

Melanom u dětí a dospívajících

doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D., MUDr. Veronika Wertzová, Ph.D.

Klinika nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Melanom u dětí se vyskytuje poměrně vzácně, z tohoto důvodu je složité určit prognostické faktory, biologické chování a účinnost terapie u dětské populace.

Článek obsahuje výsledky studií a přehled literatury týkající se výskytu melanomu u pacientů mladších 21 let. Jsou diskutovány charakteristické znaky melanomu u dětí, rizikové faktory, histologické a imuno-histochemické rysy a možnosti léčby. Ze studií vyplývá, že pečlivá analýza histologických a imuno-histochemických rysů by měla umožnit správnou diagnózu ve většině případů melanomů u dětí. Pacienti s melanomem v dětském věku mají sice vyšší pravděpodobnost přežití než dospělí, u řady dětí se ale vyvinou metastázy, zvláště když je melanom diagnostikován po pubertě. Melanom patří sice mezi vzácná onemocnění dětského věku, přesto je nejčastějším typem kožního zhoubného nádoru u mladých lidí. Se zvyšující incidencí je potřeba brát toto onemocnění do úvahy; na melanom u dětí se často nepomýšlí a diagnóza je opožděná.

Klíčová slova: melanom, dětský věk, névus Spitzové, dědičnost, UV záření.

Melanoma in children and adolescents

Melanoma in children is relatively rare, making it difficult to determine prognostic factors, biological behavior, and efficacy of therapy in the pediatric population.

The article presents the results of studies and a review of the literature regarding the incidence of melanoma in patients younger than 21 years. The characteristic features of melanoma in children, risk factors, histological and immunohistochemical features, and treatment options are discussed. Studies suggest that careful analysis of histological and immunohistochemical features should allow for the correct diagnosis in most cases of melanoma in children. Although patients with melanoma in childhood have a higher chance of survival than adults, many children develop metastases, especially when melanoma is diagnosed after puberty. Although melanoma is a rare childhood disease, it is the most common type of skin cancer in young people. With its increasing incidence, it is important to consider this disease; melanoma in children is often overlooked and diagnosis is delayed.

Key words: melanoma, childhood, Spitz nevus, heredity, UV radiation.

Úvod

Maligní melanom (MM) postihuje především dospělou populaci (1). Ačkoli je MM v dětském věku vzácný, je nejčastější formou kožního nádorového onemocnění u dětí. Incidence se zvyšuje s věkem: u dětí mladších 10 let se jedná o vzácný nádor, u dospívajících dochází k nárůstu výskytu (2–5). Ačkoli melanom není v dětské populaci častý, tvoří

méně než 3 % všech dětských nádorů, často se na toto onemocnění nepomýšlí a diagnóza je opožděná (1).

Dětský melanom se definuje jako melanom vyskytující se ve věku od narození do 21 let. Podle věku se melanom dělí do čtyř skupin: 1) kongenitální melanom (diagnostikovaný prenatálně v děloze a při porodu), 2) novorozenecký/infantilní melanom (od na-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(2):104-110

<https://doi.org/10.36290/ped.2025.020>

Článek přijat redakcí: 17. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 31. 3. 2025

doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

jarmila.celakovska@fnhk.cz

rození do 1 roku věku), 3) dětský melanom (od 1 roku do 13 let), 4) adolescentní melanom (od 13 do 21 let). Další dělení dětského melanomu může být do dvou skupin: prepubertální a postpubertální nebo melanom do 10 let a nad 10 let (1–6).

Stanovit diagnózu melanomu u dítěte je pro klinické lékaře a pathology velmi obtížné rozhodnutí. Nízká frekvence a atypické klinické a histologické rysy melanomu v kombinaci s relativním nedostatkem spolehlivých patologických kritérií pro rozlišení mezi benigními a maligními melanocytárními lézemi mohou vést k opožděné diagnóze a mohou mít za následek zhoršení prognózy (6–10). V 66 % případů byla zvýšená mortalita připisována pozdní diagnóze (9).

Epidemiologie

Maligní melanom patří mezi nádory s nejrychleji rostoucí incidencí a jeho výskyt se přesouvá do mladších věkových skupin (1, 2). Incidence onemocnění u dětí a dospívajících mladších 15 let je přibližně 1 nemocný na milion obyvatel (3, 4). Mezi pacienty ve věku 15 až 19 let tvoří melanom 7 % všech maligních nádorových onemocnění, ale jen 1,2 % u osob mladších 15 let (5). Podle definice WHO pro vzácné nádory (incidence menší než 5 : 100 000) patří melanom u dětí do 12 let sice mezi vzácné nádory, ale melanom u dospívajících nikoli (3, 4, 5).

U dospívajících je výrazná převaha melanomu u dívek s převažující lokalizací na horních a dolních končetinách a trupu. Ve dvou velkých evropských (6) a amerických (7) studiích bylo mužské pohlaví spojeno s horší prognózou; u dětí mladších pěti let je melanom častější u chlapců, u nichž dominuje výskyt na hlavě a krku (6, 7).

Ve studii Parady (8) byli všichni pacienti, kteří zemřeli na melanom, v době diagnózy starší 10 let. I když nebylo stanoveno, zda tyto pacienti již dosáhli puberty, zdá se, že postpubertální věk může být jedním z hlavních faktorů určujících horší prognózu. Podobné výsledky uvedl ve své retrospektivní studii Ferrari (9). V sérii metastatických případů melanomu publikovaných v letech 1935 až 1977 bylo pouze 29 % zemřelých pacientů mladších 10 let (10). Sander et al. zhodnotili 126 případů melanomu u mladých pacientů a zjistili, že

všech 13 zemřelých pacientů bylo starších 12 let (11). Mones a Ackerman zhodnotili sérii od 11 dětí mladších 10 let s metastatickým melanomem Spitzoidního typu (průměrná hodnota Breslowa 6,89 mm) a překvapivě všechny děti během sledovaného období (2–37 měsíců) přežily (12).

Klinická diagnóza

Diagnóza dětského melanomu může být neočekávaná a překvapivá. Melanom u dětí má často klinický obraz amelanocytární léze (13); 7 % melanomů, které se vyvinou v již existujícím névu, je asymptomatických (11, 12). Prepubertální melanom nemá vždy typický vzhled melanomu, jak je známo z onkologie dospělých. Podobně jako u dospělé populace, podezření na melanom u dětí může být vysloveno dle klinického obrazu a dle dermatoskopického vyšetření. U již existujících pigmentových lézí jsou nejčastější příznaky melanomu známá kritéria ABCDE (asymetry, border, colour, diameter, elevation). Tato kritéria pro dětský melanom nemusí vždy platit a někdy mohou být zavádějící. Nezhoubné névy mohou růst s dítětem a přibývají, zatímco na zdravé kůži se může objevit malý melanom. U melanomu jsou nejčastěji pozorovány tyto změny: rychlý nárůst velikosti ložiska, krvácení, změna barvy, svědění; později bývají diagnostikovány zvětšené lymfatické uzliny, podkožní rezistence a vzdálené metastázy (8). Systémové příznaky jsou způsobeny metastatickým šířením (anorexie, úbytek hmotnosti, nevysvětlitelná horečka, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie).

Existují čtyři základní patologické jednotky maligního melanomu na kůži. *Lentigo maligna melanom (LMM)* neboli *melanosis circumscripta praecancerosa* Dubreuilh, je formou junkčního névu. U prepubertálních dětí a dospívajících se prakticky nevyskytuje. *Povrchově se šířící melanom (SSM, superficial spreading melanoma)*: Tento typ melanomu se projevuje invazivním horizontálním růstem nádorových buněk v epidermis. Jedná se o nejčastější projev melanomu, vyskytuje se u 70 % pacientů a v každém věku, tedy i u dětí. Ložisko je obvykle nerovnoměrně pigmentované, nepravidelného tvaru. *Nodulární maligní melanom (NM)*: Typické pro tuto formu melanomu je vertikální invazivní šíření. Vyskytuje se v 15–20 % případů. Jedná

Obr. 1. *Reedův névus u tříletého dítěte (archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních LF a FN Hradec Králové)*



se o nejagresivnější formu melanomu a patří mezi nejčastější formy melanomu u dětí a mladistvých. *Akrolentiginózní melanom* se vyskytuje na akrálních částech těla (dlaně, plošky nohou, prsty). U mladé generace je extrémně vzácný (5).

Diferenciální diagnóza

Zahrnuje névy Spitzové, Reedův névus (Obr. 1), traumatizované běžné vrozené nebo získané névy, pyogenní granulom, dysplastické névy, modré névy, hemangiom, angiokeratom, trombózaný lymfangiom, seboroická keratóza a pigmentovaný bazaliom (13, 14, 15). Vzhledem k tomu, že na diagnózu melanomu se u dětí často vůbec nepomýšlí, může dojít k pozdní nebo chybné diagnóze až u 60 % pacientů (16, 17).

Etiologie

Příčiny vzniku kožního maligního melanomu u dětí jsou většinou neznámé. Ohroženější jsou děti s nízkým fototypem kůže. K maligní transformaci může dojít spontánně. Se vznikem melanomu může být spojeno několik rizikových faktorů, stejně jako u dospělé populace. Patří sem zvýšená expozice UV záření, pozitivní rodinná anamnéza melanomu, genetické faktory, velké vrozené névy, četné névy (včetně dysplastických névů) a světlý fototyp (18).

Ultrafialové sluneční záření: je nejnámějším rizikovým faktorem pro vznik kožního maligního melanomu v důsledku genotoxického účinku UV záření. Nejvíce ohroženi jsou jedinci s fototypem kůže I a II. Dětská kůže je citlivější na UV záření, je tenčí než kůže dospělých, a proto ji lze považovat za rizikový fototyp. Z těchto důvodů se kojenci do 6 mě-

síců věku nemají vystavovat UV slunečnímu záření. Starší děti by měly používat opalovací krém s vysokým UV filtrem (18, 19).

Genetické faktory

Xeroderma pigmentosum je genetická porucha spojená s vysokou frekvencí výskytu melanomu a nemelanomových kožních nádorů vyvolané UV zářením. Melanom se vyskytuje u přibližně u 5 % těchto pacientů s mediánem věku 19 let (19).

Kongenitální névy: Existuje určitá kontroverze o riziku progresu kongenitálního melanocytárního névu do melanomu. Ve studiích (20, 21) bylo zjištěno, že 11,8 % hlášených dětských melanomů pochází z kongenitálního melanocytárního névu a 3,5 % z velkých kongenitálních névů. Pouze u 2 % pacientů s obrovskými kongenitálními névy se vyvinul melanom, a to většinou před dosažením 5 let věku (21).

Syndrom dysplastických névů je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované desítkami kožních dysplastických névů (50 a více) a/nebo 5 a více atypickými melanocytárními névy a melanomy v rodinné anamnéze (22, 23). Prevalence dysplastických névů je nižší v běžné populaci (7–10 %) než u pacientů se sporadickými (33 %) nebo familiárními (54 %) melanomy (24). V Sanderově studii mělo 51 % dětí sporadické dysplastické névy a 9 % mělo syndrom dysplastických névů (11).

Familiární výskyt dětských melanomů se očekává v případě pozitivní rodinné anamnézy a věku dítěte < 6 let (25). Dědičnost familiárního melanomu je autozomálně dominantní s neúplnou penetrací. Inaktivační mutace genu CDKN2A (který kóduje p16 a p14ARF) byly nalezeny u 20–40 % těchto rodin (26) a u 15 % jedinců s mnohočetnými primárními melanomy, ale u méně než 5 % dětských melanomů (27). Bylo popsáno zvýšené riziko melanomu u dětí s velkým počtem melanocytárních névů (8) a 34násobné zvýšení rizika u pacientů s více než 100 névy a 15násobné zvýšení u pacientů s 10 nebo více velkými névy (8).

Imunosuprese: Několik studií demonstrovalo vztah mezi imunosupresí a melanomem. Pacienti s dědičnou imunodeficiencí mají šestnásobné zvýšení rizika vzniku melanomu (22), toto riziko je čtyřnásobné u pří-

jemců transplantovaných orgánů (8). Několik studií popisuje (28, 29) souvislost mezi předchozími malignitami (zejména leukemií a retinoblastomem) a melanomem. Někteří autoři pozorovali, že melanomy u dětí s jiným maligním onemocněním bývají invazivní a mají špatnou prognózu (28, 29).

Pigmentové névy: V dětství existuje široké spektrum pigmentových kožních névů, které od narození do puberty procházejí neustálými změnami velikosti, barvy a povrchu (30).

Melanom asociovaný s névem tvořil 39,5 % dětských melanomů, což je téměř o 10 % více než u dospělých (17, 18). Zajímavé je, že podíl melanomů asociovaných s névem byl vyšší u pacientů ≤ 10 let a dosáhl téměř poloviny případů (48,3 %), ale po 10 letech vykazoval podobné hodnoty jako u dospělých (31,6 %) (17). Pozorované rozdíly jsou v podstatě způsobeny vyšším počtem melanomů spojených s vrozenými névy u mladších pacientů, což potvrzuje, že vrozený névus je jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku melanomu v raném dětství (5).

Juvenilní névus Spitzové je zvláštní forma névu vyskytující se u dětí ve věku 3–13 let, vzniká z normální kůže. Je polokulovitý, tuhý, hladký s relativně rychlým růstem (2–3 měsíce). Typický névus Spitzové nepředstavuje žádné riziko, existují však i atypické névy Spitzové a maligní nebo přechodné formy. Rozlišení mezi atypickým Spitzovým névem a Spitzovým maligním melanomem je obtížné. Klasický névus Spitzové, který se obvykle projevuje jako růžovo-červená papule na obličeji nebo dolních končetinách, je považován za benigní lézi s jaderným a cytologickým pleomorfismem, ale absencí atypických rysů náležejících k melanomu, zatímco Spitzoidní melanom je maligní melanocytární proliferace, která si zachovává některé cytologické atributy névu Spitzové (vřetenité nebo epiteloidní melanocytární buňky) s převahou atypických znaků. Léze sdílející některé klasické rysy névu Spitzové a některé z těchto abnormálních patologických rysů mohou být označeny jako atypické Spitzové névy (s nepředvídatelným biologickým potenciálem, Obr. 2), pokud se týkají pacientů, u kterých nebyla stanovena definitivní diagnóza névu nebo melanomu (13, 14, 31).

Obr. 2. Atypická melanocytární léze u tříletého dítěte se znepokojivými rysy. Diferenciálně diagnosticky zvažovány dvě jednotky, může se jednat o Spitzové melanocytom (dříve atypický Spitzové tumor), nelze vyloučit případný Spitzové melanom (archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních LF a FN Hradec Králové)



Termín „névus Spitzové“ byl poprvé popsán v roce 1948 Sophie Spitz s odkazem na „melanomy dětství“ (13). Tyto léze byly později reklasifikovány jako benigní melanocytární névy. V roce 1975 Reed et al. (14) popsali benigní pigmentovanou melanocytární lézi, vyskytující se převážně na dolních končetinách a poté pojmenovanou Reedův névus, který je v současnosti považován za pigmentovaný protějšek névu Spitzové (13, 14). Hlavním problémem těchto lézí zůstává jejich sklon k napodobování melanomu na klinické, dermatoskopické a histopatologické úrovni (13, 14).

Wernerův syndrom je autozomálně recesivní dědičný syndrom způsobený mutací genu WRN. Charakteristická je neobvyklá lokalizace melanomu (nosní dutina, plosky) (32).

Neurokutánní melanóza je vzácné onemocnění charakterizované velkým vrozeným melanocytárním névem (> 9 cm) nebo mnohočetnými vrozenými névy (> 3) a leptomeningeální proliferací melanocytů. Neurologické příznaky se objevují do 2 let věku. Leptomeningeální melanom se špatnou prognózou se vyvine u 64 % pacientů (33).

Li Fraumeni syndrom je autozomálně dominantně dědičný syndrom způsobený mutací tumor supresorového genu TP53 (17p13). Pacienti jsou vystaveni vysokému riziku rozvoje různých typů malignit včetně melanomu (34).

Diagnostické postupy

Diagnostika dětského melanomu je obtížná kvůli vzácnému výskytu, absenci dobře známých rizikových faktorů, atypickému

INZERCE

projevu a mnoha dalším kožním névům. Ve srovnání s dospělou populací mají melanomy u dětí a u pacientů do 20 let obvykle větší velikost a tloušťku. Téměř u 80 % dětských pacientů je diagnostikováno lokalizované onemocnění. Postižení lymfatických uzlin je prokázáno u 15–30 % pacientů a méně než 5 % pacientů má v době diagnózy vzdálené metastázy (8, 11, 35).

Pro správnou diagnózu je nutné podrobné vyšetření celého povrchu kůže včetně kůže hlavy, dlaní s plosek, sliznic a provedení fotodokumentace všech podezřelých lézí. Rozhodující je dermatoskopické vyšetření suspektní léze a histologické vyšetření.

Histopatologie dětského melanomu: dětské melanocytární nádory by měly být rozděleny do 3 kategorií (35):

1. **kožní melanom superficiální, nodulární** (obrázek 3)
2. **melanom původu z velkého kongenitálního melanocytárního névu** (riziko transformace na melanom je 5–10% obvykle během prvních 10 let života)
3. **spektrum spitzoidních melanocytárních nádorů:**
 - typický (benigní) névus Spitzové
 - atypický névus Spitzové
 - MELTUMP (melanocytic tumors of uncertain malignant potential, melanocytární nádory s nejistým maligním potenciálem) (36)
 - spitzoidní melanom

Nevoidní melanom: Termín nevoidní melanom (také nazývaný malobuněčný melanom) se vztahuje na časnou formu nodulárního melanomu s malou proliferací melanocytů v epidermis, ale s dermální proliferací, která napodobuje některé rysy smíšeného nebo intradermálního névu (37). Histologická diagnóza je obtížná, protože většina kritérií pro melanom (asymetrie, velká velikost, pagetoidní šíření, nepravidelný tvar) chybí nebo je minimální.

