

MALIGNÍ MELANOMZákladní charakteristika onemocnění

Maligní melanom je nádor, jehož incidence má trvale vzestupný trend. Za posledních třicet let stoupla v ČR 4x na současných 12,4/100 000 obyvatel. Poměr onemocnění mužů a žen je blízký 1:1. V loňském roce bylo hlášeno 1281 nových onemocnění¹⁾.

Rizikové faktory

Z faktorů životního stylu je třeba zmínit fototyp²⁾ a délku expozice slunečnímu záření³⁾, resp. jeho způsob (rizikovější je jednorázové spálení než dlouhodobé opalování⁴⁾). Vyšší riziko onemocnět melanomem má palubní personál letadel a piloti⁵⁾. Použití opalovacích krémů bylo ve dvou studiích vyhodnoceno jako ochranný faktor před vznikem maligního melanomu, v jiných třech studiích bylo použití opalovacích krémů rizikovým faktorem (v důsledku neadekvátního prodloužení expozice slunečnímu záření⁶⁾). Naopak, jako vhodnější preventivní prostředek se jeví nošení oblečení, které zabraňuje dopadu slunečního záření⁷⁾.

Další rizikové faktory jsou mnohočetné pigmentové névy běžné i atypické, obrovské kongenitální névy a výskyt melanomu v rodině. Přítomnost 50–90 malých běžných névů zvyšuje riziko vzniku melanomu 2x, přítomnost 10 a více dysplastických névů zvyšuje riziko až 12x. Pravděpodobnost nádorového zvratu v obrovském, více než 20 cm velkém, kongenitálním névu zatím nebyla přesně stanovena, a pravděpodobně není příliš velká⁸⁾.

Vyšší riziko onemocnět mají osoby, které jsou nositeli zárodečných mutací genů *BRCA2* a *p16*⁹⁾.

TNM klasifikace mal. melanomu (AJCC)

T – Primární nádor	
T1: ≤ 1mm	a: bez ulcerace
	b: s ulcerací nebo Clark IV, V
T2: 1.01 – 2mm	a: bez ulcerace
	b: s ulcerací
T3: 2.01 – 4mm	a: bez ulcerace
	b: s ulcerací
T4: > 4mm	a: bez ulcerace
	b: s ulcerací
N – Regionální lymfatické uzliny	
N1: 1 LU	a: mikrometastáza (detekovaná na základě lymfadenektomie elektivní nebo sentinelové)
	b: makrometastáza (zjištěna klinicky a verifikována histologicky)
N2: 2–3 LU	a: mikrometastázy
	b: makrometastázy
	c: in-transit metastázy (postihují kůži nebo podkoží dále než 2 cm od primárního ložiska, ale ne až za regionálními LU)
N3: 4 nebo > LU	
M – Vzdálené metastázy	
M1a	vzdálené metastázy kožní nebo podkožní nebo v neregionálních LU
	normální LDH
M1b	plicní metastázy
	normální LDH
M1c	ostatní orgánová ložiska
	normální LDH
	zvýšené LDH

Rozdělení podle stádií

IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
	T3a N0 M0
IIB	T3b N0 M0
	T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
IIIA	T1–4a N1a M0
IIIB	T1–4a N1b M0
	T1–4a N2a M0
IIIC	každé T N2b, N2c M0, každé T N3 M0
IV	každé T každé N M 1a–c

Prognostické faktory

Při analýze histopatologických rizikových faktorů u 17 600 nemocných s maligním melanomem¹⁰⁾ byla jako nejsilnější prognostický znak nalezena šíře nádoru a přítomnost ulcerace. Naproti tomu hloubka invaze se jeví jako klinicky důležitá pouze u melanomů do tloušťky 1 mm. Prognostický význam má také počet postižených mízních uzlin a přítomnost metastáz (lepší přežití nemocných je popisováno u nemocných s neviscerálními ložisky). Tyto prognostické faktory zohledňuje nejnovější výše uvedená TNM klasifikace.

Lokalizace melanomu na trupu, lymfatická a vaskulární invaze, vysoká koncentrace sérové LDH, mužské pohlaví a věk nad 50 let jsou nepříznivými prognostickými faktory¹¹⁾.

Klinické příznaky

Pigmentová skvrna, která mění barvu (zesvětlela, ztmavla nebo obojí), velikost, svědí, zvředovatí nebo krvácí.

