

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Michaela Ondrová

Maligní melanom – současný pohled na léčbu

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Olomouc 2013

ANOTACE

Druh práce: Anotace přehledové bakalářské práce

Název práce: Maligní melanom současný pohled na léčbu

Název práce v AJ: The malignant melanoma the current view on the treatment

Datum zadání: 06. 12. 2012

Datum odevzdání: 30. 04. 2013

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor: Michaela Ondrová

Vedoucí: MUDr. Vlastislav Šrámek

Oponent: MUDr. David Vrána Ph.D.

Abstrakt v ČJ:

Přehledová bakalářská práce předkládá publikované studie o charakteristice, incidenci, stadiu a současných možnostech léčby maligního melanomu. Cílem práce je sumarizace publikovaných poznatků, které nás informují o tom, co to je maligní melanom, jak vzniká, o jeho výskytu v České republice a v zahraničí, o tom jaké máme možnosti testů a vyšetření, dále o léčebných metodách a v neposlední řadě o novinkách v léčbě. Poznátky o této problematice byly dohledány v odborných českých, slovenských a zahraničních periodikách a na internetových stránkách.

Abstrakt AJ:

This overview thesis presents published studies about the characteristic, the occurrence, the staging and the current possibilities of treatment of malignant melanoma. The aim of this thesis is a summarization of publishing knowledge, which inform us of the meaning, creating, occurring in the Czech republic and abroad, the possibilities of testing and investigating, treatment methods and in the end

of the news about treatment in malignant melanoma. The knowledge about this issue were found in the specialized Czech, Slovak and foreign journals and websites.

Klíčová slova v ČJ:

maligní melanom, výskyt maligního melanomu, sentinelová uzlina, prevence vzniku maligního melanomu, sérové biomarkery, TNM klasifikace, léčba maligního melanomu, chirurgická léčba maligního melanomu, radioterapie maligního melanomu, chemoterapie maligního melanomu, imunoterapie maligního melanomu, biologická léčba maligního melanomu, interferon alfa, ipilimumab, vemurafenib, inhibitor BRAF.

Klíčová slova v AJ:

malignant melanoma, the occurrence of malignant melanoma, sentinel lymph node, the prevention of malignant melanoma, serum biomarkers, TNM classification, the treatment of malignant melanoma, the surgical treatment of malignant melanoma, the radiotherapy of malignant melanoma, the chemotherapy of malignant melanoma, the immunotherapy of malignant melanoma, the biological treatment of malignant melanoma, interferon alfa, ipilimumab, vemurafenib, inhibitor BRAF.

Rozsah práce: 51 stran, 4 přílohy

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen doložené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2013

.....

Podpis

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi za odborné vedení bakalářské práce. Zároveň děkuji MUDr. Petru Benešovi Ph.D. za odbornou konzultaci a poskytnutí obrázkové přílohy pro potřeby bakalářské práce.

OBSAH

ÚVOD	8
1 PATOGENEZE MALIGNÍHO MELANOMU	11
1.1 Charakteristika maligního melanomu	11
1.2 Vývoj melanomu	12
1.3 Faktory ovlivňující onemocnění	13
2 INCIDENCE MALIGNÍHO MELANOMU	16
3 TESTOVÁNÍ A VYŠETŘOVÁNÍ MALIGNÍHO MELANOMU.....	18
3.1 Vyšetření sentinelové uzliny	18
3.2 Prevence	20
3.3 Určení maligního melanomu.....	21
3.3.1 Nádorové markery	22
3.3.2 Serové biomarkery.....	25
3.4 Další možná vyšetření	26
4 TYPY LÉČBY.....	29
4.1 Chirurgická léčba	29
4.2 Radioterapie	30
4.3 Chemoterapie	31
4.4 Imunoterapie	32
4.4.1 Interferon alfa	32
4.4.2 Ipilimumab	33
4.4.3 Vakcinace	35
4.5 Biologická léčba.....	36
4.5.1 Vemurafenib	36
ZÁVĚR	38

LITERATURA A PRAMENY	40
SEZNAM ZKRATEK	48
SEZNAM TABULEK	49
SEZNAM PŘÍLOH.....	50

ÚVOD

Maligní melanom se v poslední době dostává do vyššího podvědomí obyvatelstva. Navzdory těmto skutečnostem jeho incidence každoročně vzrůstá o 2- 5% (VAŇÁSKOVÁ, J., et al. 2011, s. 180).

