



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Autoreferát disertační práce

**Rizikové faktory, možnosti prevence a časně diagnostiky maligního
melanomu**

MUDr. Daniela Kulichová

Praha, 2014

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Školící pracoviště: Dermatovenerologická klinika 3. LF UK v Praze a

Klinika dermatologie a alergologie Ludwig-Maximilian Univerzity, Mnichov, Německo

Autor: MUDr. Daniela Kulichová

Školitel: Doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Školitel konsultant: Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA.

Oponenti:

Prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.

Doc. MUDr. Karel Dohnal, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba se koná dne: 12. března 2014 v 15 hodin

kde: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze,

Ruská 87, 100 00 Praha 10

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

Souhrn	4
Abstract	5
Úvod	6
Hypotézy a cíle práce.....	7
Materiál a metodika	7
Výsledky.....	9
Diskuse.....	10
Závěry	14
Použitá literatura	14
Seznam publikací doktoranda	14

Souhrn

Úvod: 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 časné 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.

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 časné diagnostiky maligního melanomu. Byl vytvořen model multivariantní logistické regrese pro respondenty, jenž byli rozděleni do skupiny pacientů a skupiny kontroly. Účastníci studie odpovídali na dvacetipětibodový dotazník orientovaný na rizikové faktory maligního melanomu.

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. Frekventní 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.

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.

Abstract

Background: UV radiation is one of the most important environmental risk factors for malignant melanoma but there is a lack of information on specific exposures in many populations, including the Central European region.

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

Methods: We conducted a hospital-based case control study. Cases were 224 consecutive patients diagnosed with malignant melanoma in two large dermatological clinics (Prague and Munich). Controls were 268 patients with other conditions from the same hospitals. All subjects completed a questionnaire on their socio-demographic factors and various factors related to exposure to UV radiation. Associations between melanoma and exposures were assessed by multivariate logistic regression.

Results: Patients with red hair had a higher risk of developing melanoma than those with other hair color (odds ratio 3,597, 95% confidence interval 1,341-9,646). Similar trend was seen when comparing phototypes; subjects with phototype level I and II had a higher risk of melanoma than those with phototype III (OR 4,028 and 4,837, 95%CI 1,929-8,411 and 2,574-9,086). More frequent sunburn episodes in childhood and adolescence were strongly associated with developing melanoma (OR 26,251, 95%CI 12,601-54,687). Frequent use of sunbeds, higher education and occupation-related time spent on direct sun were also related to increased risk of melanoma.

Conclusions: Factors related to UV exposures were strongly associated with risk of melanoma in these Central European populations. Prevention campaigns should improve awareness of the population and reduce exposure to UV radiation.

Úvod

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 nívů, 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 rychle rostoucí tendencí.(Kunte C. et al., 2011) Kavkazské obyvatelstvo 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.(Dusek L. et al., 2005) Maligní melanom kůže 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)

Přes rozsáhlou evidenci rizikových faktorů maligního melanomu informovanost o expozici ultrafialovému záření a její asociaci s 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.

Hypotézy a cíle práce

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 záchytu.

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.

Materiál a metodika

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

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, proběhlo statistické zpracování.

Statistické zpracování. Do studie bylo zařazeno 224 konsekutivních případů diagnostikovaných kožním maligním melanomem. Diagnóza byla založena na histopatologickém vyšetření excidované tkáně. Pacienti, u nichž maligní melanom nebyl prokázán, byli ze studie vyloučeni. 268 jedinců bylo zařazeno do skupiny kontrol. Podmínkou nutnou 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 na studii bylo pravdivé a úplně vyplnění dotazníku. Různé faktory spojené s expozicí ultrafialovému záření byly posuzovány pomocí strukturovaného dotazníku. 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), prohlídky u dermatologa (nikdy, zřídka, pravidelně), počet znamének na těle (do 10, 11 – 20, více než 20). Tato sekce rovněž zahrnovala kontrolní otázku týkající se anamnézy 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).

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).

Asociace mezi rizikovými faktory a výskytem maligního melanomu byly posuzovány pomocí multivariální 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.

Výsledky

Základní model. Deskriptivní data 224 případů a 268 kontrol jsou zobrazena v tabulkách 2 až 4. Věk respondentů byl v rozmezí mezi 31 a 94 lety. Neukázal se žádný rozdíl, co se týče proporce mezi muži a ženami. Jedinci v kontrolní skupině měli častěji univerzitní vzdělání než osoby ve skupině případů.

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 tmavými 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 (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).

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 užila 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 do takovýchto oblastí dovolené nepodnikají nikdy. Jedinci občas pracující na přímém slunci měli dvakrát vyšší riziko maligního melanomu než lidé, kteří venku nepracují.

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 nevyšla 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).

Diskuse

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 na 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 demografickým informacím, které byly sbírány, patřilo např. dosažené vzdělání nebo způsob trávení dovolené. Nicméně v tomto dvacetipětibodovém 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 ukázal 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.

