

Maligní melanom u dětí

MUDr. Jan Čelakovský, prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

Dermatovenerologická klinika FN Plzeň

Článek si klade za cíl shrnutí problematiky maligního melanomu v dětském věku. Tento nejzhoubnější kožní nádor je u dětí naštěstí velmi vzácný. Vzhledem k možnosti časného metastazování je velmi důležité pravidelně sledovat děti s rizikovými faktory. K těm patří zejména velké kongenitální névy, familiární výskyt atypických névů, rodinná zátěž melanomem a poruchy imunity. Nezbytné je včasné vyšetření pediatrem a následně dermatologem u každé „podezřelé“ kožní léze, případně doplněné o bioptické vyšetření. Věnuje se také odlišnostem v etiologii, patogenezi, klinickém obraze i biologickém chování melanomů u dětí ve srovnání s dospělými pacienty.

Klíčová slova: maligní melanom, melanocytové névy, metastázy, prevence melanomu.

Malignant melanoma in children

The aim of this article is to review distinctive features of malignant melanoma in pediatric population. About 2–3 % of melanomas occur in patients less than 20 years of age. Only 0.3 % of melanomas occur prior to puberty almost always arising in giant congenital melanocytic nevi. In children, the risk factors include in particular giant congenital melanocytic nevi, familial dysplastic nevus syndrome, positive family history, UV exposure, sunburn and immunodeficiency. Prompt pediatric and dermatological examination in every suspicious skin lesion is essential. Authors also discuss some differences in comparison with adult melanoma.

Key words: malignant melanoma, melanocytic nevi, metastases.

Pediatr. praxi 2011; 12(4): 261–264

Úvod

Melanocyt je buňka epidermis, která má významnou ochrannou funkci, protože vyrábí hnědý pigment melanin, který chrání naši kůži před negativními účinky UV záření. Počet melanocytů v kůži se liší podle místa, například na obličeji je jejich počet kolem 1 200 na mm² (1).

Zmnožením melanocytů pak vznikají melanocytové afekce, které mohou být benigní: *melanotické skvrny*, *melanocytové névy* (syn. pigmentové névy, névocelulární névy), ale i maligní: *melanom*. Melanocytové névy se pak dají ještě rozdělit na *kongenitální* melanocytové névy přítomné obvykle při narození (hamartomy) a na *získané* melanocytové névy (benigní nádorky z melanocytů) vznikající na kůži od dětského věku až přibližně do 30 let. Maligní melanom je jediný zhoubný nádor složený z melanocytů (1).

Maligní melanom patří k nejzhoubnějším nádorům vůbec (2). Jeho incidence trvale stoupala v posledních třech desetiletích a v současnosti je nejčastěji diagnostikovanou rakovinou žen ve věku 25–29 let. Existují výrazné geografické a rasové rozdíly ve výskytu melanomu, kdy melanom je typickým nádorem pro bílou rasu (3). Nejvyšší incidence je v Austrálii, kde je melanom asi 5× četnější než v Evropě. Výskyt u Afroameričanů a Hispánců je daleko nižší, ale úmrtnost na melanom je u nich vysoká, neboť nádor s ohledem na častější lokalizaci v akrálních partiích (např. pod nehtem) bývá pozdě rozpoznán (3). V České republice dosahuje incidence melanomu postupně čísla 20 nových případů na 100 tisíc obyvatel za rok.

Agresivita melanomu je dána schopností časněho lymfogenního nebo hematogenního metastazování. Melanom může vzniknout všude tam, kde se vyskytují melanocyty, tedy na kterémkoli místě kůže včetně vlasaté části, na dlaních, ploskách, pod nehtem, ale i na sliznicích (ústa, genitál, spojivky). Vzácněji vzniká primárně v oku, trávicím nebo urogenitálním traktu (2). Klinicky existuje řada důkazů o imunologické odpovědi na melanom, jako je například regrese a plné vyhojení kožního melanomu, proto při nalezení metastáz melanomu v některém orgánu nemusíme vždy najít primární kožní tumor (4).