Symptomatologie z metastáz do spádových lymfatických uzlin či vzdálených orgánů (59% další léze v kůži a lymfadenopatie, 36% plíce, 20% játra, 17% kosti, 8% jiné).

Diagnostický postup

Lokoregionální rozsah onemocnění stanovíme pomocí ultrazvukového vyšetření primárního nádoru a spádových mízních uzlin. Provedení lymfoscintigrafie je indikováno u nemocných, kteří nebyli operováni s využitím metody detekce a vyšetření sentinelové mízní uzliny.

Vzdálené onemocnění diagnostikujeme pomocí CT břicha a malé pánve a skiagramu hrudníku. Nejcitlivějším nádorovým markerem, který je současně i negativním prognostickým znakem, je hladina LDH.

Při histologické verifikaci je nutné důsledně vyžadovat popis nádoru ve shodě s nově zaváděnou TNM klasifikací. Výhodné je doplnit vyšetření o další charakteristiky: přítomnost regrese nádoru, mitotický index, přítomnost infiltrujících lymfocytů, angiolymfatickou invazi, přítomnost satelitních ložisek, perineurálního šíření.

Jsou-li nalezeny metastázy maligního melanomu bez nalezení primárního ložiska, je nutné uvažovat o regresi nádoru imunologickými mechanismy nebo o melanomu v méně časté lokalizaci (rektální, žaludeční, uveální, apod.).

Nemocní s rodinným výskytem nádorů (příloha 6.) jsou indikováni ke genetickému vyšetření.

Léčebný postup

Nemocní s úvodními stádii I–III jsou léčeni chirurgicky. Po stanovení klinické diagnózy melanomu je indikována vždy excize primárního nádoru. V posledních letech se již snížila radikalita chirurgických zákroků tak, že za adekvátní chirurgický výkon je považován u nádorů *in situ* lem 0,5 cm; u nádorů do tloušťky 1 mm lem 1 cm, při tloušťce 1–2 mm je to lem 1–2 cm a u nádorů silnějších lem větší než 2 cm^{12, 13)}. Nedodržení tohoto principu je důvodem k reoperaci.

Lymfadenektomie spádových uzlin není indikována u nádorů do tloušťky 2 mm, pokud byly dodrženy okraje ve výše uvedeném rozsahu¹⁴⁾ a nejsou známky uzlinového postižení (klinické + zobrazovacími metodami). U ostatních nemocných je disekce mízních uzlin plně indikována.

Ve více než 100 klinických studiích byly zkoušeny různé adjuvantní léčebné režimy (chemoterapie, protinádorové vakcíny, cytokiny, iskadory), avšak ani jeden ze studovaných způsobů nepřináší zlepšení přežití našich pacientů¹⁵⁾. Do klinické praxe, především

v USA, proniklo adjuvantní podání interferonu. V osmi randomizovaných studiích byla ověřována účinnost pooperační léčby interferonem alfa ve srovnání se samostatnou chirurgickou léčbou. Pouze jedna z těchto studií popsala zlepšení celkového přežití nemocných, ovšem tento výsledek nebyl při nezávislé analýze dat reprodukovatelný¹⁶⁾. Pouze ve dvou studiích bylo nalezeno prodloužení času bez známek onemocnění, ovšem jen v jedné byl tento účinek následně potvrzen¹⁶⁾. Čtvrtina až třetina nemocných nedokončí plánovanou léčbu z důvodu progresu nebo toxicity. Úprava dávek z nejrůznějších příčin byla nezbytná u více než 50% nemocných léčených vysokodávkovaným interferonem alfa¹⁶⁾. Při neexistenci důkazů o účinnosti jakékoliv adjuvantní léčby maligního melanomu jsou všichni nemocní kandidáty pro vstup do národní klinické studie interferon- α vs interferon- α + temozolomid.

O léčbě metastatického onemocnění rozhoduje výkonnostní stav nemocného.

Izolované vzdálené postižení nebo izolovaný relaps je vhodné přednostně řešit chirurgicky.

