616.5-006.81.04-07-08-037

DIAGNOSTIKA, PROGNÓZA A TERAPIE MALIGNÍHO MELANOMU KŮŽE

Plk. MUDr. Vladimír DBALÝ, CSc., mjr. MUDr. Vladislav KUTĚJ
Kožní oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Boj proti zhoubným nádorům je jedním z hlavních programů současné společnosti a medicíny zvlášť. Maligní melanom je zhoubným novotvarem, jehož incidence v posledních letech stoupá, proto se dostal do popředí zájmu dermatologů.

Patří mezi nádory neuroektodermu a v kůži vychází z aktivních pigmentových névů, melanotických prekanceróz, vzácněji ze „zdravé" kůže; je popisován výskyt familiární a ve 4 % je primární ložisko v jiném orgánu. Trapl (18) připouští možnost vzniku ze samostatného névu, který se vyvíjí až do plně rozvinutého nádoru. Hůla (9) se domnívá, že jde o systémové onemocnění vycházející nejspíše z úchylek v embryonálním vývoji gangliové lišty. Beitner (2) prokazuje vliv slunečního záření v etiologii, čemuž by odpovídal zvýšený výskyt v oblastech intenzívnějšího svitu slunce.

Z celkového počtu všech maligních tumorů u nás tvoří 1,5 %, z kožních nádorů činí 11 %. Vzhledem k tomu, že ze všech kožních nádorů tvoří velké procento lokálně destruktivní basaliom, to není číslo malé. Statisticky je prokazováno zvyšování incidence za každých 5 let o 10 až 15 %. V ČSSR stoupl výskyt nových onemocnění v letech 1971—1975 o 27 % (7, 8). Vzestup je absolutní, nelze jej svést pouze na zlepšení diagnostiky.

Nejčastěji se vyskytuje u mužů ve věkovém rozmezí 50—54 let, u žen mezi 60—64 roky, přičemž procento výskytu u mužů a žen je přibližně stejné. U dětí bývá vzácný, v graviditě jeví značnou tendenci metastázovat transplacentárně na plod s manifestací většinou před pubertou. V armádě jeho výskyt odpovídá celostátní statistice.

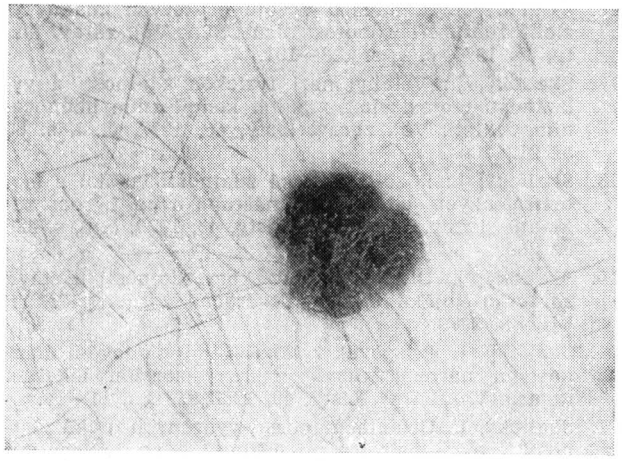
V klinickém obraze I. stadia (lokalizovaného tumoru) rozeznáváme 5 typů, přičemž diagnózu potvrzuje histologie.

1. Lentigo maligna melanoma (LMM)
2. Melanoma malignum superficiale (SSM — vžitá zkratka z anglického superficial spreading melanom)
3. Melanoma malignum nodulare (MMN)
4. Melanoma malignum acrale (MMA)
5. Melanoma malignum mucosae (MMM)

