvenci 7,5 MHz k vyloučení postižení lymfatických uzlin. Palpační vyšetření uzlin by mělo patřit ke každému vyšetření kůže. Rentgenové vyšetření hrudníku a ultrazvuk břicha se již automaticky nedoporučuje. U vysokorizikových melanomů se doporučuje provedení vyšetření počítačovou tomografií hrudníku a břicha k vyloučení vzdálených metastáz. To se pak opakuje první tři roky půlročně nebo dokonce čtvrtletně, pokud to výsledky vyšetření vyžadují. U ponádorové péče se pak u těchto pacientů odebírá každé 3 měsíce i nádorový marker S-100 z krve a stejně pravidelně se vyšetřuje pokožka. Sonografické vyšetření uzlin, pokud u nich nikdy nedošlo k postižení metastázami, se doporučuje každých 6 měsíců. Tento program se provádí první 3 roky po stanovení diagnózy, poté již vyšetření nemusí být tak časté a intenzivní. Frekvence návštěv u kožního lékaře i obsah vyšetření vždy záleží na stádiu onemocnění. (Plewig G. et al., 2012)

3.4.3 Adjuvantní léčba

3.4.3.1 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie, např. terapie dakarbacinem, se ukázala být jako nepřínosná u diagnózy maligního melanomu. Studie ukázaly, že adjuvantní chemoterapie nemá vliv na přežití pacientů a vede pouze ke snížení imunitní odpovědi organismu, k nežádoucím vedlejším účinkům a tím ke snížení kvality života. (Swetter S., 2011)

3.4.3.2 Adjuvantní imunoterapie

Adjuvantní imunoterapie hraje v léčbě maligního melanomu významnou roli. Interferon alfa je prozatím jediná substance, která v prospektivních randomizovaných

studiích ukázala prognostickou výhodu pro pacienty, kteří tuto léčbu prodělali. Riziko vyvinutí recidivy během prvních pěti let se touto adjuvantní terapií snižuje o 18% a riziko úmrtí o 11%. Přesto otázka optimálního dávkování a délky terapie není zcela zodpovězena. Existují různé léčebné režimy, jejichž užití se liší v různých zemích na americkém kontinentu, tak v evropských zemích. Ve střední Evropě se nejčastěji doporučuje nízkodávkový režim 3 x 3 miliony mezinárodních jednotek interferonu alfa subkutánně za týden po dobu 18 měsíců. Nově vyvinutý pegylovaný interferon má výhodu aplikace pouze jednou týdně. I u této substance ukázala velká prospektivní randomizovaná studie pozitivní dopad na přežití i zábranu vzniku recidiv. (Plewig G. et al., 2012)

Různé alternativy interferonové terapie jsou momentálně předmětem klinických studií. Mezi ně patří např. studie o účinnosti vakcíny MAGE-A3 u pacientů ve stádiu IIIB nebo IIIC, studie nových imunomodulátorů, jako např. CTLA4-inhibitor Ipilimumab u stádia IIIA až IIIC. U adjuvantní monoterapie interleukinem-2 nadále bohužel neexistují žádná solidní studijní data. (Plewig G. et al., 2012)

3.4.3.3 Adjuvantní cílená terapie

Rovněž v rámci plánovaných nebo již částečně probíhajících klinických studií se dále vyvíjejí nové substance s nadějí na snížení úmrtnosti a recidivy maligního melanomu. BRAF a NRAS inhibitory, tedy inhibitory některých mutovaných forem serin-threonin kináz, které jsou již v aktivním užívání u metastazovaného melanomu a o nichž bude

ještě dále v textu zmínka, představují další možné preparáty, které by mohly zaujmout významné místo v adjuvantní léčbě maligního melanomu.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.3.4 Adjuvantní radioterapie

Adjuvantní radioterapie se momentálně u maligního melanomu nedoporučuje, neboť nebyl prokázáný pozitivní dopad na snížení rizika vzniku recidiv nebo metastáz.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.4 Léčba metastáz

Bohužel dodnes i přes veškeré vědecké pokroky a nové objevy ve studiu melanomu a jeho případné léčby přetrvávají mizivé šance (nižší než 3%) na dlouhodobé přežití pacientů, u kterých se vyvinuly vzdálené metastázy maligního melanomu. Pacienti s plicními metastázami mají z těchto pacientů pravděpodobně nejlepší prognózu.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.4.1 Chirurgická léčba metastáz

Chirurgická léčba metastáz by měla být vždy první volbou, pokud je možné dosáhnout totální resekce metastázy za cenu přijatelné morbiditity zapříčiněné touto operací. U neoperabilních nádorů pak nutno zvážit možné cesty systémové protinádorové terapie.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.4.2 Chemoterapie

Ke zlatým standardům chemoterapie maligního melanomu patří dakarbacin, neboli DTIC. Dávkovacích schémat je několik, nejčastěji užívané je 800 až 1200 mg na m² tělesného povrchu intravenózně jednou za tři až čtyři týdny. Tato léčba zabírá přibližně u 5,3 až 23 % pacientů.(Plewig G. et al., 2012) Jako alternativy, popř. jako další možnosti při selhání dakarbacinu existují další mono- nebo polychemoterapie. Mezi ty nejčastěji užívané patří temozolomid, fotemustin, carboplatin s paclitaxelem a gemcitabin s treosulfanem.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.4.3 Imunoterapie

K moderním a velice slibným terapiím maligního melanomu patří imunomodulátor CTLA4-inhibitor Ipilimumab, který se aplikuje formou čtyř infuzí v odstupu třech týdnů. Je to monoklonální protilátka proti cytotoxickému T-lymfocytárnímu antigenu 4, která způsobí proliferaci T-lymfocytů. Protinádorový mechanismus je tedy až sekundárně zprostředkovaný těmito lymfocyty.(Plewig G. et al., 2012, Swetter S., 2011)

3.4.4.4 Cílená terapie

Zcela nové horizonty se otvírají díky relativně nedávno objeveným mutacím některých forem serin-threonin kináz, BRAF, NRAS a cKIT. Inhibitory těchto kináz hrají významnou roli v terapii maligního melanomu a poskytují jedinečné možnosti tzv. cílené terapie („targeted therapy“) u pacientů, u kterých byla mutace nalezeny. Největší část pacientů má mutaci BRAF a může tedy profitovat z léku Vemurafenib nebo Dabrafenib. Další, již menší část pacientů, u nichž byla nalezena mutace NRAS mohou profitovat

z tzv. MEK-inhibitorů. U akrolentiginózního a mukózního melanomu se ukazují být účinné cKIT-inhibitory Imatinib a Nilotinib, samozřejmě pouze za předpokladu průkazu cKIT mutace.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.4.5 Radioterapie

V případě cerebrálních metastáz možno vedle neurochirurgického zákroku nabídnout pacientovi možnost radioterapie. Je-li to z hlediska velikosti a počtu ložisek možné doporučuje se cílená, stereotaktivní radioterapie, která nepoškodí tolik zdravé mozkové tkáně jako celomozkové ozařování. Celomozková radioterapie se musí nasadit v případě rozsáhlejšího rozsevu mozkových metastáz.(Plewig G. et al., 2012)

3.4.5 Paliativní léčba a psychoonkologie

Paliativní péče se specializuje na prevenci a tišení bolestí a utrpení pacientů. Paliativní medicína užívá multidisciplinárního přístupu, který je založen na lékařích, farmaceutech, zdravotních sestrách, duchovní pomoci, sociálních pracovnících, psychologích a dalších specialistech. Tým paliativní péče by se měl zabývat jak fyzickými, tak emociálními, sociálními a duchovními potřebami pacienta.(Plewig G. et al., 2012)

3.5 Možnosti prevence maligního melanomu

U primární prevence je základním kamenem zajištění informovanosti obyvatelstva o exogenních rizikových faktorech způsobujících maligní melanom, především o ultrafialovém záření. Sekundární prevence se zabývá časným rozpoznáním daného

onemocnění a terciární prevence zajišťuje terapii a rehabilitace u pokročilých stádií nemoci.(Berking C., 2011) Přehled možností prevence maligního melanomu zobrazuje tabulka 4.

Tabulka 4: Přehled možností prevence maligního melanomu (Berking C., 2011).