V přehledové bakalářské práci se budeme zabývat těmito otázkami:

1. Jaké byly publikovány poznatky o vzniku a vývoji maligního melanomu a které faktory ho ovlivňují?
2. Jaké existují informace o incidenci maligního melanomu?
3. Jaké jsou možnosti testů a vyšetření dle dohledaných zdrojů?
4. Jaké byly publikovány poznatky o možných metodách léčby maligního melanomu?

Sumarizací odborných publikací si stanovíme cíle, kterými se budeme snažit odpovědět na zkoumané otázky.

1. Předložit poznatky o tom jak maligní melanom vzniká a vyvíjí se a které faktory jeho výskyt ovlivňují.
2. Předložit poznatky o výskytu maligního melanomu.
3. Definovat možnosti testování a vyšetřování maligního melanomu.
4. Předložit poznatky o typech léčby maligního melanomu.

Jako vstupní literatura byly nastudovány následující publikace:

FETL, D., CVEK, J. Klinická radiobiologie. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Vyd. Tobiáš, 2008. 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.

ŠLAMPA, P., PETERA, J. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Vyd. Galén, 2007. 157 s. ISBN 978-80-246-1443-4.

MACHÁČEK, J., CWIERTKA, K. Základy radiační a klinické onkologie. 1. vyd. Olomouc: Vyd. Univerzita Palackého, 1996. ISBN 80-7067-661-2.

ADAM, Z., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J. Speciální onkologie. 1. vyd. Praha: Vyd. Galén, 2010. 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.

K vyhledání relevantních publikací, které mně sloužily k přehledu informací o maligním melanomu, byla použita odborná databáze MEDLINE. Na doporučení vedoucího práce časopisy Klinická onkologie a Česká radiologie, dále byl využit internetový vyhledávač Google Scholar. Zaměřila jsem se na publikace od roku 1994 do současnosti.

Za hlavní vyhledávací jazyk jsem si zvolila jazyk anglický, který byl využit hlavně pro vyhledávání v databázích MEDLINE a Google Scholar. Mezi hlavní klíčová slova patřila: malignant melanoma, sentinel lymph node, the prevention of malignant melanoma, serum biomarkers, the treatment of malignant melanoma, the surgical treatment of malignant melanoma, the radiotherapy of malignant melanoma, the chemotherapy of malignant melanoma, the immunotherapy of malignant melanoma, the biological treatment of malignant melanoma, interferon alfa, ipilimumab, vemurafenib, inhibitor BRAF. Na základě použití těchto klíčových slov bylo nalezeno přes databázi MEDLINE 7 relevantních článků v časopisech (Expert-Reviews Dermatology, Ann. N.Y. Acad. Sci., Jpn J Clin Oncol, JDDG, Dermatological Therapy, British Journal of Dermatology) z toho bylo využito pro potřebu přehledové bakalářské práce 5 publikací. Zbývající 2 byly nevyhovující svým obsahem.

Přes internetový prohlížeč Google Scholar bylo nalezeno na odborných internetových serverech (www.mdanderson.com, www.cancer.org, www.cancerresearchuk.com, www.emedicine.medscape.com, www.skincancer.about.com, www.en.wikipedia.org, www.ncbi.nlm.nih.gov,

www.melanoma.org, www.melanoma.org.au) 20 článků, z nichž všechny splňovaly kritéria pro obsah přehledové bakalářské práce.