V případě inoperabilního onemocnění je vhodné u nemocných v dobrém celkovém stavu podávat systémovou léčbu, u nemocných s horším výkonnostním stavem je možné uvažovat o paliativní radioterapii nebo symptomatické léčbě. Nemocní v dobrém celkovém stavu by mohli být indikováni ke kombinované chemoimunoterapii^{17, 18)}. Těmito intenzivními režimy bylo dosaženo ve studiích fáze II až 50% léčebných odpovědí (10–20% kompletních remisí)¹⁷⁾. Léčebné odpovědi byly také zaznamenány u nemocných s nepříliš rozsáhlým postižením CNS¹⁸⁾ a u nemocných předléčených chemoterapií¹⁹⁾. Bohužel, tyto slibné výsledky se nepodařilo reprodukovat v randomizovaných studiích. Počet léčebných odpovědí i celkové přežití nemocných léčených chemoimunoterapií bylo ve dvou studiích shodné jako při použití samotné chemoterapie^{20, 21)} (design: CVD vs CVD+ INF- α + IL2). Další randomizovaná studie nepotvrdila zvýšení účinnosti léčby přidáním IL2 ke kombinaci CDDP, DTIC, INF- α ²²⁾. V případě aplikace interleukinu 2 v monoterapii není prokázána závislost jeho účinku na dávce²³⁾.

U většiny nemocných je tedy možné považovat za standard monoterapii dakarbazinem, neboť na základě výsledků studie ECOG 3690²⁴⁾ (DTIC vs DTIC + INFalfa vs DTIC + TAM vs DTIC + TAM + INF alfa); studií Chapmana²⁵⁾ (DTIC vs BCNU + CDDP + TAM) a Buzaida²³⁾ (DTIC vs DTIC + CDDP + TAM) nebyl prokázán prospěch kombinované léčby proti monoterapii DTIC.

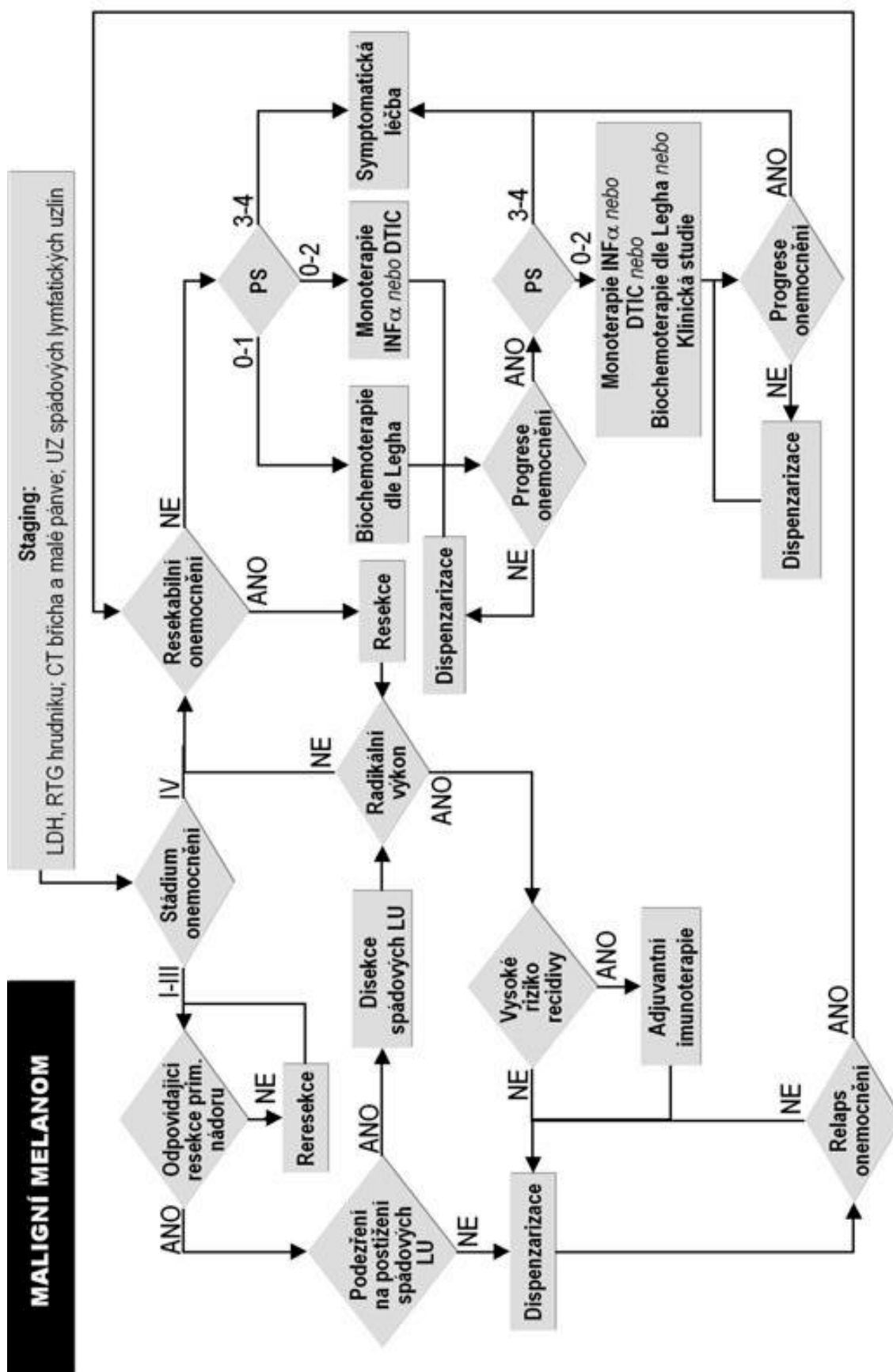
Rok 2003 tedy přinesl velmi neradostné závěry, které ukazují, že zásadní pokrok biochemoterapie nepřinesla a onkologové mohou v paliativní léčbě používat jen:

- monoterapii dakarbazinem
- monoterapii INF- α
- monoterapii IL2
- kombinaci CVD

se srovnatelnými výsledky při rozdílné toxicitě.

Nemocní se špatným výkonnostním stavem budou léčeni symptomaticky.

Nemocní progredující na první linii paliativní léčby jsou kandidáty klinické studie studující účinnost allogenní submyeloablační transplantace periferních kmenových buněk. V případě, že nesplňují kritéria pro vstup do protokolu, je na místě léčba paliativní (např. radioterapie) a symptomatická.



Léčebná schémata

Chemoterapie

Chemoterapie				
DTIC	1 hod. inf	1000 mg/m ²	1. den	a 21–28 dní
nebo				
INFα sc	5 MIU/m ²	3x týdně	po dobu trvání léčebné odpovědi	
nebo				
CDDP	inf	20 mg/m ²	1.–4. den	a 21 dní
VBL	iv bolus	1,2 mg/m ²	1.–4. den	
DTIC	1 hod inf	800 mg/m ²	1. den	
IL-2	24 hod ki	9 MIU/m ²	1.–4. den	
INFα sc	5 MIU/m ²	1.–5., 8., 10., 12. den		

Radioterapie

Elektivní ozařování spádových lymfatických uzlin není explicitně definováno. Radioterapie je indikována v paliativních indikacích při postižení lymfatických uzlin nebo při inoperabilních kožních lézích. Platí zásady paliativní radioterapie na definovanou kožní nebo podkožní lézi. Obvykle technikou 1 přímého pole. Podle lokalizace a stavu nemocného volíme normofrakcionovanou nebo hyperfrakcionovanou schémata do celkové dávky 32–50 Gy.

Paliativní radioterapie	Celková dávka:	32 Gy	
	Denní dávka:	8 Gy	1x týdně
	Cílový objem:	protokolem nespecifikováno	

Dispenzární schéma

Doporučené dispenzární schéma zahrnuje provedení fyzikálního vyšetření a skiagramu hrudníku ve 3 měsíčních intervalech první tři roky a dále jednou ročně.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80–7280–041–8
2. CMAJ 1992, 147, 445–453
3. Cancer Causes Control 1991, 2, 401–411
4. NEJM 1991, 325, 171–182
5. Health Phys 2000, 79, 576–584
6. Br J Cancer 2002, 146, dopl. 61, 24–30
7. J NCI 1998, 90, 1873–1880
8. Am J Pathol 2002, 161, 1163–1169
9. J NCI 1998, 90, 1138–1145
10. JCO 2001, 20, 3622–3634
11. www.asco.org
12. Ann Surg 1993, 218, 262–268
13. Arch Surg 1991, 126, 438–441
14. Ann Surg 1996, 224, 255–266
15. Educational book ASCO 2002, 190–196
16. JCO 2002, 20, 1818–1825
17. JCO 1998, 16, 1752–1759
18. Proc ASCO 1997, Abst. 1773
19. Cancer J Sci am 1997, 3, S16–S21
20. Proc. ASCO 2003, Abst. 2847
21. Proc. ASCO 2003, Abst. 2849
22. Proc. ASCO 2003, Abst. 2848
23. Educational book ASCO 2002, 175–183
24. JCO 1998, 16, 1743–1751
25. JCO 1999, 17, 2745–2751

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosfamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid