

1. Souhrn

Úvod: Maligní melanom je jedním z nejzhoubnějších kožních nádorů. Na celém světě se neustále incidence tohoto nádoru zvyšuje, v České republice je diagnostikováno o 5% více případů každý rok. Zásadní pro léčbu melanomu je včasná diagnostika a včasné chirurgické odstranění tumoru. Silná agresivita tohoto maligního onemocnění je způsobena místním invazivním růstem a tendencí k časnému metastazování.

Cíl: Maligní melanom je vysoce metabolicky aktivní nádor, který produkuje celou řadu enzymů, cytokinů, růstových hormonů a jiných molekul. Cílem této práce bylo zjistit využitelnost předoperační a pooperační sérové a plazmatické hladiny biomarkerů v diagnostice primárního nádoru a v pooperační následné péči. Tato zjištění by měla klinický význam pro prognózu, úpravu multimodální léčby a následné sledování pacientů s maligním melanomem.

Metodika: V souboru 77 pacientů s maligním melanomem a 34 pacientů bez nádorového onemocnění jako kontrolní skupiny jsme měřili hladiny dále uvedených cirkulujících biomarkerů pomocí běžných imunologických metod a multiplexové analýzy: thymidinkináza, tkáňový polypeptidový specifický antigen, protein S100A, osteoprotegerin, osteopontin, inzulinu podobný růstový faktor 1 a 3, epidermální růstový faktor, interleukin -2, -6, -8, -10, vaskulární endoteliální růstový faktor. Vzorky periferní krve byly odebrány před operací (v den operace), 10 dní po operaci a následně každé 3 měsíce v rámci klinických kontrol.

Výsledky: Zjistili jsme statisticky významnou korelaci sérové koncentrace proteinu S100A s velikostí nádoru, stavem lymfatických uzlin a s klinickými prognostickými informacemi jako je tloušťka nádoru dle Breslowa, ulcerace nebo lokalizace nádoru. Sérové hladiny tkáňového polypeptidu specifického antigenu také korelovaly s velikostí nádoru a byly zvýšeny v pokročilém stadiu melanomu ve srovnání s předoperačními hladinami u primárního nádoru. Rozdíly hladin proteinu S100A a tkáňového polypeptidového specifického antigenu byly stanoveny mezi pacienty s melanomem a zdravými jedinci bez nádorového onemocnění (kontrolní skupina). Žádné další proliferací markery v naší studii neodráží spojitost se studovanými parametry. Co se týče faktorů angiogeneze, v prezentované studii jsme nezjistili žádný vztah sérových hladin cévního endoteliálního faktoru a studovanými parametry. Zvýšená exprese osteopontinu výraz byla shledána jako významný

prediktor postižení sentinelové lymfatické uzliny. Sérové hladiny osteopontinu byly korelovány se stavem lymfatických uzlin a vyšší hladiny v séru byly pozorovány u pokročilého melanomu ve srovnání s předoperačními hodnotami u primárního melanomu. Byly zjištěny rozdíly v hladinách osteopontinu a osteoprotegerinu mezi pacienty s melanomem a kontrolní skupinou. Dynamická studie sérových hladin interleukinů ukázala statisticky signifikantní korelace mezi předoperačními sérovými hladinami interleukinu-2 a pozitivitou/negativitou sentinelové uzliny. Předoperační sérové hladiny interleukinu-6 korelovaly s tloušťkou nádoru dle Breslowa a s lokalitou tumoru. Hladina interleukinu-8 byla zvýšena u melanomové skupiny ve srovnání s kontrolní skupinou. Dynamika hladin insulínu podobného růstového faktoru reflektovala velikost nádoru a byla zvýšena u pacientů s melanomem ve srovnání s kontrolní skupinou. Co se týče citlivosti a specificity markerů a ROC křivek nebyla prokázána žádná statisticky významná koncentrace.

Závěr: Na základě nových terapeutických možností bychom měli naši pozornost zaměřit na přesné sledování nemocných a včasné odhalení recidivy onemocnění. Sledování dynamiky biomarkerů může přispět ke zlepšení péče o nemocné s maligním melanomem a zároveň nám umožňuje lepší pochopení biologického chování nádoru.