Výskyt

Melanom je onemocnění středního věku mezi 40–50 lety a v poslední době se zjišťuje více i u starších mužů nad 70 let. Častěji jsou postižené ženy, u kterých bývá hlavně na kůži obličeje a končetinách, kdežto u mužů na hrudníku. Vyšší počty pacientů s melanomem jsou zaznamenány ve vyspělých zemích. U dětí je melanom poměrně vzácný nádor. Pacienti mladší 20 let představují jen asi 1,3–2 % z celkového počtu nemocných. V období před pubertou je to dokonce jen 0,3–0,4 % z nově diagnostikovaných případů (5). Evropské zdroje uvádějí incidence 1 : 1 000 000 u dětí do 15 let a melanom zde představuje 7 % všech malignit ve věkové skupině 15–19 let, ale pouhých 1,2 % mezi pacienty mladšími 15 let (6).

Etiopatogeneze

Melanom je nádor, který vzniká u geneticky predisponovaných jedinců za spoluúčasti

řady faktorů. Diskutuje se působení například ultrafialových paprsků na kůži, hormonální vlivy, infekční faktory, celkový stav organismu především s ohledem na podíl imunosuprese a role benigních melanocytových névů. Genetická predispozice spočívá pravděpodobně ve snížené schopnosti kůže bránit se vlivům zevního prostředí (7). Z nich se za nejdůležitější považuje právě působení UV záření. Opakované intenzivní spálení kůže u osob bílé rasy je hlavním rizikovým faktorem. Riziko se prohlubuje, pokud ke spálení kůže dochází již od dětského věku. Spálení kůže se považuje za mnohem horší než pomalé, postupné a pravidelné opalování. Na základě studií se odhaduje, že děti, které se do věku 12 let opakovaně spálily, mají několikanásobně vyšší riziko vzniku melanomu. Jednoznačně negativní roli hrají i opakované pobyty v soláriích, a to opět zvláště u adolescentů.

V této souvislosti je vhodné připomenout, že reakce kůže na UV záření je individuální. Podle toho pak lidskou kůži dělíme na 6 fototypů. Pacienti s fototypy I a II mají velmi světlou pokožku, většinou rezavé vlasy, modré oči, četné pihy a prakticky vždy se na slunci spálí, jejich kůže nehnědne. Světlý fototyp kůže (typ I a II) je rizikový pro vznik a rozvoj melanomu v dospělosti, nikoli v dětském věku (8).

Dalším diskutovaným faktorem je přítomnost vyššího počtu melanocytových névů na kůži. Získané melanocytové névy nejsou častým prekurzorem melanomu, nicméně jejich klinický vzhled a počet může být signálem pro možný vznik melanomu u tohoto jedince.

Zvýšené riziko vzniku melanomu mají osoby s počtem melanocytových névů nad 100, či s přítomností tzv. atypických névů (obrázek 1). Ty vznikají na kůži v průběhu života a charakterizují je některé nepravidelnosti v klinickém a histologickém obraze. U osob s genetickou predispozicí již bývají poměrně dobře vyvinuté v období puberty. Zde se pak uvádí až 25x vyšší pravděpodobnost vzniku melanomu v dospělosti než v běžné populaci. Okolo 50% dětských pacientů s melanonem má sporadické nebo vícečetné získané melanocytové névy (včetně atypických) oproti 20–30% u dospělých (5).

U dětí je dalším potenciálním rizikem přítomnost velikých kongenitálních melanocytových névů (nad 20 cm v průměru) na kůži (obrázek 2). V těchto névech může melanom také vzniknout, a to jen v určitém místě, nikoli v celé ploše. Uvádí se, že v nich vzniká kolem 30% všech melanomů v prepubertálním věku (9). V malých (pod 1,5 cm) a středních (1,5–10 cm) kongenitálních melanocytových névech vzniká melanom velmi vzácně (8).

Zcela běžně vznikají melanomy už v dětském věku u xeroderma pigmentosum (velmi vzácné geneticky podmíněné onemocnění s fotosenzitivitou). Až v 10% zaznamenáváme u melanomu familiární výskyt.