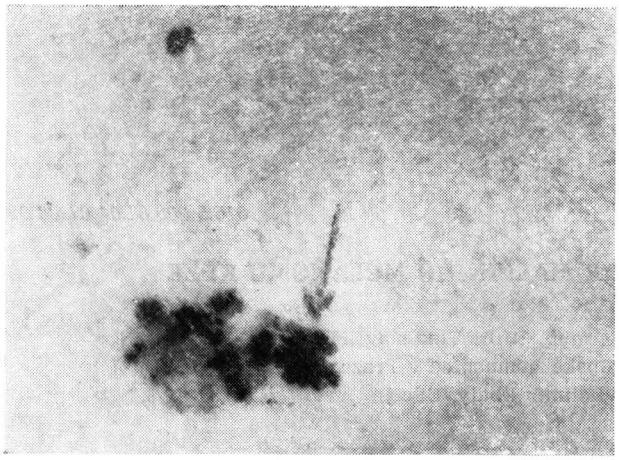
Nutno však pamatovat na prekancerózu Melanosis praecancerosa Dubreuilh, z které vychází LMM, a klinicky někdy nejsme schopni rozlišit prekancerózu od počínajícího nádoru.

Pro vlastní klinickou diagnostiku musíme rozeznávat:

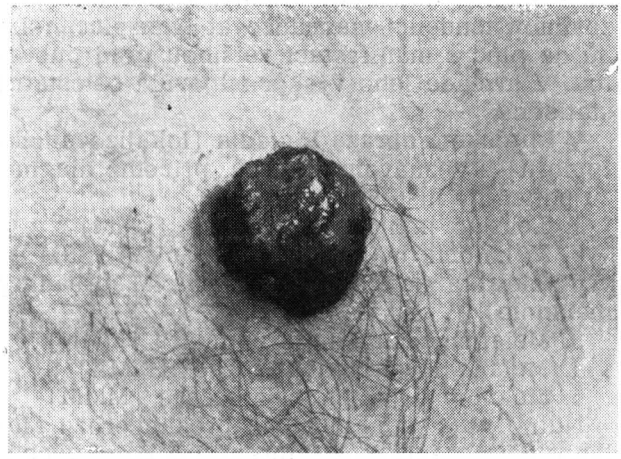
1. Melanosis praecancerosa Dubreuilh (lentigo maligna)
   — světle až temně pigmentovaná skvrna různé velikosti, objevující se nejčastěji v obličeji s pozvolným plošným šířením,



Obr. 1. Lentigo maligna melanoma



Obr. 2. Melanoma malignum superficiale



Obr. 3. Melanoma malignum nodulare

různě sytou pigmentací často se měnící, takže výsledkem je skvrnitost ložiska. Z ní vzniká LMM (viz obrázek 1).

2. Melanoma malignum superficiale (viz obrázek 2)
   — ohraničená, hnědě až černě pigmentovaná skvrna s charakteristickým, lehce vyšeným okrajem, pozvolna rostoucí do plochy.
3. Melanoma malignum nodulare (viz obrázek 3)
   — tuhoelastický, většinou černomodrý uzlík až nádorovitý útvar, často se zánětlivým lemem v okolí s tendencí ke krvácení a ulceraci.

Akrální a slizniční typ vyjadřují lokalizaci a prognózu. Klinická diagnóza je sporná asi v 15 procentech případů (18).

Jako **známky maligního růstu** musíme brát v úvahu: intenzitu pigmentace, rychlost růstu, vznik zánětu v místě névu s vytvořením erytematozního lemu, depigmentaci, ulceraci, krvácení a subjektivně svědění, pálení až bolest.

Obecně lze říci, že melanoblastom má dvě fáze růstu. Horizontální, trvající několik měsíců až let, a vertikální s následnou tvorbou metastáz, a to cestou lymfatickou, krevní a per continuitatem.

Histologický obraz je pro diagnózu rozhodující, současně je jedním z prognostických kritérií. Dnes hodnotíme histologický obraz dle 2 autorů — Clarka a Breslowa — z nichž klasifikace dle Breslowa je pro prognózu významnější (1).

Klasifikace dle Clarka — udává stupeň invaze nádoru do kůže a podkoží. Jako stupeň I se označuje nález ve vrstvě epidermální, II průnik do vrstvy papilární, III do vrstvy papiloretikulární, IV do vrstvy retikulární a jako V invaze subkutánní.

Klasifikace dle Breslowa — určuje tloušťku nádoru v milimetrech od stratum granulosum do dermis a subcutis. Prognóza je poměrně dobrá do tloušťky 0,75 mm, pochybná do 1,5 mm, velmi špatná přes 2,5 mm (8).