Mezi další vyhledávací jazyky byl zařazen jazyk český a slovenský. Jako hlavní klíčová slova jsem si stanovila: maligní melanom, výskyt maligního melanomu, sentinelová uzlina, prevence vzniku maligního melanomu, sérové biomarkery, TNM klasifikace, léčba maligního melanomu, chirurgická léčba maligního melanomu, radioterapie maligního melanomu, chemoterapie maligního melanomu, imunoterapie maligního melanomu, biologická léčba maligního melanomu, interferon alfa, ipilimumab, vemurafenib, inhibitor BRAF. Vyhledávání bylo provedeno zejména z časopisu Klinická onkologie, kde bylo nalezeno 20 článků. Po prostudování materiálů bylo použito pouze 16 článků, zbývající 4 články neodpovídaly svým obsahem potřebám přehledové bakalářské práce. Z časopisu Česká radiologie byl vyhledán pouze jeden článek. Dále jsem pro vyhledávání použila internetový vyhledávač Google Scholar, přes který bylo nalezeno na odborných internetových serverech (www.tribune.cz, www.linkos.cz, www.zdravi.e15.cz, www.uzis.cz) 13 článků, z nichž bylo pro potřebu bakalářské práce použito pouze 12. Články, které jsem vyřadila, nesplňovaly potřebnou odbornost pro přehledovou bakalářskou práci.

Výsledkem rešeršního vyhledávání v anglickém a českém jazyce bylo nalezeno celkově 53 relevantních článků, které byly kompatibilní pro potřebu přehledové bakalářské práce.

1 PATOGENEZE MALIGNÍHO MELANOMU

V této kapitole vycházíme z publikovaných poznatků, které se zabývají charakteristikou maligního melanomu, jeho samostatným vývojem a hlavně faktory, ovlivňujícím toto onemocnění.

1.1 Charakteristika maligního melanomu

Výskyt zhoubného melanomu je v České republice každým rokem diagnostikován u více než 1600 lidí (ČTK. [online]. 2008. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Prim. MUDr. Naděžda Vojáčková Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha uvádí: „Maligní melanom tvoří 1-2% zhoubných nádorů a 5- 7% kožních nádorů.“ Tento typ nádoru je velmi nepředvídatelný s velmi nemilou schopností metastazovat na jakékoliv místo v lidském těle v každém svém stadiu (SHENENBERGER, Donald W., VOJÁČKOVÁ, Naděžda. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>).

Maligní melanom je označován za onemocnění kůže, které vzniká maligním přesunem kožních melanocytů (VAŇÁSKOVÁ, J., et al. 2011, s. 181). Melanocyty jsou buňky tvořící melanin, který dává kůži její pigment a barvu. Občas dochází ke změně těchto buněk, která může ve výsledku vést ke vzniku rakoviny (Melanoma. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.mdanderson.org>>). Je to vysoce zhoubný novotvar s velmi rychle vzrůstajícím výskytem, pocházející z pigmentových buněk derivovaných z neutrální lišty (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145). Patří mezi lidský nádor s největší imunogenní odezvou (VAŇÁSKOVÁ, J., et al. 2011, s. 181). Rozlišujeme hned několik typů – povrchový maligní melanom, modulární maligní melanom, lentigo maligna melanom, amelanotický maligní melanom a akrolentiginózní formu. Jako nebezpečné určujeme melanomy s tloušťkou nad 2 milimetry, úrovní fáze > III, kde nacházíme in-tranzitní metastáze. V době diagnostiky onemocnění jsou zřejmé metastázy do uzlin z primárního ložiska (VAŇÁSKOVÁ, J., et al. 2011, s. 181). Nejčastěji se vyskytují na trupu u mužů, kteří mají světlou barvu pleti, a na spodní části dolních končetin žen se světlou pokožkou.

U lidí s tmavší barvou pleti se více objevuje na dlaních, chodidlech a na pokožce pod nehty (Melanoma. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.mdanderson.org>>). Pokud dojde ke vzniku metastáz, tyto metastázy patří mezi nejvíce se vyskytující ze všech druhů neoplazií, prognóza u takto postižených pacientů je velmi nepříznivá (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11).