Slizniční melanom a melanom spojivky. Melanom u dětí se může vyskytovat také na povrchu sliznic. Primární melanomy slizničních lokalizací (ústní a nosní dutina, urogenitální trakt, gastrointestinální trakt) jsou méně časté a tvoří 3 % až 4 % všech melanomů (35). Několik předchozích studií a kazuistiky (38, 39) popisují slizniční melanom v dutině ústní

a v nose u dětí. Melanom spojivky nepatří do slizničních typů melanomů, ale do širší skupiny tzv. očních melanomů se specifickým chováním, diagnostickým postupem i léčbou (5).

Definitivní diagnóza melanomu je v rukou patologa a molekulárního biologa.

Histologie hodnotí

Typ melanomu (nodulární, povrchově se šířící melanom, lentigo maligna, akrolentiginózní melanom). Pro dětský věk je typický nodulární nebo povrchově se šířící melanom.

Mezi další znaky, které se hodnotí v histologii patří: intraepidermální pagetoidní šíření jednotlivých buněk zvláště ve středu nebo na periferii léze, nepravidelná tvorba intraepidermálních hnízd, atrofie nebo ulcerace epidermis, šíření do dermis, buněčné atypie a hluboce umístěné nebo atypické mitózy. Všechny tyto rysy naznačují malignitu a měly by být hodnoceny jako celek; žádný z nich, nezávisle na sobě, nemůže stanovit nebo vyloučit diagnózu melanomu u dětí (24).

V histologii se dále hodnotí:

- bezpečné chirurgické okraje (alespoň 1 cm),
- tloušťka (Breslow), mikroskopická invaze podle Clarka,
- ulcerace, lymfangioinvaze, mikrosatelity,
- nádorové mikroprostředí (nádor infiltrující lymfocyty CD8, CD4, CD3, makrofágy, mikrovaskulární denzita, exprese PD-L1) je důležité pro rozhodnutí o imunoterapii.

Molekulárně genetické vyšetření: Maligní melanom je nádor s nejširším spektrem mutací signálních drah. Molekulárně genetické faktory ovlivňující biologické chování melanomu v různých věkových skupinách. Typické genetické mutace popsané pro melanom jsou zárodečné mutace genu CDKN2A, genu RB1, genu CDK4 a MC1R (receptor melanokortinu-1), TP53 a somatické mutace B-RAF, RAS, KIT (40).

Molekulárně genetické vyšetření je důležité pro určení přesného původu dětského melanomu (40). Úplná absence mutace B-RAF u spitzoidních lézí kontrastuje s vysokým výskytem této mutace u běžného melanomu (53–80 %) a melanocytárních névů (25–50 %). Tento fakt podporuje i teorii o odlišné vývojové cestě Spitzoidních lézí. Mutace NRAS se vyskytují u melanomů v dospělém věku

Obr. 3. Melanom vzniklý v kongenitálním névu u dospívající pacientky (archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních LF a FN Hradec Králové)



v 15–20 %. U dětí jsou častější u melanomu původu z vrozeného melanocytárního névu (41). Genomické studie ukázaly, že větší na Spitzových nádorů obsahuje tyrosinové a serin/threonin kinázové fúze, včetně ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, BRAF a MAP3K8, nebo některé mutace, jako je HRAS a MAP3K8. Tyto chromozomální abnormality spouštějí onkogenetický proces. Většina Spitzových nádorů nevykazuje žádné další genomové změny nebo jen několik; jiné obsahují různý počet mutací, které jsou schopné propůjčit vlastnosti související s klinickým chováním, včetně delece CDKN2A a mutace TERT-p. Prognostická stratifikace Spitzových nádorů na základě morfologických a genomických charakteristik jako doplněk diagnózy může přispět k lepším léčebným plánům pro pacienty (41).

Léčba

Léčba dětského melanomu je postavena na zkušenostech s léčbou melanomu u dospělé populace a neliší se od doporučení v onkologii dospělých. Výzvou v dětské onkologii je téměř absolutní nedostatek pediatrických klinických studií a absence jakéhokoli snížení věkové hranice pro zařazení do studií pro dospělé.

Chirurgická léčba

Radikální operace s bezpečnými okraji je léčbou volby u lokalizovaného onemocnění.

Tloušťka primární melanomové léze určuje šířku bezpečných okrajů (pro tloušťku melanomu < 2 mm je bezpečný okraj 1 cm, pro tloušťku > 2 mm je bezpečný okraj 2 cm). Tyto zásady platí pro všechny věkové kategorie. Vyšetření sentinelové uzliny se provádí v pří-

padě tloušťky melanomu pod 1 cm, pokud je povrch ulcerovaný a melanom vykazuje vysokou proliferativní aktivitu. Pro spitzoidní melanocytární léze platí stejná doporučení jako pro melanom (35). Disekce lymfatických uzlin při pozitivní sentinelové uzlině není jednoznačnou volbou, většina pracovišť doporučuje systémovou adjuvantní léčbu. Disekce lymfatických uzlin lze zvažovat při extranodálním šíření a postižení více než tří lymfatických uzlin, event. přítomnosti rizikových znaků primárního melanomu (5).

Chemoterapie

Maligní melanom je považován za chemorezistentní nádor a role chemoterapie je omezená.

Monoterapie (dakarbazin) historicky dosáhla celkové terapeutické odpovědi u méně než 20% pacientů bez vlivu na celkové přežití (40, 42, 43).

Cílená biologická terapie

Identifikace specifických onkogenních mutací vede k rozvoji cílené biologické terapie (44).

Nejčastější mutací (pozitivní v > 55%) u konvenčního melanomu je mutace BRAF V600E. Specifické monoklonální protilátky (vemurafenib, dabrafenib) jsou pro pokročilý melanom schváleny od roku 2011. Protilátky prokázaly v randomizované studii u pokročilých melanomů významně delší přežití (84% vs. 64%). V současné době probíhá pouze jedna pediatriká klinická studie s vemurafenibem pro děti s pokročilým melanomem, spodní věková hranice je 12 let (42). Sorafenib, multikinázový inhibitor (BRAF, CRAF, VEGF a PDGF) byl testován v onkologii dospělých, ale nebyly provedeny žádné studie pro dětskou populaci (44). V biologické léčbě se už prakticky nedoporučuje monoterapie BRAF inhibitory, ale preferuje se léčba BRAF-MEK

inhibitory v kombinaci. U dětí samozřejmě všechno v rámci tzv. off-label indikace (5).

Imunoterapie

Interferon alfa je nejdéle používaná metoda imunoterapie melanomu stadia III. Byla to dlouhodobě standardní léčba melanomu dospělých. Celková míra odpovědi se pohybovala kolem 15–20%. Podle současných doporučení COG (Children's Oncology Group) je stále považován za standardní metodu léčby pokročilého dětského melanomu (45).

Interleukin 2 byl použit u metastatického melanomu s mírou odpovědi 10–20%. Jeho použití u dětských pacientů bylo spojeno se špatnou tolerancí a závažnou toxicitou (45).

Předpokládalo se, že protinádorové vakcíny zvyšují imunologickou detekci nádorových buněk a posilují protinádorovou imunitní odpověď. Byly testovány různé typy vakcín (antiidiotypické vakcíny, DNA vakcíny, dendritické buňky). Jejich příprava vyžaduje vysoce individuální přístup, finanční náročnost a přísné laboratorní podmínky. V dětské onkologii nejsou vakcíny zatím součástí standardní terapie (45–49).

Inhibitory imunitního kontrolního bodu

Ipilimumab (lidská anti CTLA4 protilátka, CTLA-4 = cytotoxický T lymfocyt-asociovaný antigen 4) prokázal v prospektivní randomizované studii významné prodloužení života u metastazujícího melanomu. Jeho použití v dětské onkologii bylo odloženo téměř o 4 roky, v současné době jsou otevřeny čtyři pediatriké klinické studie pro dětský pokročilý melanom. Monoklonální protilátka proti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) jsou humanizované monoklonální protilátky proti receptoru PD-1 (46–49).

Prognóza

Prognóza dětského maligního melanomu je obtížně předvídatelná. Rozsah onemocnění

(klinické stadium) je nezávislým prognostickým faktorem bez ohledu na věk.

Negativní prognostické faktory u dětí

Klinické faktory:

- věk (infantilní melanom a věk > 10 let)
- centrální lokalizace (hlava a krk, trup)

Histologie:

- typ melanomu (nodulární melanom, amelanotický melanom)
- tloušťka (Breslow)
- ulcerace, lymfovaskulární invaze
- vysoká proliferativní aktivita (vysoký index Ki67)
- pozitivní sentinelová lymfatická uzlina
- negativní mutace BRAF

Biologické faktory:

- 10leté celkové přežití:
- stadium 1 je 94%
 - stadium 2 je 79%
 - stadium 3 je 77%
 - stadium 4 je méně než 10% (46)

Závěr

Melanom patří mezi vzácná onemocnění dětského věku, ale se zvyšující incidencí je potřeba na toto onemocnění myslet zvláště u dospívajících. Vzácnost melanomu u dětí komplikuje jeho včasné odhalení. Pečlivá analýza histologických znaků a další informace poskytnuté imunohistochemickým vyšetřením by měly umožnit správnou diagnózu ve většině případů melanomu u dětí. Ultrafialové sluneční záření je neznámějším rizikovým faktorem pro vznik kožního maligního melanomu v důsledku genotoxického účinku UV záření. Dětská kůže je citlivější na UV záření, a proto ji lze považovat za rizikový fototyp.

LITERATURA

1. Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table> (Accessed March 26, 2021).
2. Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, et al. Defining and Listing Very Rare Cancers of Paediatric Age: Consensus of the Joint Action on Rare Cancers in Cooperation With the European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumors. *Eur J Cancer*. 2019;110:120-126. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.031.
3. Pasierbska E. Melanoma in children and adolescents. *Forum Dermatologicum*. 2025;11(1):19-24. doi: 10.5603/fd.104140.

4. Stefanaki C, Chardalias L, Soura E, et al. Paediatric melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1604-1615. doi: 10.1111/jdv.14299.
5. Bajčiová V. Maligní melanom u dětí a adolescentů. *Onkologie*. 2013;7(2):69-73.
6. Ipenburg NA, Lo SN, Vilain RE, et al. The prognostic value of tumor mitotic rate in children and adolescents with cutaneous melanoma: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):910-919. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.065,

indexed in Pubmed: 31682859.

7. Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68 Suppl 4: e28992. doi: 10.1002/pbc.28992 indexed in Pubmed: 34174159.
8. Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, et al. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: a clinicopathologic, single-center study of 137 Patients. *Cancer*.

- 2010;116(18):4334-4344. doi: 10.1002/cncr.25222. PMID: 20549825.
9. Ferrari A, Bono A, Baldi M, et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics*. 2005;115(3):649-654. doi: 10.1542/peds.2004-0471. PMID: 15741367.
10. Valcayo-Peñalba A, Sánchez-Yus E. El melanoma maligno en menores de quince años (MM sub-15). Un problema poco y mal estudiado. *Actas Dermosifiliogr*. 77.12. 1986: 717-723.
11. Sander B, Karlsson P, Rosdahl I, et al. Cutaneous malignant melanoma in Swedish children and teenagers 1973-1992: a clinico-pathological study of 130 cases. *Int J Cancer*. 1999;80(5): 646-651. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5<646:aid-ijc2>3.0.co;2-h. PMID: 10048960.
12. Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(3):223-238. doi: 10.1097/00000372-200306000-00007. PMID: 12775985.
13. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol*. 1948;24: 591-609.
14. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, et al. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol*. 1975;2:119-147.
15. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol*. 1997;133(3): 363-371. Erratum in: *Arch Dermatol* 1997;133(7):833. PMID: 9080898.
17. Sargen MR, Barnhill RL, Elder DE, et al. Evaluation and surgical management of pediatric cutaneous melanoma and atypical spitz and non-spitz melanocytic tumors (melanocytomas): A report from children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2024; JCO2401154. doi: 10.1200/JCO.24.01154.
18. Sosnowska-Sienkiewicz P, Januszkiewicz-Lewandowska D, Calik J, et al. Nevi and melanoma in children: What to do in daily medical practice: Encyclopedia for pediatricians and family doctors. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(18). doi: 10.3390/diagnostics14182004.
19. Scoville SD, Stanek JR, Rinehardt H, et al. Comparison of outcomes between surveillance ultrasound and completion lymph node dissection in children and adolescents with sentinel lymph node-positive cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2024;279(3):536-541.
20. Wu YP, Tercyak KP, Wankier AP, et al. Moderating influences on parents' fatalistic beliefs about cancer and their association with sun safety behaviors among children of melanoma survivors: Implications for treatment. *J Health Psychol*. 2024;29(5):481-491.
21. Berg P, Wennberg AM, Tuominen R, et al. Germline CDKN2A mutations are rare in child and adolescent cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2004;14(4):251-255. doi: 10.1097/01.cmr.0000131014.79262.bf. PMID: 15305154.
22. Leech SN, Bell H, Leonard N, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):83-88. doi: 10.1001/archderm.140.1.83. PMID: 14732664.
23. Paradelo S, Fernández-Torres R, Fonseca E. Controversias en el nevus congénito [Controversial issues in congenital nevi]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(7):548-561. Spanish. PMID: 19715640.
24. Pampena R, Piccolo V, Muscianese M, et al. Melanoma in children: A systematic review and individual patient meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1758-1776. doi: 10.1111/jdv.19220.
25. Jahnke MN, O'Haver J, Gupta D, et al. Care of Congenital Melanocytic Nevi in Newborns and Infants: Review and Management Recommendations. *Pediatrics*. 2021;148(6):e2021051536. doi: 10.1542/peds.2021-051536. PMID: 34845496.
26. Barnhill RL. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. Springer Science & Business Media, 2013.