Základními **prognostickými kritérii** jsou: stadium onemocnění, biologická aktivita nádoru a celkový stav nemocného. Rozhodující je včasná diagnostika.

Nejpříznivější prognózu má I. stadium (lokalizovaného tumoru). U II. stadia (tumor s postižením spádových lymfatických uzlin) a III. stadia (tumor s metastázami do dalších orgánů a uzlin) prognóza přežití pěti let rychle klesá (3, 10). Spontánní regrese byla pozorována v 0,8—13 %, většinou primárního tumoru, ale i při metastázách do uzlin (8, 9).

V I. stadiu nemoci se jeví důležitých více ukazatelů, upřesňujících prognózu:

1. Klinický obraz s určením typu nádoru. Nejhorší prognózu má nodulární typ a nádor progredující v graviditě.
2. Histologický obraz s klasifikací dle Breslowa. Nádory do tloušťky 0,75 mm patří k tzv. „málo rizikovým" a nad tuto hranici jde o nádory vysoce rizikové, kde s přibývající tloušťkou klesá možnost pětiletého přežití. Z dalších histologických kritérií (typy buněk, mitotický index, charakter zánětlivého infiltrátu mezenchymální reakce) dle většiny autorů se nelze k prognóze vyjádřit (9).

3. Lokalizace: nádorům umístěným v obličeji a na končetinách se přisuzuje delší doba přežití, i když někteří autoři měli nejhorší výsledky při lokalizaci na obličeji (10). Domnívají se, že do statistiky byly zahrnuty i prekancerózy (Melanosis praecancerosa Dubreuilh) a tím vycházejí lepší statistické výsledky. Zvláště maligní je akrální typ (4).

4. Pohlaví: u žen se častěji vyskytuje Melanosis praecancerosa Dubreuilh a z ní vznikající Lentigo maligna melanoma s příznivější prognózou. U mužů bývá častější nodulární typ melanoblastomu.

5. Rasa: černoši a lidé s tmavou pletí bývají méně často postiženi než rody, kde převládají modré, šedé či zelené oči, světlé či rusé vlasy, světlá pleť a pihy.

6. Pigmentace nádoru: z pigmentovaných je nádor více zhoubný, čím je pigmentovanější. Ještě zhoubnější se jeví amelanotické formy a maligní melanom v leukodermu (17).

Pro lepší prognózu svědčí výskyt u žen, lokalizace v obličeji a na končetinách, vznik z Melanosis praecancerosa Dubreuilh, povrchně se šířící melanoblastom, tloušťka nádoru do 0,75 milimetru dle Breslowa.

Imunologie melanoblastomu

Vývoj melanoblastomu je dán biologickými vlastnostmi nádoru a výkonností obranného systému hostitele, především pak systému imunologického. O melanoblastomu je známo, že je značně závislý na imunologickém stavu organismu a při jeho odchylkách je pozorována progrese onemocnění. Ke sledování vztahu mezi nádorem a imunologickou odezvou organismu byly vypracovány desítky testů, z nichž nejdůležitější se jeví

— test inhibice migrace periferních leukocytů se specifickými antigeny z kryostatických řezů. Určuje specifickou protinádorovou buněčnou imunitu.

—LAI test. Měří inhibici adheze leukocytů na sklo specifickým působením antigenů sdružených s nádorem.

Buněčná imunita:

— celkový počet T lymfocytů určených pomocí E rozetového testu.

— test blastické transformace lymfocytů po stimulaci phythemaglutininem (PHA) — určuje funkční schopnost T lymfocytů.

— nukleolární test dle Smetany — udává poměr aktivních a inaktivních jader lymfocytů (11).

— kožní testy:

a) primární — s antigeny, s kterými se člověk dosud nesetkal (PHA, DNCB);
b) anamnestické — s antigeny, u nichž se předpokládá opakovaná expozice (PPD, streptokináza, toxoplasmin, kandidin, atd.) (5).

Protilátková imunita:

— imunoglobuliny kvantitativně s určením IgA, IgG, IgM, IgD;

— cirkulující imunokomplexy (6).

Nespecifická imunita:

— sledování C_3 složky komplementu,

— stanovení fagocytární aktivity leukocytů,

— stanovení fagocytární aktivity leukocytů po stimulaci sérovými faktory.

Sérové bílkoviny: především bílkoviny akutní zánětlivé fáze — CRP, Latex, orosomukoid, hemopexin, ceruloplasmin, arginin, prolin, atd. (15).

Minerály v séru a moči: především stanovení hladiny zinku.

Z velké škály vyšetřovacích metod jsou uvedeny jen testy, u nichž se nacházejí významnější odchylky při monitorování. Z těchto testů se při progresi nádoru nachází významnější odchylky především u LAI testu, počtu T lymfocytů s poruchou jejich funkční schopnosti, zvýšená fagocytární aktivita leukocytů po stimulaci sérovými faktory, nižší hodnoty IgM, odchylky v CRP, Latex fixačního testu, orosomukoidů, prolinu a kožních testů.

Dosud jsme nuceni monitorovat stav organismu co největším počtem testů a vyšetření, neb odchylky od normy nejsou konstantní a čím větší počet odchylek, tím horší prognóza. Bohužel veškeré vyšetřovací laboratorní metody vykazují odchylky až v době klinických příznaků. Dosud neumíme laboratorně určit progresi nádoru před klinickou manifestací.

Léčba

Na současný léčebný postup existuje řada názorů. V každém případě je nutné zmenšit množství nádorové hmoty v organismu, protože existuje určitá kritická hmotnost nádoru, kterou je ještě obranný systém schopen ovlivnit. Přesáhne-li tuto hmotnost, obranné mechanismy selhávají. K tomu slouží chirurgická excize jako jediný, všemi autory uznávaný terapeutický postup. Ani v chirurgickém přístupu není v literatuře a ani v praxi jednotný názor (15).

Na další léčebné postupy je řada rozporných názorů a jejich aplikace je dána možnostmi jednotlivých pracovišť.

Cytostatická léčba je vhodná tam, kde histologický obraz primárního tumoru odpovídá klasifikaci Clark III—V, jsou-li postiženy regionální uzliny, a to po jejich odstranění u mnohočetných povrchních metastáz a při recidivách v jizvě. Dosud jsou největší zkušenosti s aplikací DTIC (dakarbazin), jakožto cytostatika, které téměř neovlivňuje hodnoty imunitního systému (19). Protože však preparát má jen 21 procent léčebného účinku, jsou zkoušena další cytostatika a jejich kombinace. Z novějších léků jsou příznivé zprávy o cisplatině v monoterapii, či kombinaci s dalšími cytostatiky. Ve stadiu výzkumu jsou další látky (Vindesin, Vepesid, Chlorozotocin, Bleomycin), kde především Vindesin se jeví jako perspektivní lék (13).

Imunoterapii aplikujeme tam, kde prokazujeme defekty imunitního systému. Při snížených hodnotách buněčné a nespecifické imunity se

provádí imunomodulace (Decaris, transfer faktor, thymické působky, imunní RNA), vedoucí k normalizaci buněčné imunity. U progresí onemocnění následuje imunopotenciace mikrobiálními působky (BCG vakcína, Corynebacterium parvum) ke stimulaci makrofágů a RES s aplikací do místa primárního tumoru a okolních spádových lymfatických uzlin v určitém časovém intervalu. Vyzkoušena byla i perorální aplikace Corynebacterium parvum u generalizovaného onemocnění s dobrým efektem. Při kožních metastázách působky aplikujeme intralezionárně s vyvoláním zánětu nekrózy s následnou fagocytózou (12, 14).

Další možnost je v aplikaci látek vedoucích ke stimulaci produkce interferonu jakožto bílkoviny s protivirovou aktivitou. Ve stadiu experimentu je hormonální terapie antiestrogeny a medroxy progesteronem. Ožívá otázka vhodnosti perfúze u satelitóz omezených na jednu končetinu.