1.2 Vývoj melanomu

Značný problém v klinické onkologii je objevení správných markerů pro dané onemocnění, které by byly dostupné a obsahovaly by uspokojivou výpovědní hodnotu pro sledování daného onemocnění a hodnocení reakce na léčbu (MATOUŠ, B., et al. 1994, s. 23). Předpověď průběhu onemocnění maligním melanomem je do dnešní doby založena primárně na hodnocení velikosti tumoru, hloubce invaze, ulceraci a mitotické aktivitě (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145). Ve výzkumné sféře je věnováno stále více energie k identifikaci dalších biomarkerů, podle kterých bychom mohli v co nejkratším časovém rozmezí, za co nejmenší náklady a s největší spolehlivostí diagnostikovat stadia nádorových onemocnění a dále zkoumat efekt terapie a předpovídat výsledek protinádorové léčby (LAKOMÝ, Radek, et al. 2009, s. 229). Z těchto uvedených poznatků je zřejmé, že další bádání prognostických činitelů je velice aktuální (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145).

Kyselina N- acetylneuraminová (kyselina sialová), která pochází z glykoproteinů buněčného povrchu a buněčných membrán, je již delší období označována za nespecifický marker u zhoubného onemocnění a bývá využívána pro sledování klinického obrazu maligního melanomu (MATOUŠ, B., et al. 1994, s. 23). M. Herlyn z Philadelphie zkoumal biologický pohled na vznik melanomu. Z jeho výzkumu vyplývá, že N-cadherin zajišťuje kontakt melanomových buněk s fibroblasty což nám dává za následek zvýšení migrace. Dále u melanomu nachází mutace beta-caretinu, který po přesunu do buněčného jádra aktivuje Myc, což má za následek vznik radiální růstové fáze melanomu (VAGUNDA, V., FAIT, V. 1998, s. 212).

Protoontogen c-Myc, a jeho zvýšený výskyt v nádorových buňkách je spojován s pokročilejším stadiem nádorového onemocnění (Kraehn a kol. 2001)

(BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 148). Dále nám tento onkoprotein může stimulovat výskyt bujení fibroblastů, a tímto ovlivnit i skladbu nádorového stromatu (Gu a kol. 2001) (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 148). K upevnění onkoproteinu Myc v tkáních dochází díky FGF, tento jev bývá doprovázen zvýšeným bujením aktivních buněk (Lepique a kol. 2004) (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 148). Další protein, který ovlivňuje lidské melanocyty a dále dopomáhá růstu melanomových buněk, je bFGF, který bývá označován jako mitogen (Scott a kol. 1991) (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 148). Halaban se spolupracovníky (1988), řekli, že protein bFGF je jeden z nejvýznamnějších činitelů, které způsobují zvýšený růst melanomu (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 148).

Přesun zdravých melanocytů je doprovázen řadou genetických změn, které povolují autonomní růst a neřízenou proliferaci buněk, která je doprovázena poruchou regulace buněčného cyklu (Halaban 1999) (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145). „Genetické a cytogenetické studie odhalily široké spektrum chromozomálních abnormalit a bodových mutací, vedoucí k inaktivaci nádorových supresorů pRb a jeho variant, p53, PTEN a CDKN2A/p16 (Koenig 2002, Tsao et al. 2003).

“Nádorový růst není se 100% jistotou definován pouze změnou onkogenů a nádorových supresorů, ale příznačný význam udávají i změny, které evidujeme ve stromálním mikroprostředí obklopujícím nádorové buňky, které se podílejí na komunikačních problémech mezi tímto mikroprostředím a maligními buňkami (Hendrix et al. 2003, Mueller a Fusening 2002) (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145). Do dnešní doby ovšem nemůžeme jasně říct, jestli je genetická alterace jednoznačně podmiňující činitel při určení biologického potenciálu tumoru nebo jeho senzitivitě na léčbu. Předpokládáme, že molekulární analýza genetických změn bude součástí nezbytného histologického vyšetření, ovšem s jistotou můžeme říci, že exprese některých onkogenů je závislá na činitelích vnějšího prostředí – hlavně na UV záření (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145).