27. Liebmann A, Admard J, Armeanu-Ebinger S, et al. UV-radiation and MC1R germline mutations are risk factors for the development of conventional and spitzoid melanomas in children and adolescents. *EBioMedicine*. 2023;96:104797. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104797. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37716236; PMCID: PMC10511785.
28. Kefford RF, Newton Bishop JA, et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3245-3251. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3245. PMID: 10506626.
29. Nakata K, Charvat H. International variations in carcinoma and melanoma incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022;52(12):1452-1454. doi: 10.1093/jjco/hyac179.
30. McKenna DB, Doherty VR, McLaren KM, et al. Malignant melanoma and lymphoproliferative malignancy: is there a shared aetiology? *Br J Dermatol*. 2000;143(1):171-173. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03610.x. PMID: 10886155.
31. 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(7):740-752. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01153.x. Epub 2008 Nov 5. PMID: 19032380.
32. Larrosa C, Torrelo A, Madero L, et al. Melanoma in prepubertal children: Diagnostic and therapeutic challenges. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(4):352-357. doi: 10.1016/j.anpede.2021.01.010.
33. Fu YJ, Morota N, Nakagawa A, et al. Neurocutaneous melanosis: surgical pathological features of an apparently hamartomatous lesion in the amygdala. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6(1):82-86. doi: 10.3171/2010.3.PEDS1025. PMID: 20593992.
34. Gargallo P, Yáñez Y, Segura V, et al. Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(7):978-988.
35. Helgadóttir H. Melanoma susceptibility genes in paediatric melanoma and differences in children or adolescents and sporadic or familial cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(2):167-168. doi: 10.1111/jdv.17879, indexed in PubMed: 35037305.
36. Piccolo V, Moscarella E, Lallas A, et al. MELTUMP: how to manage these lesions in the clinical routine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(3):266-269. doi: 10.23736/50392-0488.17.05569-9. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28195450.
37. Herron MD, Vanderhooft SL, Smock K, et al. Proliferative nodules in congenital melanocytic nevi: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(8):1017-1025. doi: 10.1097/01.pas.0000126785.61609.6e. PMID: 15252307.
38. Ravid JM, Esteves JA. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch Otolaryngol*. 1960;72:431-444. doi: 10.1001/archotol.1960.00740010441002. PMID: 13739890.
39. Hanchard B, Salmon B. Primary malignant melanoma of the maxillary gingiva in a 4-year-old girl. *West Indian Med J*. 1985;34(4):278-281. PMID: 4090476.
40. Patton EE, Mueller KL, Adams DJ, et al. Melanoma models for the next generation of therapies. *Cancer Cell*. 2021;39(5):610-631. doi: 10.1016/j.ccell.2021.01.011. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33545064; PMCID: PMC8378471.
41. Urso C. Spitz Tumors and Melanoma in the Genomic Age: A Retrospective Look at Ackerman's Conundrum. *Cancers (Basel)*. 2023;15(24):5834. doi: 10.3390/cancers15245834. PMID: 38136379; PMCID: PMC10741987.
42. Sandru A, Bordea CI, Voinea SC, et al. Actualități în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat [Latest approaches in the surgical treatment of cutaneous malignant melanoma]. *Chirurgia (Bucur)*. 2011;106(3):301-308.
43. Pavlick AC. Chemotherapy approaches to melanoma. *Dermatol Clin*. 2002;20(4):709-712. doi: 10.1016/s0733-8635(02)00033-5. PMID: 12380057.
44. Mangana J, Levesque MP, Karpova MB, Dummer R. Sorafenib in melanoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(4):557-568. doi: 10.1517/13543784.2012.665872. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22394203.
45. Guo X, Huang S, Zhang Y, et al. Evodiamine inhibits growth of vemurafenib drug-resistant melanoma via suppressing IRS4/PI3K/AKT signaling pathway. *J Nat Med*. 2024;78(2):342-354. doi: 10.1007/s11418-023-01769-9. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38324123.
46. Holzgruber J, Martins C, Kulcsar Z, et al. Type I interferon signaling induces melanoma cell-intrinsic PD-1 and its inhibition antagonizes immune checkpoint blockade. *Nat Commun*. 2024;15(1):7165. doi: 10.1038/s41467-024-51496-2. PMID: 39187481; PMCID: PMC11347607.
47. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res*. 2008;14(17):5610-5618. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0116. PMID: 18765555; PMCID: PMC2656367.
48. Hogg D, Monzon JG, Ernst S, et al. Canadian cohort expanded-access program of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *Curr Oncol*. 2020;27(4):204-214. doi: 10.3747/co.27.5985. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32905202; PMCID: PMC7467793.
49. Purim KSM, DE-Prá MV, Bahr DC, et al. Survival analysis of children and adolescents with melanoma. *Rev Col Bras Cir*. 2020;47:e20202460. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-6991e-20202460. PMID: 33263650.