RTG terapie je indikována tam, kde chirurgický zákrok není možný, či tento by byl devastující a mutilující (9). Radiosenzitivita maligního melanomu je však malá.

Dosavadní výsledky jednotlivých léčebných postupů a jejich kombinací nejsou příliš přesvědčivé. Nutno však říci, že jejich aplikace byla především u pokročilých stadií (generalizovaná onemocnění). V poslední době jsou zkoušena i tam, kde onemocnění je v druhém stadiu.

Souhrn

Autoři podávají přehled současných názorů na maligní melanom kůže, jehož incidence v posledních letech roste. Zabývají se otázkami etiologie, incidence, diagnostiky, prognostiky a možnosti laboratorního monitorování. V terapii je jednoznačná chirurgická excize primárního tumoru, ostatní metody adjuvantní, tj. chemoterapie, imunoterapie, RTG terapie nemají dosud pevné indikace.

Literatura

1. Bauer, J. - Vosmík, F. - Stanová, M. - Hausner, P. - Patorová, J. - Kulhánek, V. - Mazánek, J. - Votava, L. - Petruželka, L.: Komplexní diagnostika a terapie maligního melanoblastomu se zvláštním zřetelem na adjuvantní léčbu klinického stadia I., Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 254—257.
2. Beitner, H. - Ringborg, U. - Wennerste, G.: Further evidence for increased light sensitivity in patients with malignant melanoma. Brit. J. Derm., 104, 1981, č. 3, s. 289—294.
3. Breslow, A. - Macat, S. D.: Evaluation of prognosis in stage I cutaneous melanoma. Plast. reconstr. Surg., 61, 1978, č. 3, s. 342—346.
4. Coleman, W. P. - Loria, P. R. - Reed, R. J.: Acral lentiginous melanoma. Arch. Derm., 116, 1980, č. 7, s. 773—776.
5. Duchková, H. - Peška, J. - Richter, J. - Kubíková, M. - Vohrazková, E.: Kožní testy a maligní melanom. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 267—270.
6. Duchková, H. - Hašková, V.: Rozpustné cirkulující imunokomplex (PEG-IKEM). Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 272—273.
7. Elwood, J. M. - Lee, J. A. H.: Recent data on the epidemiology of malignant melanoma. Semin. Oncol., 2, 1975, s. 149—154.
8. Fadrhoncová, A.: Epidemiologie a prognóza maligního melanoblastomu. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 219 až 223.
9. Hůla, M.: Zkušenosti z dlouhodobého pozorování melanoblastomů v Západočeském kraji. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 229—237.
10. Kolektiv autorů: Maligní melanom. Novinky v medicíně (20). Praha, Avicenum 1980.
11. Král, V. - Richter, J. - Moróc, A. - Duchková, H. - Bicanová, J. - Landová, D.: Nukleolární test u maligního melanoblastomu. Souhrn přednášek. Ústí nad Labem, listopad 1982.
12. Kubíková, M. - Richter, J. - Hrivnáková, J. - Duchková, H.: Intralezární aplikace BCG. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 280—281.
13. Mechl, Z.: Chemoterapie maligního melanomu. Souhrn přednášek. Ústí nad Labem, listopad 1982.
14. Neuwirtová, R. - Hausner, P.: Imunoterapie nádorů. Novinky v medicíně (19). Praha, Avicenum 1979.
15. Németh, T.: K chirurgické léčbě maligního melanomu kůže. Voj. zdrav. Listy, 52, 1983, č. 5, s.
16. Richter, J. - Kubíková, M. - Duchková, H. - Král, V.: Sérové bílkoviny a maligní melanom. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 271—272.
17. Storck, H.: Klinik, Statistik und Risikofaktoren des malignem melanoms. Dermatologica (Basel), 155, 1977, č. 3, s. 129—142.
18. Trapl, J.: Úvod do problematiky melanoblastomu. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 217—218.
19. Zaumseil, R. P. - Fiedler, H. - Lübbe, D.: Zur Chemotherapie der malignen Melanome mit DTIC. Derm. Mschr., 163, 1977, č. 11, s. 905—914.

Klíčová slova: Maligní melanom kůže; Melanoblastom.