1.3 Faktory ovlivňující onemocnění

Úmrtí životního partnera, rodiče nebo dítěte, rozvod, ztráta zaměstnání jsou události, které negativním způsobem ovlivňují náš život, a nutno podotknout, že

s sebou přináší i nepříznivé důsledky, které se odrážejí na našem zdraví, jak fyzickém, tak psychickém (Cohen, Tyrrell a Smith 1991, Holmes et al. 1950: Chen et al. 1995, Matos-Santos et al. 2001, Paykel et al. 1969) (HNILICA, K., et al. 2003, s. 253). Tito negativní činitelé vedou ke zvýšenému stresu, který způsobuje postupné snížení obranyschopnosti organismu (Cohen, Tyrrell, Smith, 1991) (HNILICA, K., et al. 2003, s. 253). Tím dochází ke zrychlení některých patologických jevů (Chen et al. 1995) (HNILICA, K., et al. 2003, s. 253). A dále se dostávají do chodu některé z autoimunitních reakcí (Matos – Santos et al. 2001).

V souvislosti s maligním onemocněním ovšem nejde o nijak nový poznatek, jelikož již delší periodu jsou různé druhy karcinomu spojovány v souvislosti se stresujícími událostmi, které ovlivňují náš život (Chen et al. 1995) (HNILICA, K., et al. 2003, s. 253). Avšak nejen v praxi, ale i v teorii je kladen důraz na vlivy spíše genetické a kongenitální, z vnějších činitelů mluvíme zejména o vlivu slunečního záření (Lang, 2002) (HNILICA, K., et al. 2003, s. 253). Podle prof. C. Garbe je slunce nejvýznamnějším činitelem pro vznik melanomu, kterému bychom se měli vyvarovat (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, 11, s. 132).

Maligní melanom se velmi často objevuje na oblastech těla, která nebývají vystavena slunečnímu záření, navzdory tomu, že právě sluneční záření je považováno za nejvýznamnější rizikový činitel pro jeho vznik (RAGER, Erika L., BRIDGEFORD, Edward P., OLLILA, David W. [online]. 2005. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Melanom se častěji objevuje u obyvatelstva, které vykonává práci v budovách a bydlí ve městech (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Navzdory těmto tvrzení epidemiologické ukazatele podporují účinek UV záření na patogenezi maligního melanomu (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Dalším velmi významným rizikovým činitelem je četnost popálení pokožky do věku 20 let, a to na hladině důležitosti $p < 0,005$ (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Z toho vyplývá, že k vyššímu riziku výskytu melanomu dochází při velmi častém pobytu na slunci a k více než k jednomu popálení pokožky způsobené slunečními paprsky v dětském věku, které bylo doprovázeno výskytem puchýřů (RAGER, Erika L., BRIDGEFORD, Edward P., OLLILA, David W. [online]. 2005. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>).

Pacienti, u kterých byl sledován počet a typ pigmentových naevů a jejichž počet přesáhl 100, byli 7,6krát více ohroženi výskytem maligního melanomu na rozdíl

od pacientů, kteří měli méně než 5 atypických naevů (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Již na počátku minulého století bylo provedeno pozorování mezi výskytem melanocytárních naevů a vznikem melanomu (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Melanocytární naevy se v nejvyšším počtu vyskytují v dětství a v období adolescence. Jejich patogeneze je spjata s nadměrou sluneční expozice a spálením pokožky sluncem (RAGER, Erika L., BRIDGEFORD, Edward P., OLLILA, David W. [online]. 2005. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/7926-symposium-dermatologie-melanom-kuze>>). Dlouhodobá fotochemoterapie (PUVA), která se využívá k terapii lupénky, je spojována se zvýšeným rizikem výskytu maligního melanomu (MARKOVIC, S. N., et al. [online]. 2007. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/>>).

Pokud nás zajímá role dalších UV zdrojů, jako jsou například solária, jejich škodlivost je srovnatelná se sluneční expozicí, třebaže klinické studie to 100% nepotvrdily (MARKOVIC, S. N., et al. [online]. 2007. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/>>). Jako další možný negativní činitel uvádíme deficit vitamínu D (VAGUNDA, V., FAIT, V. 1998, s. 211). „Aktivní VDR inhibuje růst nádorových buněk a indukuje apoptózu v tumoru. Současně se také ukazuje, že deficit vitamínu D může negativně ovlivňovat účinnost chemoterapií.“ (FUCHSOVÁ, Radka. et al. [online]. 2013. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/>>).

2 INCIDENCE MALIGNÍHO MELANOMU

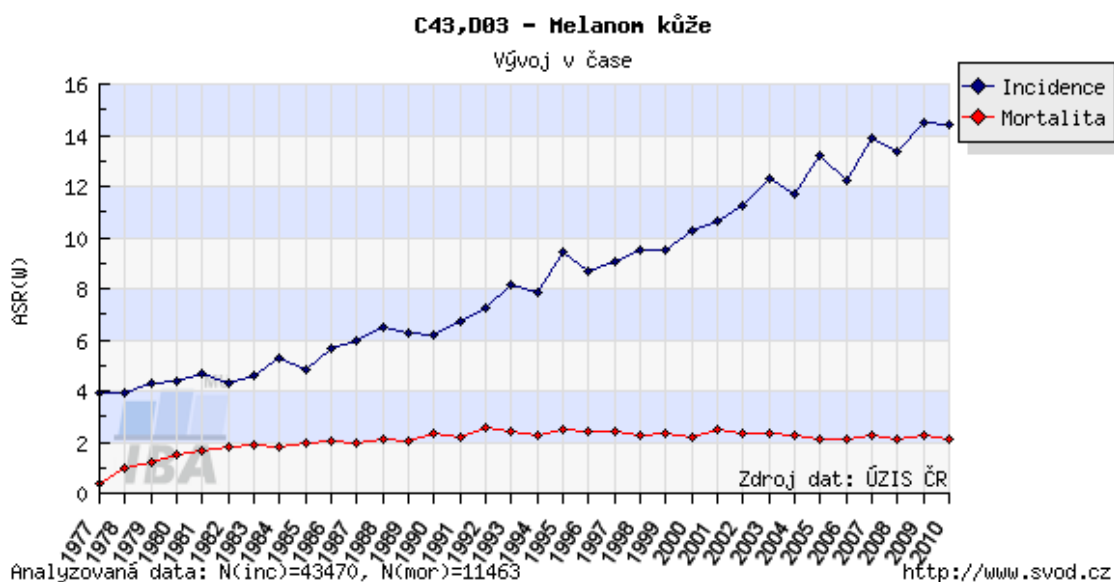
Z dohledaných zdrojů jsme zkoumali, jaká je incidence maligního melanomu v České republice, nejvíce ohroženou populaci a zda je tato incidence stoupající či klesající v čase.

Výskyt maligního melanomu od roku 1930 neustále stoupá a tendence jeho vzestupu je několikrát vyšší než u jiných zhoubných nádorů (JURGA, Ludovít M., et al. 2000, s. 96). Vzhledem ke zvyšující se intenzitě, se kterou se maligní melanom objevuje v populaci, došlo k zintenzivnění zkoumání léčby a stanovení správné léčby (FORTÝN, K. et al., 1995, s. 14). Přestože je výskyt maligního melanomu stále intenzivnější, pozorujeme určité změny, především že vyšší nárůst výskytu onemocnění lze pozorovat u mužů v pokročilém věku (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Vzárostající výskyt maligního melanomu pozorujeme nejvíce u bílého obyvatelstva, kde výskyt roste směrem k rovníku (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132). Nádor se jen velmi vzácně vyskytuje v dětském věku, dle nejnovějších statistik se stal maligní melanom nejčastějším zhoubným nádorem u mladých žen, ovšem za nejrizikovější skupinu považujeme muže středního věku, (Donald, W. SHENENBERGER, Donald W., VOJÁČKOVÁ, Naděžda. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>).