Primární prevence
Zajištění informovanosti obyvatelstva o rizikových faktorech způsobujících dané onemocnění. V případě maligního melanomu se jedná především o exogenní rizikový faktor ultrafialové záření. Redukce dávky a redukce expozice ultrafialovému záření jsou hlavním cílem primární prevence.
Sekundární prevence
Časné rozpoznání daného onemocnění. U maligního melanomu je včasná diagnostika jedním z nejdůležitějších nástrojů, neboť prognóza tohoto onemocnění je přímo závislá na stádiu nemoci v době diagnózy. Screeningové vyšetření kůže obyvatelstva by mohlo přispět k včasnému zachytu těchto i jiných kožních novotvarů a mohlo by tak vést ke snížení mortality a morbidity dané populace.
Terciární prevence
Zajištění terapie a rehabilitace u pokročilých stádií nemoci. Organizace a provádění dispenzární péče u pacientů s diagnostikovaným maligním melanomem.

3.5.1 Primární prevence

Expozice ultrafialovému záření patří mezi ovlivnitelné noxy. Redukce dávky tohoto záření, obzvláště u rizikových osob a dětí je velmi důležitá. Na prvním místě stojí snaha vyhnout se excesivnímu vystavování se ultrafialovému záření. Protrahované slunění, vystavování se slunci v poledních hodinách mezi jedenáctou a patnáctou hodinou a užívání solárií patří mezi riziková chování. Děti by neměly mít přístup do solárií a měly by být rodiči poučené o ostražitosti vůči slunečnímu záření.(Berking C., 2011)

Snižování expozice ultrafialovému záření stojí na druhém místě po vyhýbání se tomuto záření. Její redukce je možná skrze oblečení, brýle a speciální ochranné krémy. Schopnost oblečení pohlcovat ultrafialové záření je závislá na druhu látky. Existují speciální materiály, které mají excelentní vlastnosti, chránící proti ultrafialovému

záření. Pokrývka hlavy je neodmyslitelnou součástí ochrany proti slunci. Části těla, které nejsou chráněny oblečením, nutno ošetřit speciálními ochrannými krémy proti ultrafialovému záření. Nově je možné zakoupit nejen krémy proti ultrafialovému záření B, ale i A. Nejčastější chybou v užívání těchto prostředků je nanášení příliš malých dávek. Uvádí se, že správnou ochranu, kterou přípravek slibuje, možno dosáhnout při dávce 2 mg na cm² kůže. Momentálně probíhají studie účinnosti různých substancí, např. statinů, fibrátů, vitamínu C a jiných, v souvislosti s jejich možnými chemoprotektivními účinky. Prozatím žádné takové vlastnosti dokázané nebyly. Souběžně se testují alfa-MSH-deriváty v subkutánním podání indukující zhnědnutí pokožky jako potenciální ochrana proti spálení sluncem. (Berking C., 2011)

3.5.2 Sekundární prevence

V rámci sekundární prevence je zásadní co možná nejvčasnější rozpoznání maligního melanomu. Předešlé oddíly této práce byly věnovány mimo jiné stagingu a prognóze onemocnění melanomem. Prognóza je v tomto případě přímo závislá právě na stádiu nemoci. U maligního melanomu je tedy včasná diagnostika jedním z nejdůležitějších nástrojů. Screeningové vyšetření kůže obyvatelstva by mohlo přispět k včasnému zachytu těchto i jiných kožních novotvarů a mohlo by tak vést ke snížení mortality a morbidit dané populace. Součástí screeningu by mělo být vyšetření celé kůže těla, nevyjímaje vlasovou pokožku a genitoanální oblast. Pigmentové skvrny a znaménka by měla být vyšetřena dermatoskopicky, a to zkušeným dermatologem. Kromě tohoto vyšetření, které by se mělo provádět minimálně jednou za rok, se rovněž doporučuje samovyšetření pokožky každým jedincem vícekrát za rok. Při nálezu jakékoliv změny

nebo něčeho neobvyklého či podezřelého se doporučuje okamžité vyhledání příslušného specialisty. Jedinci s pozitivní rodinnou anamnézou či jinými známými rizikovými faktory by měly být o to více ostražiti a pravidelné prohlídky kožním lékařem by měli aktivně vyhledávat.(Berking C., 2011)

3.5.3 Terciární prevence

Terciární prevenci, tedy terapii a dispenzární péči (Berking C., 2011), se práce věnuje v předešlých oddílech.

4 Vymezení cílů práce a stanovení hypotéz

Cílem mojí práce bylo určení hlavních rizikových faktorů maligního melanomu v České republice a v Německu a zjištění příčin zvýšeného trendu nemocnosti a úmrtnosti na maligní melanom v těchto dvou sousedních státech. Výsledky studie by měly přispět z hlediska klinického, histopatologického i veřejného zdravotnictví ke zvýšené informovanosti populace o rizikových, diagnostických a prognostických faktorech spojených s tímto zhoubným novotvarem. Výsledky studie budou využity jako osvětový materiál pro zvýšení povědomí o faktorech zevního prostředí způsobujících poškození kůže a ovlivňujících tak vznik nádorových onemocnění. Jsou zde zdůrazněny hlavní rizikové faktory vzniku maligního melanomu, metody jeho prevence a časného zachytu.

Pracovní hypotéza se opírá o světovou literaturou doložený fakt, že za jeden z nejdůležitějších (environmentálních) rizikových faktorů vzniku maligního melanomu je v dnešní době považováno ultrafialové záření. Z tohoto důvodu je prezentace výsledků o rizikových faktorech a metodách prevence uvedeného zhoubného novotvaru zcela zásadní pro snižování incidence melanomu a jeho časnou diagnostiku.

5 Metoda a způsob realizace práce

5.1 Druh studie

Tato práce je založena na retrospektivně-prospektivní analytické studii případů a kontrol, která se zaměřuje na detekci a analýzu rizikových faktorů maligního melanomu a behaviorální charakteristiky a další znaky pacientů diagnostikovaných s tímto zhoubným novotvarem a zdravých osob v kontrolní skupině.

5.2 Sběr dat a způsob realizace

Práce byla realizována na Dermatovenerologické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a na Klinice dermatologie a alergologie Ludwig-Maximilians univerzity v Mnichově. Obě dvě kliniky patří ve své zemi k největším a nejproslulejším pracovištím ve svém oboru a intenzivně se zabývají vědou, výzkumem a vzděláváním lékařů. Sběr dat proběhl na obou pracovištích prospektivně formou dvacetipětibodového dotazníku adresovaného pacientům s maligním melanomem a kontrolní skupině jedinců. Dotazník byl zaměřen na fakta týkající se hlavních známých rizikových faktorů maligního melanomu, tedy faktorů jak environmentálních a behaviorálních, tak geneticky daných. Dotazy se týkaly informací aktuálních a retrospektivních. Respondenti odpovídali na dotazník samostatně, data týkající se histologických výsledků byla kontrolována realizátorem studie. Po dokončení sběru dat jsme udělali jejich statistické zpracování a analýzu.

5.3 Statistické zpracování

5.3.1 Respondenti

Do studie bylo zařazeno 224 konsektivních případů diagnostikovaných jako kožní maligní melanom. Diagnóza byla založena na histopatologickém vyšetření excidované tkáně. Pacienti, u nichž maligní melanom nebyl prokázán, byli ze studie vyloučeni. Celkem 268 jedinců bylo zařazeno do skupiny kontrol. Nezbytnou podmínkou pro možnost zařazení mezi kontrolní případy byla negativní anamnéza onemocnění asociovaného s expozicí ultrafialovému záření. 83% dotázaných jedinců ze skupiny případů a 62% dotázaných respondentů spadajících do skupiny kontrol souhlasilo s účastí na studii. Pro obě dvě skupiny společné kritérium nutné pro možnost účasti ve studii bylo pravdivé a úplné vyplnění dotazníku.

5.3.2 Sledované faktory a proměnné

Různé faktory spojené s expozicí ultrafialovému záření byly posuzovány pomocí strukturovaného dotazníku, jehož znění je v tabulce 5. Jednalo se jednak o charakteristiky dané a neměnné a dále o faktory environmentální, behaviorální a sociodemografické.

V první části dotazníku se otázky týkaly následujících skutečností: pohlaví (muž, žena), věk, ukončené vzdělání (základní, středoškolské, vysokoškolské), původní barva vlasů (rusá, blond, hnědá, černá), barva očí (modrá, zelená, šedá, hnědá nebo černá), reakce na sluneční záření neboli fototyp (I = kůže vždy zrudne, nikdy nezhnědne; II = kůže vždy

zrudne, někdy zhnědne; III = kůže zřídka zrudne, vždy zhnědne; IV = kůže nikdy nezrudne, vždy zhnědne; V = tmavší pleť; VI = černá pleť), počet spálení od slunce v dětství a dospívání (nikdy, 1 – 5x, 6 – 10x, 11 – více), užívání krému s ochranným faktorem při pobytu na slunci (nikdy, zřídka, často, vždy, opakovaně), užívání solárií (nikdy, občas = jednou za dva měsíce, často = každý týden), volný čas strávený na slunci (nikdy, občas = 30% času, často = 60% času, téměř vždy = 90% času), expozice slunečnímu záření během výkonu zaměstnání (nikdy, občas = 30% času, často = 60% času, téměř vždy = 90% času), dovolená u moře (nikdy, zřídka, pravidelně = každý rok jednou ročně, vícekrát za rok), dovolená na horách (nikdy, zřídka, pravidelně = každý rok jednou ročně, vícekrát za rok), rodinná anamnéza kožního nádoru (ano, ne), osobní anamnéza kožního nádoru (ano, ne), provádění samovyšetření vlastní pokožky (ano, ne), povědomí o možnosti vyšetření znamének odborníkem (ano, ne), prohlídka u dermatologa (nikdy, zřídka, pravidelně), počet znamének na těle (do 10, 11 – 20, více než 20). Tato sekce rovněž zahrnovala kontrolní otázku týkající se anamnesticky diagnózy jiného kožního nádoru než maligní melanom (bazaliom, spinaliom, jiný typ kožního nádoru, žádný typ kožního nádoru).

Druhá, poslední část dotazníku byla orientována pouze na skupinu případů. V této sekci se zkoumaly následující skutečnosti: důvod vyšetření (změna velikosti, tvaru nebo barvy znaménka; krvácení ze znaménka; svědění znaménka; kosmetické důvody; preventivní a jiné důvody), druh melanomu (superficiálně se šířící melanom, lentigo maligna melanom, nodulární melanom, akrální melanom, amelanotický melanom), histologické stádium melanomu (Clarkův stupeň a Breslowova tloušťka), exstirpace

sentinelové uzliny (ano, ne), výsledek vyšetření sentinelové uzliny (pozitivní, negativní, operace neprovedena).

Tabulka 5: Dotazník orientovaný na možné rizikové faktory maligního melanomu.

Otázky		Možnosti odpovědi				
0. Místo bydliště	a) Česká republika b) Německo					
1. Pohlaví:	a) muž b) žena					
2. Věk:	a) ≤40 b) 41-55 c) 56-69 d) ≥70					
3. Ukončené vzdělání:	a) vysokoškolské b) středoškolské c) základní					
4. Původní barva vlasů:	a) rušá b) blond c) hnědá d) černá					
5. Barva očí:	a) modrá b) zelená c) šedá d) hnědá/černá					
6. Kožní fototyp (reakce na sluneční záření):	a) I (Kůže vždy zrudne, nikdy nezhnědne.) b) II (Kůže vždy zrudne, někdy zhnědne.) c) III (Kůže zřídka zrudne, vždy zhnědne.) d) IV (Kůže nikdy nezrudne, vždy zhnědne.) e) V (Tmavší pleť) f) VI (Černá pleť)					
7. Počet spálení sluncem v dětství a dospívání:	a) nikdy b) 1 - 5x c) 6 - 10x d) 11 - více					
8. Používáte krém s ochranným faktorem při pobytu na slunci?	a) nikdy b) zřídka c) často d) vždy					e) opakovaně
9. Chodíte do soláří?	a) nikdy b) občas (1 x za dva měsíce) c) často (každý týden)					
10. Trávíte svůj volný čas na slunci?	a) nikdy b) občas (30% času) c) často (60% času)					
11. Jste vystaveni slunečnímu záření během výkonu zaměstnání?	a) nikdy b) občas (30% času) c) často (60% času)					
12. Jezdíte na dovolenou k moři?	a) nikdy b) zřídka c) pravidelně (každý rok) d) vícekrát za rok					
13. Jezdíte na dovolenou na hory?	a) nikdy b) zřídka c) pravidelně (každý rok) d) vícekrát za rok					
14. Vyskytl se ve Vaší rodině nějaký kožní nádor?	a) ano b) ne					
15. Vyskytl se u Vás v minulosti již nějaký kožní nádor?	a) ano b) ne					
16. Provádíte samovyšetření vlastní pokožky?	a) ano b) ne					
17. Víte o možnosti vyšetření znamének odborníkem?	a) ano b) ne					
18. Chodíte na prohlídky k dermatologovi?	a) nikdy b) zřídka c) pravidelně					
19. Kolik znamének máte na těle?	a) 10 a méně b) 11 - 20 c) více než 20					
20. Co Vás přimělo k vyšetření?	a) změna velikosti/tvaru/barvy znaménka b) krvácení ze znaménka c) svědění znaménka d) kosmetické důvody e) preventivní a jiné důvody f) jiný typ kožního nádoru					
21. Vyskytl se u Vás v současné době i jiné kožní nádory?	1) ne 2) ano.					
V případě diagnózy maligního melanomu (otázky 22. - 25.):						
22. Jaký druh melanomu byl diagnostikován?	a) superficálně se šířící melanom b) lentigo maligna melanom c) nodulární melanom d) akroliní melanom e) amelanotický melanom					
23. V jakém histologickém stádiu byl melanom diagnostikován?	1) Clarkův stupeň: 2) Breslowova tloušťka v mm: a) ano b) ne	a) I b) II c) III d) IV e) V				
24. Bylo provedeno odstranění sentinelové uzliny?	a) ano b) ne					
25. Výsledek sentinelové uzliny:	a) pozitivní b) negativní c) neprovedeno					

5.3.3 Modely

Pro přehlednost a lepší vyjádření výsledků byly vytvořeny tři modely: biologický, životního stylu a model expozice. Čtvrtým modelem byl základní model, jenž byl součástí všech zmíněných modelů. Základní model sloužil k průkazu vlivu základních demografických a socioekonomických faktorů na výskyt melanomu, jako je pohlaví, věk a vzdělání. Proměnné byly přidávány do zmíněných modelů postupně. Bylo sledováno, zda zlepšují vypovídací schopnost modelu, jestliže ano, byly v modelu ponechány.

Proměnné v biologickém modelu byli následující: barva očí (světlá versus tmavá), barva vlasů (rusá, blond, hnědá, černá) a kožní fototyp (I, II, III, IV a V). Proměnné v modelu životního stylu zahrnovaly užívání krému s ochranným faktorem (nikdy nebo zřídka, často, opakovaně), užívání solárií (nikdy, občas, často), expozici slunečnímu záření během zaměstnání (nikdy, občas, často nebo vždy) a frekvenci dovolených u moře (nikdy, zřídka, pravidelně, vícekrát za rok). Model expozice obsahoval pouze jednu proměnnou, a to počet spálení sluncem v dětství a adolescenci (nikdy, jednou až pětkrát, šestkrát až desetkrát, jedenáctkrát a více).

5.3.4 Statistická analýza

Asociace mezi rizikovými faktory a výskytem maligního melanomu byly posuzovány pomocí multivariantní logistické regrese. K posouzení sociodemografických a dalších proměnných souvisejících se sluneční expozicí byly vytvořeny čtyři modely, které jsou prezentovány ve výsledcích.

Výsledky jsou prezentovány jako poměry šancí, v anglickém jazyce „odds ratio“ (ORs) a jako 95% konfidenční intervaly (95% CI). K výpočtu analýz byl použit statistický program STATA, verze 11.0.

6 Výsledky

Jednotlivé odpovědi respondentů na otázky v dotazníku jsou souborně zobrazeny v tabulkách 6 až 8.

Při použití logistické regrese je nezbytné zjistit, zda se mezi nezávisle proměnnými nevyskytuje multikolinearita, tzn. nezávislé proměnné by neměly být mezi sebou vysoce korelovány. I přes vyloučení multikolinearity ale nelze vysvětlující proměnné brát jako zcela nezávislé. Přidáváním dalších nezávisle proměnných do modelu jsou ovlivněny i koeficienty ostatních proměnných v modelu. Vliv každé nezávisle proměnné je odhadován tak, že je kontrolováno působení ostatních proměnných, které vstupují do modelu.

Tabulka 6: Charakteristika vybrané populace – přehled neovlivnitelných proměnných.