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 Rakovinách 2011 v Austrálii, kde jeden z hlavních fokusů byla důležitost právě dermatoskopie v primární a sekundární prevenci rakoviny 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 statutem 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 vlastnost tendence rychlého spálení kůže sluncem. Lidé s rusou barvou vlasů jsou známi 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.

Jaimés and Marghoob zkoumali hlavní rizikové faktory maligního melanomu v italské populaci a navrhli rozdělit obyvatelstva 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. (Jaimés N., Marghoob A.A., 2012) Z tohoto pohledu lze naše výsledky také interpretovat podobným způsobem. Vyplývá 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 ohledně 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

utrpěli 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 malé evidence 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 to a s 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, kteří pracují na přímém slunci. Naneštěstí 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 měl patřit k nejobávanějším 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)

Závěry

Navrhujeme zavedení kampaní zaměřených na vysokorizikové skupiny obyvatelstva s cílem zlepšení znalostí o maligním melanomu a jeho hlavních rizikových faktorů. Toto může vést k zlepšení prevence maligního melanomu, jeho časnější diagnóze a tím i ke snížení mortality. Cílem této 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. 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 vysokorizikových zaměstnáních. Doškolování odborníků v rozpoznání maligního melanomu, např. pomocí dermatoskopie by se rovněž mělo stát samozřejmostí.

Použitá literatura

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](http://www.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>>.
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 2012; 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.

Seznam publikací doktoranda

1. publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace:

a) s IF

Kulichová D, Dáňová J, Kunte C, Ruzicka T, Čelko AM. Risk factors for malignant melanoma in the Czech Republic and Germany. A case-control study. *Cutis Epud* ahead of Print March 2014. (IF: 0.822)

b) bez IF

Kulichova D, Ruzicka T. Granuloma pyogenicum presenting as plantar pseudomelanoma; *Access Dermatology*.
 Kulichova D, Ruzicka T. Spindle cell acral lentiginous melanoma; *Access Dermatology*.

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace:

a) s IF

Antal AS, Kulichova D, Redler S, Betz RC, Ruzicka T. Steatocystoma multiplex: keratin 17 - the key player? Br J Dermatol. 2012 Dec;167(6):1395-7. (IF= 3.666) – dva první autoři.

Maier T, Kulichová D, Ruzicka T, Kunte C, Berking C. Ex vivo high-definition optical coherence tomography of basal cell carcinoma compared to frozen-section histology in micrographic surgery: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jan;28(1):80-5 (IF= 2.98)

Mühlstädt M, Kulichová D, Kunte C. Perioperative antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. Update 2009. Hautarzt. 2009 Jul;60(7):546-9. (IF= 0.434)

Kulichová D, Mühlstädt M, Ruzicka T, Kunte C. Surgical site infections in skin surgery. A single center experience. J Dermatol. 2013 Oct;40(10):779-85. (IF: 1.765)

Kulichova D, Gehrke T, Schaefer T, Kendoff D, Summer B, Parvizi J, Thomas P. Metal hypersensitivity mimicking periprosthetic erysipelas-like infection. JBJS Case Connector Epub ahead of Print Feb 2014. (IF: 3.234)

b) bez IF

Arenberger P, Kulichova D. Die Entwicklung der Dermatologie in den böhmischen Ländern und die tschechisch-deutschen Beziehungen in der Dermatologie in A. Scholz et al. Geschichte der deutschsprachigen Dermatologie. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Wiley-Blackwell. 2009; 557-568.

Kulichova D, Brenner M, Pietroleonardo L, Ruzicka T. Hautveränderungen bei IIa-Hypercholesterinämie. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2010. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011; 565-567.

Kulichova D, Antal A, Walch J, Ruzicka T, Betz RC, Redler S. Steatocystoma. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2012: Vorträge und DIA-KLINIK der 23. Fortbildungswoche 2012. Fortbildungswoche für Praktische Dermatologie und Venerologie e.V. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2013; v tisku.

Kulichova D, Ruzicka T. Acquired perforating dermatosis; Access Dermatology.

Kulichova D, Ruzicka T. Brooke-Spiegler syndrome; Access Dermatology.

Kulichova D, Ruzicka T. Cimicosis; Access Dermatology.

Kulichova D, Ruzicka T. Clear Cell Acanthoma; Access Dermatology.

Kulichova D, Ruzicka T. CREST syndrome; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Cylindrospiradenoma; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Dermatomyositis; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Hand, Foot and Mouth Disease; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Leishmania-Poor Cutaneous Leishmaniasis; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Lichenoid drug reaction; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Mollusca contagiosa; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Papular-Purpuric Gloves and Socks Syndrome; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Pityriasis rubra pilaris; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Radiotherapy-Associated Cutaneous Angiosarcoma; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. SAPHO Syndrome; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Solitary Reticulohistiocytoma of the Nose; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Sweet syndrome in association with varicella zoster infection; Access Dermatology.
Kulichova D, Ruzicka T. Systemic lupus erythematoses; Access Dermatology.