Klinický obraz

Melanom vzniká u 70% pacientů ve zdravé a normálně vyhlížející kůži. Zbýlá část pak vzniká v bezprostředním okolí či přímo v určitém typu melanocytové afekce (již zmíněné kongenitální névy, ale i atypické získané névy).

Melanom se z řady důvodů již po více než 30 let dělí na 4 typy podle klinického obrazu:

1. *melanom povrchově se šířící* – začíná jako hnědá skvrna pomalu rostoucí horizontálně a měnící barvu (u dospělých v 50–70%)
2. *melanom nodulární* – rychle rostoucí uzel (v 15–30%)
3. *lentigo maligna melanoma* – větší hnědá skvrna u starších osob téměř výhradně na obličej
4. *akrolentiginózní* – na dlaních či ploskách a pod nehtem (1–3%)

Počínající vývojová fáze, která klinicky obvykle vždy vypadá jako několik mm velká hnědá skvrna, která pomalu roste a mění barvu, u níž se histologicky nádorové změny najdou jen v epidermis, se označuje jako *melanoma in situ*.

V dětství a adolescenci se setkáme obvykle se dvěma typy melanomu: povrchově se šířícím (angl. superficial spreading melanoma, čili SSM)

a nodulárním melanomem (angl. nodular melanoma, NM). V některých publikacích se uvádí vyšší výskyt nodulárního typu (relativně častější bývá ve věku do 10 let) (10). To je další rozdíl od dospělých, u kterých převažuje povrchově se šířící melanom. Akrolentiginózních forem (ALM) je u dětí přibližně 3–13%, což odpovídá i procentu u dospělých. Lentigo maligna melanoma (LMM) se u dětí nikdy neobjevuje, protože u něj při vzniku dominuje dlouholetý účinek UV záření (8).

Obvykle se melanom v dětském věku prezentuje jako rychle rostoucí papula až nodulus, nejčastěji hnědočervené až hnědočerné barvy, ale může být přítomna i modrá či bílá barva (11). Většina projevů je pigmentovaná, i když u dětí jsou bezbarvé (amelanotické) formy významně čtenější než v dospělosti. Často se může melanom v dětském věku podobat benignímu melanocytovému névu nebo benignímu cévnímu nádoru (hlavně granuloma pyogenicum). Jejich společným rysem je pak velmi rychlý růst (několik týdnů), což dělá diagnostiku nesmírně obtížnou a je také hlavním důvodem toho, že se melanom „přehlédne“. Jako výraz imunologické reakce může být viděn tzv. halo fenomen, charakterizovaný hypo- až depigmentací v okolí melanomu. Daleko častěji se ale tato změna objeví kolem běžného získaného melanocytového névu a označuje se jako halo névus (tzv. Suttonův névus) (obrázek 3). Depigmentace může vzniknout kolem jednoho či více névů, obvykle v létě, a není příznakem maligních přeměn. Během dalších měsíců obvykle dojde k repigmentaci.

Jako rychle (během týdnů až měsíců) rostoucí hladký hrbolek hnědé nebo načervenalé barvy se projevuje také névus Spitzové (2). Jde o melanocytový névus se zvláštním histologickým obrazem, který může velmi napodobovat melanom (12). Navíc existuje i jeho atypická forma (melanocytový tumor nejasného biologického chování či nejasného maligního potenciálu), kterou lze těžko klinicky a histologicky odlišit od maligního spitzoidního melanomu (13). Odlišení těchto atypických a maligních variant je jednou z nejtěžších oblastí dermatopatologie.

U povrchově se šířících forem melanomu může k diagnostice přispět asymetrie a nepravidelnost okrajů, větší rozměr afekce než 1 cm, změna či nestejnomybnost zbarvení a zvětšování během posledních týdnů až měsíců (obrázek 4). V literatuře jsou takto popisované změny známy pod označením „ABCDE charakteristika“ (angl. A – asymmetry, B – border irregularity,

Obrázek 1. Mnohočetné atypické névy na zádech (dívka, 17 let)



Obrázek 2. Kongenitální, tzv. plavkový névus (giant nevus)



Obrázek 3. Halo névus (Sutton)



C – colour changes, D – diameter >6 mm, E – enlargement).

Metastázy regionální představují ložiska nádorových buněk v kůži nebo podkoží v okolí primárního nádoru (tzv. satelitní do 2 cm od jizvy či intranzitní metastázy dále směrem k uzlinám) a nebo infiltraci spádových lymfatických uzlin nádorovými buňkami. Současně zvětšené spá-

dové lymfatické uzliny mohou ukazovat na přítomnost metastáz.

Metastázy vzdálené a orgánové jsou ložiska nádoru postihující vzdálené oblasti kůže, podkoží, lymfatické uzliny nebo viscerální orgány. Nejčastějším místem orgánových metastáz melanomu jsou plíce, játra, CNS, kosti, gastrointestinální trakt. Melanom ale může metastazovat do kteréhokoli orgánu, v různém počtu metastáz a za různě dlouhou dobu (i po desítkách let) od zjištění primárního nádoru.

Diagnostika

Včasné rozpoznání melanomu u dětí je mnohdy veliký problém, protože na něj málo myslíme. U dětí napodobuje hlavně benigní získané névy (běžné, atypické, modrý névus, Spitzové névus), dále hemangiom, pyogenní granulom, histiocytom, vulgární veruku, molluscum contagiosum, mastocytom, lymfocytom či vzácné adnexální nádory. Diagnózu ztěžuje fakt, že v porovnání s dospělými může být až polovina melanomů u dětí amelanotických, mají nodulární vzhled a rychle rostou (obrázek 5). Extrémně vzácný je transplacentární melanom, postihující plod v děloze přenosem od matky s melanomem (jen 27 případů bylo popsáno v rozmezí let 1918–2002) (8).

Prognóza

Za jeden z důležitých prognostických znaků se považuje tloušťka primárního tumoru v době diagnózy. Jde o tzv. hodnotu Breslowa, měřenou v milimetrech, užívanou v mezinárodní klasifikaci melanomu. Tloušťka primárního nádoru bývá větší u pacientů s nodulárním typem melanomu, což mohou být právě děti. Tento poznatek ale nekoresponduje s rizikem generalizace a letálního konce, protože věk pod 10 let je naopak spojen s nižším rizikem mortality (14). Riziko vzniku metastáz u nádorů < 1,5 mm je v dospělosti velmi nízké (hluboko pod 10%). U dětí až mladých dospělých byly zjištěny metastázy ve spádových lymfatických uzlinách až u 2/3 postižených melanomem s hodnotou Breslowa > 1,5 mm (6). Melanomy vznikající v benigních névech bývají relativně tenké a mívají menší sklon k metastazování. To vše jen potvrzuje důležitost včasné diagnózy a léčby.

Jiným negativním prognostickým kritériem bývá přítomnost ulcerace nádoru bez předchozí traumatizace. Dle retrospektivních studií není znám rozdíl ve frekvenci ulcerací mezi mladými a dospělými pacienty s melanomem (5). Na rozdíl od dospělých ovšem přítomnost ulcerace

nádoru v dětském věku nezvyšuje pravděpodobnost vzniku metastáz. Jediným negativním prognostickým faktorem u dětí v případě primárního tumoru je tedy tloušťka nádoru (10). Přítomnost ulcerace, ale ani typ melanomu (nodulární, povrchově se šířící, akrolentiginózní) nehrají v dětském věku roli v odhadu další prognózy. V některých studiích sice ulcerace, vertikální růst, vaskulární invaze a vysoká mitotická aktivita byly sdruženy se zvýšeným rizikem metastazování, ale neměly vliv na riziko mortality a celkovou dobu přežívání.

Obě pohlaví bývají melanomem postižena do věku 18–21 let přibližně stejně, dle některých prací mírně převažovalo postižení dívek. Co se týče pohlaví, chlapecké je bráno jako prognosticky rizikovější (až o 25 % vyšší mortalita). U dětí bývá melanom lokalizován nejvíce na končetinách a trupu. Nevýhodný prognosticky se jeví i výskyt nádoru na hlavě, krku, genitálu, v obličeji, oku, orbitě a CNS (14). Udávaná vyšší mortalita u chlapců s melanomem může souviset s tím, že mívají častěji nádor na hlavě a krku ve srovnání s dívkami, u kterých bývají postiženy především končetiny, zejména dolní (15).

Obecně nepříznivým prognostickým faktorem je přítomnost jakýchkoli metastáz, i tzv. mikrometastáz, takže se v některých případech provádí vyšetřování sentinelové lymfatické uzliny (nejbližší uzlina u primárního nádoru), která se chirurgicky extirpuje a histologicky vyšetří. To se provádí na specializovaných pracovištích.

Ve většině studií bylo ovšem pozorováno riziko časného metastazování do spádových lymfatických uzlin u dětí mladších 10 let, zatímco horší prognózu mají děti starší (6). To může být dáno častějším výskytem spitzoidního melanomu nebo atypického névu Spitzové s nejistým maligním potenciálem, které vidáme více u malých dětí v porovnání s „klasickým“ melanomem u starších (16). Spitzoidní nádory nemají sklon ke generalizaci a tvorbě vzdálených metastáz, přestože i u malých dětí z velké části regionálně metastazují a mají velkou tloušťku (10).

Léčba

Na prvním místě stojí jednoznačně chirurgické odstranění primárního tumoru. Každá pigmentovaná léze by měla být histologicky vyšetřena. V posledních letech se významně omezila radikalita excize melanomu, takže bezpečnostní lem se pohybuje mezi 0,5–2 cm. V úvahu se bere lokalizace, věk nemocného, klinický vzhled nádoru atd. Nezastupitelná je chirurgická léčba i v případě odstranění regionálních metastáz, v některých případech i metastáz vzdálených.

Obrázek 4. Typický obraz povrchově se šířícího melanomu na rameni



Obrázek 5. Rychle rostoucí nodulární melanom u mladšího dospělého



Nemocní s předpokládaným větším rizikem vzniku metastáz mohou dostávat adjuvantní terapii, obvykle interferony alfa (17). Efekt adjuvantní pooperační terapie se ale stále diskutuje.

Nové možnosti v léčbě metastazujícího melanomu může představovat tzv. individualizovaná terapie s ohledem na určení některých mutací (např. BRAF, c-KIT a dalších v nádorové tkáni) (18, 19). Žádné z těchto mutací se nevyskytují u maligního spitzoidního melanomu dětí, který nemá sklon ke generalizaci.

Preventivní opatření

Všichni nemocní s melanomem jsou dispenzarizováni ve specializovaných centrech dermatologem (tzv. melanomové poradny, poradny pro hnědá znaménka apod.), obvykle ve fakultních nemocnicích. Snahou kontrolních vyšetření je včasné zachycení progresu onemocnění nebo zjištění nového primárního kožního nádoru. Tato klinická vyšetření jsou nejdůležitější a nezastupitelná, protože laboratorní a jiná pomocná vyšetření zde nemají takový význam. Pacienti s melanomem mají v průběhu života až 9× častěji zjištěný další melanom, ale i jiné kožní nádory (7).

Za nesmírně důležité považujeme i vyšetřování příbuzných s diagnostikovaným mela-

nonem, především jejich dětí. V naší poradně dispenzarizujeme také nemocné s tzv. atypickými névy, děti s jakýmkoli kongenitálními melanocytovými névy, dále pacienty, kdy po excizi normálně klinicky vyhlížejícího névu se histologicky najdou buněčné atypie.

Nezastupitelná je spolupráce s praktickými lékaři, ale také s pediatri, kteří by měli takové pacienty zachytit (např. s kongenitálními névy) a doporučit jim kožní vyšetření. To do jisté míry platí také tehdy, kdy některý lékař primární péče doporučuje excizi kožní afekce na chirurgii. Za velmi žádoucí zde považujeme předchozí vyšetření léze dermatologem. Tak můžeme mnohdy předejít neočekávaným překvapením.

Důležitá je mezioborová spolupráce i v primární prevenci, spočívající v ovlivnění především opalovacích návyků, už od dětského věku. Informační kampaně týkající se melanomu jednoznačně v posledních letech přispěly k zachycování nádoru v časném stadiu, a tím k výrazně lepší prognóze než v minulosti. Prevence má samozřejmě kromě pozitivních dopadů zdravotních i své aspekty ekonomické.

Závěr

Melanom je jedno z nejzávažnějších kožních onemocnění. Shrnuté poznatky by měly pomoci k získání určitého přehledu o tomto nádoru, jehož výskyt je v dětském věku sice vzácný, ale

ne výjimečný. K jeho včasnému zachycení, ale zvláště v předcházení jeho vzniku, je nezbytná efektivní spolupráce nejen lékařů, ale i ostatní veřejnosti.

Literatura

1. Pizinger K. Kožní pigmentové projevy. Praha: Grada; 15–91.
2. Štork J, et al. Dermatovenerologie. Praha: Galén; 2008: 393–399.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H. Dermatologie und Venerologie. 5. Auflage Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005: 1313–1323.
4. Krajsová I. Melanom. Praha: Maxdorf; 2006; 216: 259–262.
5. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, et al. Melanoma in the Young: Differences and Similarities with Adult Melanoma. Cancer; 2007; 110(3): 614–624.
6. Paradelo S, Fonseca E, Pita-Fernández S, et al. Prognostic Factors for Melanoma in Children and Adolescents. Cancer; 2010; 15(116): 4334–4344.
7. Fikrle T, Pizinger K. Maligní melanom. Onkologie; 2010; 4(4): 225–228.
8. Mills O, Messina JL. Pediatric Melanoma: A Review. Cancer Control; 2009; 16(3): 225–233.
9. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC, Jr. Melanoma in Children. N. Engl. J. Med. 1995; 9(332): 656–662.
10. Paradelo S, Fonseca E, Pita S, et al. Spitzoid melanoma in children: clinicopathological study and application of immunohistochemistry as an adjunct diagnostic tool. J. Cutan. Pathol. 2009; 36: 740–752.
11. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. Third Edition: Elsevier Saunders, printed in China; 2006: 212–215.
12. Pol-Rodriguez M, Lee S, Silvers DN, et al. Influence of Age on Survival in Childhood Spitzoid Melanomas. Cancer; 2007; 109(8): 1579–1583.
13. Cerroni L, Barnhill R, Elder D, et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held

at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. Am. J. Surg. Pathol. 2010; 34(3): 314–326.

14. Lange JR, Palis BE, Chang DC, et al. Melanoma in Children and Teenagers: An Analysis of Patients from the National Cancer Data Base. J. Clin. Oncol. 2007; 25(11): 1363–1368.
15. Aldrink JH, Selim AM, Diesen DL, et al. Pediatric melanoma: A single-institution experience of 150 patients. Journal of Pediatric Surgery; 2009; 44(8): 1514–1521.
16. Gill M, Cohen J, Renwick N, et al. Genetic Similarities between Spitz Nevus and Spitzoid Melanoma in Children. Cancer; 2004; 101(11): 2636–2640.
17. Hauschild A, Kaehler KC, Schaefer M, et al. Interdisziplinäre Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement einer Interferon-alfa-Therapie. JDDG; 2008; 6: 829–838.
18. Puzanov I, Flaherty KT. Targeted Molecular Therapy in Melanoma. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. Elsevier Saunders; 2010: 196–200.
19. Smalley KSM, Sondak VK. Melanoma – An Unlikely Poster Child for Personalized Cancer Therapy. N. Engl. J. Med. 2010; 26(363): 876–878.

Použité fotografie:

Archiv Dermatovenerologické kliniky FN Plzeň.

Článek doručen redakci: 31. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 8. 3. 2011

MUDr. Jan Čelakovský

Dermatovenerologická klinika FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
celakovskyyj@fnplzen.cz