Otázky a odpovědi	Případy (n)	Případy (%)	Kontroly (n)	Kontroly (%)
Pohlaví:				
a) muž	111	49,6	125	46,6
b) žena	113	50,4	143	53,4
Věk:				
a) ≤40	8	3,6	8	3
b) 41-55	73	32,6	120	44,8
c) 56-69	49	21,9	58	21,6
d) ≥70	94	41,9	82	30,6
Barva vlasů:				
a) rusá	25	11,2	18	6,7
b) blond	93	41,5	110	41
c) hnědá	77	34,4	68	25,4
d) černá	29	12,9	72	26,9
Barva očí:				
a) modrá	105	46,9	97	36,2
b) zelená	35	15,6	30	11,2
c) šedá	7	3,1	6	2,2
d) hnědá/černá	77	34,4	135	50,4
Kožní fototyp (reakce na sluneční záření):				
a) I (Kůže vždy zrudne, nikdy nezhnědne.)	57	25,4	46	17,2
b) II (Kůže vždy zrudne, někdy zhnědne.)	109	48,7	86	32
c) III (Kůže zřídka zrudne, vždy zhnědne.)	36	16,1	106	39,6
d) IV (Kůže nikdy nezrudne, vždy zhnědne.)	4	1,8	13	4,9
e) V (Tmavší pleť.)	18	8	17	6,3
f) VI (Černá pleť.)	0	0	0	0
Vyskytl se ve Vaší rodině nějaký kožní nádor?				
a) ano	104	46,4	101	37,7
b) ne	120	53,6	167	62,3
Vyskytl se u Vás v minulosti již nějaký kožní nádor?				
a) ano	122	54,5	57	21,3
b) ne	102	45,5	211	78,7
Kolik znamének máte na těle?				
a) 10 a méně	42	18,8	88	32,8
b) 11 - 20	172	76,7	156	58,2
c) více než 20	10	4,5	24	9
Vyskytují se u Vás v současné době i jiné kožní nádory?				
1) ne	224	100	268	100
2) ano:	0	0	0	0

Tabulka 7: Charakteristika vybrané populace – přehled ovlivnitelných proměnných.

Otázky a odpovědi	Případy (n)	Případy (%)	Kontroly (n)	Kontroly (%)
Místo bydliště:				
a) Česká republika	13	5,8	14	5,2
b) Německo	211	94,2	254	94,8
Ukončené vzdělání:				
a) vysokoškolské	62	27,7	34	12,7
b) středoškolské	123	54,9	135	50,4
c) základní	39	17,4	99	36,9
Počet spálení sluncem v dětství a dospívání:				
a) nikdy	18	8	81	30,2
b) 1 – 5x	12	5,4	109	40,7
c) 6 – 10x	43	19,2	35	13,1
d) 11 – více	151	67,4	43	16
Používáte krém s ochranným faktorem při pobytu na slunci?				
a) nikdy	15	6,7	3	1,1
b) zřídka	43	19,2	12	4,5
c) často	44	19,6	68	25,4
d) vždy	58	25,9	105	39,1
e) vždy, opakovaně	64	28,6	80	29,9
Chodíte do solárií?				
a) nikdy	166	74,1	197	73,5
b) občas (1 x za dva měsíce)	48	21,4	69	25,8
c) často (každý týden)	10	4,5	2	0,7
Trávíte svůj volný čas na slunci?				
a) nikdy	66	29,5	15	5,6
b) občas (30% času)	117	52,2	201	75
c) často (60% času)	35	15,6	45	16,8
d) téměř vždy (90% času)	6	2,7	7	2,6
Jste vystaveni slunečnímu záření během výkonu zaměstnání?				
a) nikdy	76	33,9	129	48,1
b) občas (30% času)	117	52,2	109	40,7
c) často (60% času)	27	12,1	22	8,2
d) téměř vždy (90% času)	4	1,8	8	3
Jezdíte na dovolenou k moři?				
a) nikdy	56	25	70	26,1
b) zřídka	87	38,8	57	21,3
c) pravidelně (každý rok)	42	18,8	109	40,7
d) vícekrát za rok	39	17,4	32	11,9
Jezdíte na dovolenou na hory?				
a) nikdy	109	48,7	75	27,9
b) zřídka	46	20,5	49	18,3
c) pravidelně (každý rok)	52	23,2	65	24,3
d) vícekrát za rok	17	7,6	79	29,5
Provádíte samovyšetření vlastní pokožky?				
a) ano	36	16,1	162	60,4
b) ne	188	83,9	106	39,6
Víte o možnosti vyšetření znamének odborníkem?				
a) ano	172	76,8	261	97,4
b) ne	52	23,2	7	2,6
Chodíte na prohlídky k dermatologovi?				
a) nikdy	21	9,4	24	9
b) zřídka	45	20,1	58	21,6
c) pravidelně	158	70,5	186	69,4
Důvod vyšetření:				
a) změna velikosti/ tvaru/barvy znaménka	51	22,8	127	47,4
b) krvácení ze znaménka	23	10,3	0	0
c) svědění znaménka	39	17,4	4	1,5
d) kosmetické důvody	4	1,8	63	23,5
e) preventivní a jiné důvody	107	47,7	74	27,6

Tabulka 8: Charakteristika vybrané populace – přehled proměnných týkajících se pouze kolektivu případů, tedy pacientů s maligním melanomem.

Otázky a odpovědi	Případy (n)	Případy (%)
Jaký druh melanomu byl diagnostikován?		
a) superficiálně se šířící melanom	155	69,2
b) lentigo maligna melanom	0	0
c) nodulární melanom	48	21,4
d) akirální melanom	17	7,6
e) amelanotický melanom	4	1,8
V jakém histologickém stádiu byl melanom diagnostikován?		
1) Clarkův stupeň:		
a) I	0	0
b) II	124	55,3
c) III	81	36,2
d) IV	19	8,5
e) V	0	0
2) Breslowova tloušťka v mm:		
a) 0,01 - 0,59 mm	128	57,1
b) 0,6 - 1,0 mm	48	21,4
c) 1,01 - 2,0 mm	29	13
d) 2,01 mm a více	19	8,5
Bylo provedeno odstranění sentinelové uzliny?		
a) ano	80	35,7
b) ne	144	64,3
Výsledek sentinelové uzliny:		
a) pozitivní	40	17,9
b) negativní	40	17,9
c) neprovedeno	144	64,2

6.1 Základní model

Deskriptivní data 224 případů a 268 kontrol jsou zobrazena v tabulkách 6 až 8. Výsledky jednotlivých modelů jsou prezentovány v tabulce 9. Věk respondentů byl v rozmezí mezi 31 a 94 lety. Distribuce probandů podle pohlaví neprokázala žádné rozdíly. Jedinci v kontrolní skupině měli častěji univerzitní vzdělání než osoby ve skupině případů.

Tabulka 9: Faktory ovlivňující incidenci maligního melanomu. Pozn.: Všechny prezentované modely jsou porovnávány se základním modelem.

Modely		Základní		Biologický		Životního stylu		Expozice		
Proměnné	Podskupiny	Poměry šancí	Signifikance / p-hodnota	95% konfidenční interval	Poměry šancí	Signifikance / p-hodnota	95% konfidenční interval	Poměry šancí	Signifikance / p-hodnota	95% konfidenční interval
Pohlaví	muž	1			1			1		
	žena	0,973		0,659-1,435	1,22		0,783-1,922	0,982		0,639-1,532
Věk (roky)	≤40	1			1			1		
	41-55	0,399		0,136-1,172	0,348		0,169-1,777	0,333		0,092-1,208
	56-69	0,453		0,148-1,385	0,604		0,178-2,051	0,526		0,134-2,053
	≥70	0,561		0,189-1,667	1,016		0,306-3,374	0,558		0,140-2,220
Ukončené vzdělání	vysokoškolské	3,483	0,1% / <0,001	1,871-6,485	4,107	0,1% / <0,001	2,046-8,242	3,870	0,1% / <0,001	1,885-7,943
	středníškolské	2,206	0,1% / <0,001	1,364-3,568	1,857	5% / <0,05	1,094-3,151	3,173	0,1% / <0,001	1,806-5,577
	základní	1			1			1		
Kožní nádor v minulosti	ano	4,216	0,1% / <0,001	2,798-6,352	4,689	0,1% / <0,001	2,969-7,408	3,738	0,1% / <0,001	2,364-5,910
	ne	1			1			1		
Barva očí	hnědá/černá	1			1			1		
	modrá/zelená/síedá	2,642	0,1% / <0,001	1,555-4,491	2,642	0,1% / <0,001	1,555-4,491	1		
Původní barva vlasů	černá	1			1			1		
	rusá	3,597	5% / <0,05	1,341-9,646	3,597	5% / <0,05	1,341-9,646	1		
	blond	1,636		0,722-3,706	1,636		0,722-3,706	1		
	hnědá	2,756	1% / <0,01	1,296-5,860	2,756	1% / <0,01	1,296-5,860	1		
	III	1			1			1		
	II	4,028	0,1% / <0,001	1,929-8,411	4,028	0,1% / <0,001	1,929-8,411	1		
	IVaV	4,837	0,1% / <0,001	2,574-9,086	4,837	0,1% / <0,001	2,574-9,086	1		
	IVbV	6,294	0,1% / <0,001	2,392-16,562	6,294	0,1% / <0,001	2,392-16,562	1		
Užívání ochranného krému	nikdy/zřídka	1			1			10,530	0,1% / <0,001	4,642-23,888
	často	1,630			1,630			1,630		0,861-3,017
	vždy	1			1			1		
Užívání solárií	opakovaně	1,910	5% / <0,05	1,071-3,407	1,910	5% / <0,05	1,071-3,407	1		
	nikdy	1			1			1		
	občas	1,288			1,288			1,288		0,715-2,319
	často	5,732	5% / <0,05	1,050-31,297	5,732	5% / <0,05	1,050-31,297	1		
	nikdy	1			1			1		
Dovolené u moře	zřídka	1,936	5% / <0,05	1,049-3,571	1,936	5% / <0,05	1,049-3,571	1		
	pravidelně	0,389	1% / <0,01	0,191-0,792	0,389	1% / <0,01	0,191-0,792	1		
	vícekrát za rok	1,955		0,839-4,556	1,955		0,839-4,556	1		
	nikdy	1			1			1		
Sluneční expozice během zaměstnání	občas	2,075	1% / <0,01	1,525-3,441	2,075	1% / <0,01	1,525-3,441	1		
	často/vždy	1,639		0,752-3,569	1,639		0,752-3,569	1		
Počet spálené kůže v dětství a adolescence	nikdy	1			1			1		
	1-5x	0,665		0,284-1,558	0,665		0,284-1,558	0,665		0,284-1,558
	6-10x	5,345	0,1% / <0,001	2,511-11,378	5,345	0,1% / <0,001	2,511-11,378	5,345	0,1% / <0,001	2,511-11,378
	11+ více	26,751	0,1% / <0,001	12,601-54,687	26,751	0,1% / <0,001	12,601-54,687	26,751	0,1% / <0,001	12,601-54,687
Logaritmus věkové hodnoty		29,63			29,63			29,63		
Čest věkové hodnoty	p-hodnota	0,000			0,000			0,000		

6.2 Biologický model

Barva očí a vlasů dohromady s kožním fototypem byly sledovány v biologickém modelu. Statisticky signifikantní vliv na riziko vzniku melanomu měla barva očí a vlasů. Respondenti se světlejší barvou očí (modrá, zelená a šedá) měli 2,6 krát vyšší riziko vzniku maligního melanomu než jedinci s tmavýma očima (hnědá a černá). Riziko maligního melanomu pro osoby s původní barvou vlasů rusá bylo signifikantně vyšší než u těch, jejichž barva vlasů byla černá nebo hnědá (OR=3,597, 95% konfidenční interval 1,341-9,646). Osoby s kožním fototypem I a II měli signifikantně vyšší riziko onemocnění melanomem ve srovnání s fototypem III (OR 4,028 a 4,837, 95%CI 1,929-8,411 a 2,574-9,086).

6.3 Model životního stylu

Model životního stylu obsahoval užívání krému s ochranným faktorem proti ultrafialovému záření, užívání solárií, sluneční expozici v době vykonávání zaměstnání a dovolené. Respondenti, kteří udali, že neužívají ochranné krémy, měli desetkrát vyšší riziko vývoje maligního melanomu než dotazovaní, kteří jej užívají vždy (95% CI 4,642-23,888). Ačkoliv u lidí, kteří zvolili odpověď „opakovaně“, to znamená užití ochranného krému vícekrát než jednou za dobu jednoho pobytu na slunci, se ukázalo být riziko maligního melanomu vyšší ve srovnání se skupinou, která udala odpověď „vždy“.

Osoby užívající solária měli šestkrát vyšší riziko vzniku maligního melanomu než ti, jenž do solárií nechodí nikdy. Účastníci studie cestující pravidelně na dovolenou k moři měli menší riziko vzniku maligního melanomu než osoby, které na dovolenou k moři nejezdí

nikdy. Jedinci občas pracující na přímém slunci měli dvakrát vyšší riziko maligního melanomu než lidé, kteří venku nepracují.

6.4 Model expozice

Role počtu spálení kůže sluncem v období dětství a adolescence byla testována v posledním vytvořeném modelu, modelu expozice. Osobní anamnéza spálení kůže v raném životním období jednou až desetkrát nezvýšila signifikantně riziko vzniku melanomu. Nicméně zvýšila-li se frekvence slunečního spálení na jedenáctkrát a více, bylo vysledováno markantní zvýšení rizika melanomu. Tento faktor se ukázal být jako jeden z nejvíce signifikantních výsledků s OR 5,345 (CI 95%CI 2,511-11,378) pro počet spálení desetkrát a méně a OR 26,251 pro spálení jedenáctkrát a výše (95%CI 12,601-54,687).

6.5 Souhrn výsledků

Prevence maligního melanomu byla v posledních deseti letech často diskutovaným tématem. Jeden z důvodů je možnost ovlivnění některých rizikových faktorů vedoucích ke vzniku maligního melanomu. Tyto námi ovlivnitelné rizikové faktory zahrnují styl chování se na přímém slunci, a s tím spojený počet spálení kůže sluncem, užívání krému s ochranným faktorem, navštěvování solárií, volný čas a dovolené strávené na slunci nebo čas strávený na slunci během výkonu zaměstnání. Tyto proměnné patřily mezi hlavní body zájmu této práce. Dermatologicky orientované otázky zaměřující se na samovyšetření kůže, návštěvnost a vyšetření u specialisty nebo důvod vyšetření byly součástí dotazníku. K dalším sociodemografickým informacím, které byly sbírány,

patřilo např. dosažené vzdělání nebo způsob trávení dovolené. Nicméně v tomto dvaceti pěti bodovém dotazníku byly koncentrovány i dotazy týkající se nemodifikovatelných faktorů, jako např. rodinná nebo osobní anamnéza maligního melanomu nebo jiných kožních nádorů, počet znamének, kožní fototyp, barva vlasů a očí, pohlaví a věk. Naším cílem bylo zhodnotit aktuální povědomí a znalost rizikových faktorů maligního melanomu a jeho prevence.

V naší studii jsme prokázali, že zvýšené riziko vývoje maligního melanomu mají osoby s rusými vlasy, jedinci s kožním fototypem I a II a lidé, kteří během dětství a adolescence trpěli častějším spálením kůže sluncem. Časté užívání solárií se ukázalo být jako nejdůležitější rizikový faktor vzniku maligního melanomu. Vyšší vzdělání a čas strávený slunci v době vykonávání zaměstnání se zdají být také faktory asociované s maligním melanomem.

7 Diskuse

7.1 Limitace práce

Mezi hlavní limitace této práce patří fakt, že respondenti odpovídali na dotazy v dotazníku samostatně a to je důvod, proč mohly být některé otázky špatně pochopeny a chybně zodpovězeny. Nízké počty respondentů ve vybraných skupinách znemožnily prezentovat některé výsledky jako statisticky signifikantní. K jedné takové skupině patří osoby pracující na přímém slunci. Naše výsledky ukazují důležitost užívání krémů s ochranným faktorem proti ultrafialovému záření. Kdyby otázky týkající se tohoto tématu byly více specifické, bylo by možné získat zajímavá a cenná data. Taková data by pak mohla ukázat např. na množství nanášeného ochranného krému, velikost nejčastěji užívaného ochranného faktoru apod. Otázky týkající se detailnějšího prozkoumání např. sportovních a jiných volnočasových aktivit, jako např. práce na zahradě, vysokohorská turistika či plavání, by mohly pomoci lépe zmapovat případně rizikové chování pacientů s maligním melanomem.

7.2 Interpretace výsledků a recenze literatury

Magdum et al. přišel ve své studii, která byla založena na dotazníku pro plastické chirurgy na to, že pouhých 37.5% respondentů správně identifikovalo délku účinkování ochranného krému jako 3 až 4 hodiny. Půlka účastníků studie nevěděla, že geografické podmínky mohou měnit vlastnosti ochranného krému. Rovněž polovina respondentů nevěděla o protektivním účinku oblečení. Tyto výsledky jasně ukazují, že znalost ochranných prostředků a vůbec celkové povědomí o možných preventivních

opatřeních proti vzniku maligního melanomu je velmi nízká i u lidí s vyšším vzděláním a u odborníků. Zlepšení těchto znalostí by mohlo pozitivně ovlivnit primární i sekundární prevenci maligního melanomu. (Magdum A. et al., 2012)

Součástí zlepšování znalostí a tím i prevence maligního melanomu je vzdělávání odborníků v dermatoskopii. Zalaudek et al. referuje o výsledcích 3. Konference o Kožních Novotvarech 2011 v Austrálii, kde jedním z hlavních témat programu byla důležitost právě dermatoskopie v primární a sekundární prevenci zhoubných nádorů kůže. (Zalaudek I. et al., 2011)

Náš základní model ukázal, že vyšší vzdělání je spojené s vyšším rizikem vzniku maligního melanomu. Tento fakt se může zdát být překvapivý, vzhledem k tomu, že většina onemocnění, jejich incidence, prevalence a mortalita, je spojená s nižším stupněm vzdělání nebo nižším socioekonomickým statutem. Výsledky naší studie ukazují v případě maligního melanomu opak. K podobným záměrům došel i Mackenbach, který referuje o vyšší incidenci kožního melanomu, zhoubných nádorů tlustého střeva a mozku u mužů a melanomu, novotvarů tlustého střeva, prsu a vaječníku u žen právě ve vyšších socioekonomických skupinách obyvatelstva. Dalším zjištěním bylo, že se ve většině studií ukazuje u lidí z vyšších socioekonomických kruhů vyšší šance na přežití. (Mackenbach J. P., 2006) Lidé s vyšším socioekonomickým standardem si mohou dovolit častěji cestovat za dovolenou a mají tedy šanci být více vystaveni slunečnímu záření. Lidé s vyšším vzděláním jsou si obecně více vědomi nutnosti prevence chorob a chodí častěji na pravidelné preventivní prohlídky. Incidence melanomu se tak v této skupině obyvatelstva může zdát být vyšší. Díky

našemu biologickému modelu jsme mohli prokázat, že respondenti se světlou barvou očí mají třikrát vyšší riziko maligního melanomu než lidé s tmavou barvou očí. Dále se také povedlo prokázat, že lidé s rusou barvou vlasů a osoby s kožním fototypem I a II mají signifikantně zvýšené riziko vzniku melanomu. Tyto závěry jsou v literatuře obecně potvrzovány. Naše data neukázala signifikantně zvýšené riziko melanomu u lidí se světlými vlasy, ačkoliv i toto tvrzení je obecně uznávané. Např. Ballester et al. ukázal ve své práci, že ve Španělsku je riziko maligního melanomu statisticky signifikantní u osob s blond nebo rusými vlasy, u lidí s mnoha melanocytárními névy, u jedinců s kožním fototypem I a II a u pacientů s osobní anamnézou aktinické keratózy nebo nemelanomového kožního novotvaru.(Ballester I. et al., 2012) Existují tři možná vysvětlení našich výsledků. Barva vlasů může být vzhledem k rizikovosti onemocnění melanomem obecně přeceňována a vlastní důležitou roli hraje spíše světlejší kožní fototyp a tendence k rychlému spálení kůže sluncem. Lidé s rusou barvou vlasů jsou známí tím, že ruku v ruce s rusou barvou vlasů jde kožní fototyp, u kterého se nelze téměř nikdy opálit. Na druhé straně lidé s blond vlasy ukazují výrazné rozdíly v typu reakce na sluneční záření. V této skupině obyvatelstva tedy mohou být i jedinci s vynikajícími opalovacími schopnostmi. Dalším možným vysvětlením je, že vzhledem k tomu, že respondenti odpovídali na dotazník samostatně, mohlo dojít k neúmyslné chybě při odpovědích týkajících se barvy vlasů. To znamená, že např. lidé s tmavě blond vlasy udali barvu hnědou (jako světlehnědou) nebo naopak. Další hypotézou je, že populace s blond vlasy si je více vědoma rizika vzniku i jiných forem kožních nádorů, a tudíž více dbá na ochranu proti slunečnímu záření.

Jaimes and Marghoob zkoumali hlavní rizikové faktory maligního melanomu v italské populaci a navrhli rozdělit obyvatelstvo do rizikových podskupin. Toto rozdělení by pak vedlo větším možnostem cíleného vzdělávání zaměřeného na prevenci, k minimalizaci sluneční expozice a k diagnóze maligního melanomu v ranějších fázích.(Jaimes N., Marghoob A. A., 2012) Z tohoto pohledu lze naše výsledky také interpretovat podobným způsobem. Vyplyvá z nich, že cílené, koncentrované preventivní kampaně u vysokorizikových skupin obyvatelstva by mohly být důležitou součástí snahy zvyšování úrovně prevence maligního melanomu. Studie případů a kontrol týkající se chování na slunci v České republice od autorů Vránová a spol. uvádí, že nejvíce alarmující rizikové faktory jsou celodenní sluneční expozice v adolescenci, časté horské pobyty a neadekvátní užívání ochranného krému v dospělosti.(Vranova J. et al., 2012) V našem modelu životního stylu jsme zkoumali způsob a efekt užívání krémů s ochranným faktorem proti ultrafialovému záření. Naše výsledky ukazují, že jeho pravidelné užívání snižuje riziko vzniku maligního melanomu. Respondenti, kteří ochranný krém užívají vždy při pobytu na slunci, měli mnohem nižší riziko vzniku melanomu než ti, kteří udali, že jej neužívají nikdy. Zajímavé je, že lidé, kteří zvolili v dotazníku možnost opakovaného užívání krému během jednoho slunění, měli vyšší riziko melanomu než skupina s odpovědí „vždy“ na dotaz o užívání ochranného krému. To by mohlo znamenat, že respondenti, kteří vědí, že se snadno mohou na slunci spálit nebo se na slunci necítí komfortně, užívají ochranný krém pro jistotu opakovaně během jednoho slunění. Toto vysvětlení by pak ale rovněž naznačovalo, že tito jedinci trpěli častějšími slunečními spáleninami. Zde je důležité zmínit, že existují i autoři, kteří nesouhlasí s důležitostí užívání ochranného krému jako prevence vzniku maligního melanomu.

Planta píše o kontroverzích užívání krémů s ochranným faktorem za účelem redukce rizika vzniku kožních novotvarů, především maligního melanomu. V svém článku diskutuje nad problémem nedostatečné existence důkazů ochranného účinku takovýchto krémů.(Planta M. B., 2011) Ačkoliv v naší studii jsme mohli prokázat signifikantní rozdíly v incidenci melanomu mezi pacienty ochranné krémy nikdy neužívající a těmi, co je užívají vždy, souhlasíme s výše zmíněným autorem o důležitosti a nutnosti získání více důkazů v této problematice.

Užívání solárií mělo v naší studijní populaci velmi špatný vliv na riziko vzniku maligního melanomu. Veierød et al. rovněž ve svém článku uvádí, že riziko maligního melanomu stoupá např. při zvyšování intermitentní sluneční expozice nebo při užívání solárií.(Veierød M. B. et al., 2010) Doré a Chignol publikovali ucelený přehled studií zabývajících se právě užíváním solárií a s tím spojeným rizikem vývoje maligního melanomu.(Doré J. F., Chignol M. C., 2011) S ohledem na tyto důkazy a výsledky vyplývající z našeho modelu životního stylu, silně podporujeme tendence mnoha evropských zemí uzákonit zákaz užívání solárií osobám mladších 18 let a doufáme, že i další země budou následovat jejich příklad.

Respondenti cestující pravidelně do přímořských oblastí překvapivě ukázali v naší studii nižší riziko vzniku maligního melanomu než lidé, kteří do těchto krajín nejezdí nikdy. Je možné, že osoby, které pobyt na slunci hůře snáší a mají tendenci se rychle spálit, se snaží dovoleným u moře vyhnout. Dalším možným vysvětlením tohoto faktu je, že lidé cestující pravidelně k moři, jsou v opalování zkušení a dobře a aktivně se chrání proti spálení kůže sluncem. Na druhou stranu nutno podotknout, že i dovolená ve střední

Evropě, ne nutně v přímořských oblastech, může vést k obdobné nebo dokonce vyšší sluneční expozici než při pobytu v přímořských oblastech. Obyvatelé střední Evropy si možná během běžného dne neuvědomí, že i zde existuje riziko spálení kůže sluncem. Vyšší incidence maligního melanomu byla také pozorována ve skupině osob, které pracují na přímém slunci. Bohužel z důvodu nízkého počtu respondentů v této cílové skupině nebylo možné dosáhnout statisticky signifikantních výsledků. V našem expozičním modelu bylo možné demonstrovat, že spálení kůže sluncem během dětství a adolescence by mělo patřit k nejvýznamnějším rizikovým faktorům maligního melanomu. Vyšší frekvence spálení sluncem v raném věku se ukázala mít nejvyšší statistickou signifikanci ve spojitosti s rizikem pozdějšího vzniku maligního melanomu. Whiteman et al. naše tvrzení podporuje ve své recenzi o sluneční expozici během dětství a s tím asociovanými riziky. (Whiteman D. C. et al., 2001)

8 Závěr

Na základě našich výsledků navrhujeme zavedení kampaní zaměřených na vysoce rizikové skupiny obyvatelstva s cílem zlepšení znalostí o maligním melanomu a jeho hlavních rizikových faktorech. Toto může vést k zlepšení prevence maligního melanomu, jeho časnější diagnóze a tím i ke snížení mortality. V této studii byly určeny hlavní rizikové faktory vedoucí ke vzniku maligního melanomu v České republice a v Německu, dále byly zjištěny příčiny zvýšeného trendu nemocnosti a úmrtnosti na maligní melanom v těchto dvou sousedních státech. K rizikovým skupinám populace patří lidé s rusými vlasy a/nebo světlou barvou očí, lidé s vyšším vzděláním a zřejmě i lidé vykonávající zaměstnání na přímém slunci. Rodiče, pediatři a učitelé by si měli být vědomi aspoň dvou hlavních rizik, a to častějších spálení kůže sluncem během dětství a adolescence a užívání solárií. Hypotéza nejdůležitějšího environmentálního rizikového faktoru vzniku maligního melanomu - ultrafialového záření byla touto prací potvrzena. Doporučujeme mediální kampaně a speciální školení o melanomu a jeho rizikových faktorech ve školách všech stupňů a ve vysoce rizikových zaměstnáních. Doškolení odborníků v rozpoznání maligního melanomu, např. pomocí dermatoskopie by se rovněž mělo stát samozřejmostí.

9 Souhrn

9.1 Cíl práce

Za jeden z nejdůležitějších environmentálních rizikových faktorů při vzniku maligního melanomu je považováno ultrafialové záření. Z tohoto důvodu je rozšiřování informací o rizikových faktorech a metodách prevence maligního melanomu zcela zásadní ve snižování incidence melanomu a jeho časně diagnostice. Cílem práce je ověřit frekvenci a zjistit příčiny zvýšeného trendu nemocnosti a úmrtnosti na maligní melanom v České republice a v Německu. Dále by studie měla přispět nejen z hlediska veřejného zdravotnictví, ale také z histopatologického hlediska ke zvýšené informovanosti o rizikových, diagnostických a prognostických faktorech spojených s tímto novotvarem. Výsledky studie budou sloužit i jako materiál pro zvýšení povědomí o faktorech způsobujících předčasně stárnutí, poškozování kůže a vznik nádorových onemocnění. Budou zde zdůrazněny hlavní rizikové faktory vzniku melanomu, jeho prevence a časný záchyt.

9.2 Metoda zpracování

Tato práce byla realizovaná na dvou význačných dermatologických pracovištích Evropy, na Dermatovenerologické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze a na Klinice a poliklinice pro dermatologii a alergologii v Mnichově v Německu. Jedná se o retrospektivně prospektivní studii zaměřenou na detekci a analýzu rizikových faktorů a možnosti časně diagnostiky maligního melanomu. Byl vytvořen model multivariantní logistické regrese pro respondenty, jenž byli rozděleni do skupiny pacientů a skupiny

kontrol. Účastníci studie odpovídali na dvaceti pěti bodový dotazník orientovaný na rizikové faktory maligního melanomu.

9.3 Výsledky

Dotazník zodpovědělo 224 pacientů s maligním melanomem a 268 zdravých kontrolních jedinců. Pacienti se zrzavými vlasy měli vyšší riziko vzniku maligního melanomu než respondenti s jinou barvou vlasů. Podobný trend byl pozorován při porovnání kožního fototypu. U pacientů s nižším fototypem (I a II) bylo zaznamenáno vyšší riziko vzniku melanomu. Častější spálení sluncem během dětství a adolescence hrálo nejdůležitější roli ve vzniku melanomu v naší studijní populaci. Časté užívání solárií mělo velký dopad na zvýšené riziko onemocnění tímto novotvarem. Dalším důležitým rizikovým faktorem u této diagnózy se ukázalo být vyšší vzdělání a čas strávený na slunci během pracovní doby.

9.4 Závěr

Ke zlepšení všeobecné znalosti o prevenci maligního melanomu navrhujeme rozvoj kampaní adresovaných cíleně na skupiny obyvatelstva ohrožené vyšším rizikem vzniku tohoto zhoubného nádoru kůže. Mezi nejvíce ovlivňující faktory patří časté spálení kůže sluncem, užívání solárií, vyšší stupeň vzdělání, čas strávený na slunci během zaměstnání, světlá barva očí, zrzavé vlasy a kožní fototyp I a II.

10 Summary

10.1 Background

Ultraviolet radiation is one of the most important environmental risk factors for cutaneous melanoma. Nonetheless, information concerning ultraviolet exposure in many populations, including the central European population, is lacking.

10.2 Objectives

The aim of our study was to investigate risk factors for malignant melanoma, particularly those related to ultraviolet exposure behavior in two European neighboring countries, Germany and the Czech Republic.

10.3 Methods

We conducted a hospital-based case-control study. 224 consecutive patients were diagnosed with melanoma in two dermatological clinics (Prague and Munich). Controls were 268 patients with other conditions from the same hospitals. All subjects completed a questionnaire on socio-demographic data and factors related to ultraviolet exposure. Associations between melanoma, ultraviolet exposure and other variables were assessed by multivariate logistic regression.

10.4 Results

Patients with red hair had higher risk of developing melanoma than those with other hair color (odds ratio 3.597, 95% confidence interval 1.341-9.646). A similar trend was seen when comparing phototypes; subjects with phototype I and II had a higher likelihood of melanoma than those with phototype III (OR 4.028 and 4.837, 95%CI 1.929-8.411 and 2.574- 9.086). Frequent sunburns in childhood and adolescence were strongly associated with developing melanoma (OR 26.251, 95%CI 12.601-54.687). Frequent use of sunbeds and higher level of achieved education were associated with a higher melanoma occurrence in our study population.

10.5 Conclusions

Variables related to ultraviolet exposure were strongly associated with melanoma in our study population. Prevention campaigns should improve awareness and reduce exposure to ultraviolet radiation.

11 Seznam použité literatury

1. American Joint Committee on Cancer. Malignant melanoma staging [online]. AJCC. Poslední revize 2013, [cit. 2013-01-23].
<<http://www.cancerstaging.org/staging/posters/melanoma8.5x11.pdf>>.
2. Ascierto PA, Palmieri G, Celentano E, Parasole R, Caraco C, Daponte A, Chiofalo MG, Melucci MT, Mozzillo N, Satriano RA, Castello G. Sensitivity and specificity of epiluminescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised cutaneous pigmented lesions. *Br J Dermatol* 2000; 142:893.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206.
4. Ballester I, Oliver V, Bañuls J, Moragón M, Valcuende F, Botella-Estrada R, Nagore E. Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Cutaneous Melanoma in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 12:00276-4.
5. Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunohistophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 2000. 36: 387-402.
6. Berking C. *Manual Maligne Melanome*. Tumorzentrum München 2011. 6. vydání. 151 str.
7. Bono A, Bartoli C, Cascinelli N, Lualdi M, Maurichi A, Moglia D, Tragni G, Tomatis S, Marchesini R. Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis

- with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry. *Dermatology* 2002; 205:362-6.
8. Busam KJ, Iversen K, Berwick M, Spagnoli GC, Old LJ, Jungbluth AA. Immunoreactivity with the anti-MAGE antibody 57B in malignant melanoma: frequency of expression and correlation with prognostic parameters. *Mod Pathol* 2000; 13:459-465.
 9. Campos-Do-Carmo G, Ramos-E-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol* 2008; 47:712–9.
 10. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 1995; 75:478-94.
 11. Chuh A, Lee A, Wong W, Ooi C, Zawar V. Diagnosis of Pediculosis pubis: a novel application of digital epiluminescence dermatoscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:837–8.
 12. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, Kissin MW, Powell BW; EORTC Melanoma Group. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 200:314-9.
 13. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC Jr. Malignant melanoma with prominent pigment synthesis: "animal type" melanoma--a clinical and histological study of six cases with a consideration of other melanocytic neoplasms with prominent pigment synthesis. *Hum Pathol* 1999; 30:543-50.
 14. Crutchfield Dermatology. Dermoscopy [online]. Crutchfield Dermatology. Poslední revize 2012, [cit. 2010-05-12]. <<http://www.crutchfielddermatology.com/>>.

15. Doré JF, Chignol MC. Tanning salons and skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11:30-7.
16. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2006; 32:423-5.
17. Gajjar NA, Cochran AJ, Binder SW. Is MAGE-1 Expression in Metastatic Malignant Melanomas Really Helpful? *Am J Surg Pathol* 2004; 28:883-8.
18. Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:65-69.
19. Hofbauer GF, Schaefer C, Noppen C, Boni R, Kamarashev J, Nestle FO, Spagnoli GC, Dummer R. MAGE-3 immunoreactivity in formalin-fixed, paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *Am J Pathol* 1997; 151:1549-1553.
20. Jaimes N, Marghoob AA. An update on risk factors, prognosis and management of melanoma patients. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147:1-19.
21. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid-Wendtner MH. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:655-62.
22. Mackenbach JP. Health inequalities: Europe in profile [online]. DH Publications. Poslední revize 2006, [cit. 2012-05-13].<<http://www.dh.gov.uk/publications>>.
23. Magdum A, Leonforte F, McNaughton E, Kim J, Patel T, Haywood R. Sun protection - Do we know enough? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65:1384-9.

24. Melanoma Center. Melanoma statistics [online]. Melanomacenter.org. [cit. 2012-02-26]. Poslední revize 2012.
<<http://www.melanomacenter.org/basics/statistics.html>>.
25. Melanoma Skin Cancer. Melanoma [online]. American Cancer Society. [cit. 2012-11-05]. Poslední revize 2012. <<http://www.cancer.org>>.
26. Neves RI, Reynolds BQ, Hazard SW, Saunders B, Mackay DR. Increased post-operative complications with methylene blue versus lymphazurin in sentinel lymph node biopsies for skin cancers. *J Surg Oncol* 2011; 103:421-5.
27. Nijsten T, Stern RS. How epidemiology has contributed to a better understanding of skin disease. *J Invest Dermatol* 2012; 132:994-1002.
28. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008; 35:433-44.
29. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.
30. Planta MB. Sunscreen and melanoma: is our prevention message correct? *J Am Board Fam Med* 2011; 24:735-9.
31. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T. Braun-Falco's *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer 2012. 6. vydání. 2061 str.
32. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Rudnicka L. Trichoscopy (hair and scalp videodermoscopy) in the healthy female. Method standardization and norms for measurable parameters. *J Dermatol Case Rep* 2008; 3:14–19.
33. Rosina J, Kolářová H, Stanek J. *Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů*. Grada Publishing, a.s. 2006; (ISBN 80-247-1383-7):162-166.

34. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Kowalska-Oledzka E, Slowinska M.
Trichoscopy: a new method for diagnosing hair loss. *J Drugs Dermatol* 2008;
7:651–654.
35. Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A. Dermoscopic patterns of superficial
basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2008; 47:1015–8.
36. SEER. Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin [online]. National Cancer Institute.
[cit. 2012-11-20]. Poslední revize 2012.
<<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#incidence-mortality>>.
37. Sicinska J, Rakowska A, Czuwara-Ladykowska J, Mroz A, Lipinski M, Nasierowska-
Guttmejer A, Sikorska J, Sklinda K, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Walecka I,
Walecki J, Rudnicka L. Cylindroma transforming into basal cell carcinoma in a
patient with Brooke-Spiegler syndrome. *J Dermatol Case Rep* 2007; 29;1:4-9.
38. Swetter SM. Cutaneous melanoma [online]. Medscape. Poslední revize 2011, [cit.
2012-02-23]. <[http://emedicine.medscape.com/article/1100753-
overview#a0199](http://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview#a0199)>.
39. Urso C, Rongioletti F, Innocenzi D, Batolo D, Chimenti S, Fanti PL, Filotico R,
Gianotti R, Lentini M, Tomasini C, Pippione M. Histological features used in the
diagnosis of melanoma are frequently found in benign melanocytic naevi. *J Clin
Pathol* 2005; 58:409-12.
40. ÚZIS ČR/NOR ČR. Novotvary 2009 / Cancer incidence 2009. ÚZIS ČR 2009; ISBN
978-80-7280-975-2, str. 28 - 29, 40 - 41, 46 - 47, 50 - 51, 53 - 54.

41. Veierød MB, Adami HO, Lund E, Armstrong BK, Weiderpass E. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:111-20.
42. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology* 2008; 159:669–76
43. Vranova J, Arenbergerova M, Arenberger P, Stanek J, Vrana A, Zivcak J, Rosina J. Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: the risks of sun exposure for adolescents. *Neoplasma* 2012; 59:316-25.
44. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 837-846.
45. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82.
46. Wu M-Y, Hu S-L, Hsu C-H. Use of Non-contact Dermatoscopy in the Diagnosis of Scabies. *Dermatol Sinica* 2008; 1:112–4.
47. Zalaudek I, Whiteman D, Rosendahl C, Menzies SW, Green AC, Hersey P, Argenziano G. Update on melanoma and non-melanoma skin cancer. Annual Skin Cancer Conference 2011, Hamilton Island, Australia, 5–6 August 2011. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11:1829-32.

12 Seznam příloh

Graf 1: Incidence maligního melanomu v České republice v letech 1959 až 2009 (ÚZIS, 2009). (str. 12)

Graf 2: Úmrtnost na maligní melanom v České republice v letech 1970 až 2009 (ÚZIS, 2009). (str. 12)

Tabulka 1: Druhy maligního melanomu (Plewig G. et al., 2012). (str. 20)

Tabulka 2: Přehled imunohistochemických markerů nejčastěji užívaných v diagnostice maligního melanomu (Banerjee S. S., Busam K. J. et al., 2000, Gajjar N. A. et al., 2004, Harris M., 2000, Hofbauer G. F. et al., 1997, Ohsie S. J. et al., 2008). (str. 33)

Tabulka 3: Pravidlo ABCD (Carlson J. A. et al., 1995, Swetter S., 2011). (str. 38)

Tabulka 4: Přehled možností prevence maligního melanomu (Berking C., 2011). (str. 51)

Tabulka 5: Dotazník orientovaný na možné rizikové faktory maligního melanomu. (str. 58)

Tabulka 6: Charakteristika vybrané populace – přehled neovlivnitelných proměnných. (str. 62)

Tabulka 7: Charakteristika vybrané populace – přehled ovlivnitelných proměnných. (str. 63)

Tabulka 8: Charakteristika vybrané populace – přehled proměnných týkajících se pouze kolektivu případů, tedy pacientů s maligním melanomem. (str. 66)

Tabulka 9: Faktory ovlivňující incidenci maligního melanomu. Pozn.: Všechny prezentované modely jsou porovnávány se základním modelem. (str. 67)

13 Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli z Ústavu epidemiologie katedry preventivního lékařství 3. LF UK v Praze Doc. MUDr. Alexandrovi M. Čelkovi, CSc. za jeho podporu, trpělivost, vstřícný přístup a cenné rady při zpracování této disertační práce. Dále mu také děkuji za nabídku se tímto tématem zabývat a za poskytnutí podkladů.

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování MUDr. Janě Dáňové, Ph.D. za její neutuchající podporu, vstřícnost, rady, inspiraci a diskuze nejen při vypracování této disertační práce. Rovněž bych chtěla poděkovat Mgr. Michale Lustigové za vstřícnost a pomoc při statistickém zpracování a analýze dat.

Děkuji svému klinickému školiteli Prof. MUDr. Petru Arenbergerovi, DrSc., MBA a Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomasu Ruzickovi za poskytnutí zázemí klinického pracoviště a podporu při přípravě této práce.

Můj dík patří také mé rodině za podporu při studiu a za její velkou trpělivost se mnou při práci na tomto tématu.