Cancer kontrol program nám přináší přesné informace o incidenci nádorového onemocnění, které jsou nezbytné pro ustanovení hlavních priorit a cílů onkologických projektů. Cancer kontrol program vyplývá z výzkumných poznatků a obsahuje celkovou onkologickou péči, popřípadě pouze vybrané části a bývá rozvrhnut na různých úrovních od národních registrů na úroveň zdravotnických zařízení (ŠIROKÝ, P. 1999, s. 33). V roce 2011 jsme poprvé obdrželi výsledky z let 2009 a 2010 z celoevropského vyšetřování osob v rámci Evropského dne melanomu, který je stanoven na 9. května. V České republice bylo v tomto časovém rozmezí vyšetřeno 59 858 osob, což ve výsledku byl nejvyšší počet vyšetřených osob ze všech zahrnutých zemí, tedy 21% vyšetřených Evropanů. Z výsledků vyplývá, že maligní melanom byl diagnostikován u 0,03% vyšetřovaných osob. Další detailní rozbor četnosti návštěv solárií přinesl: „90 % Čechů nikdy nebylo v soláriu, 8 % absolvovalo maximálně

dvacet návštěv a 2 % jednadvacet návštěv a více. Pokud se týká žen do 35 let, 79 % z nich nikdy v soláriu nebylo, ale 18 % je navštívilo maximálně dvacetkrát a 4 % vícekrát. Současně solária navštěvuje 6 % českých mužů.“ (JAKLOVÁ, Iva. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Vzhledem k získaným informacím je nutné zkoumat tuto problematiku s větší důsledností, a to především jedná-li se o oblast prevence a výzkumu (ŠIROKÝ, P. 1999, s. 33). 15. Března 2013 byly publikovány na serveru www.svod.cz nejnovější poznatky o mortalitě a incidenci maligního melanomu. „Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100 000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100 000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci“ (www.svod.cz).

Tabulka 1 – Incidence a mortalita melanomu kůže



Z uvedených dat vyplývá, že incidence se od roku 1977 rapidně zvýšila. Mortalita maligního melanomu zaznamenává mírný pokles.

3 TESTOVÁNÍ A VYŠETŘOVÁNÍ MALIGNÍHO MELANOMU

V této kapitole předkládáme dohledané poznatky o způsobu zjištění a následném vyšetření sentinelové uzliny, poznatky o tom, jaké jsou možnosti prevence vzniku maligního melanomu. Dále se zabýváme jeho výskytem a klasifikací.

3.1 Vyšetření sentinelové uzliny

Potvrzení výskytu sentinelové uzliny u maligního melanomu je velmi významným mezníkem pro určení celkové léčebné strategie a vývoje onemocnění do budoucnosti (KRAFT, O., 2003, s. 295). Sentinelová uzlina (tzv. strážná uzlina) se stává první uzlinou, která vede mízní tok z primárního nádoru, proto u ní s největší pravděpodobností dochází k prvotnímu metastazujícímu výskytu (KRAFT, O., 2003, s. 297). Předběžný plán sentinelové uzliny ovlivnil v zásadě přemýšlení onkologů a zavedl významné otázky týkající se odhadu vývoje mikrometastáz a léčebných implikací (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 2001, s. 106). Cabanas v roce 1977 jako první představil koncepci sentinelové uzliny (KRAFT, O., 2003, s. 297).

Z vyplývajícího srovnání docházíme k závěru, že nejjednodušším, ale ve všech ohledech nepostradatelným vyšetřením, je u sentinelové uzliny, která je velmi častým místem pro výskyt prvních metastáz, sériové histologické zpracování a správná diagnostika zkušeným patologem (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215). Barvivem navigovaná chirurgie byla první metoda, která byla používána pro lokalizaci a následné odstranění sentinelové uzliny (KRAFT, O., 2003, s. 297). Nauka o metodě sentinelové lymfadenektomie patří mezi základ správného rozpoznání onemocnění a následné léčebné strategie u maligního melanomu ve všech specializovaných centrech (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215). David Ollila z John Wayne Institutu zdůraznil, jaký přínos má dynamická lymfoscintigrafie nejen pro rozpoznání prvotní lymfatické oblasti, ale i pro správnou lokalizaci místa výskytu sentinelové uzliny. Jelikož u více než 25% pacientů se objevuje více než jedna sentinelová uzlina (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 133). Aby bylo dosaženo nejlepšího výsledku,

dochází k podání radiofarmaka do okolí tumoru, po kterém přichází na řadu lymfoscintigrafie, která využívá operační gamasondy (KRAFT, O., 2003, s. 297).

Pro nalezení sentinelové uzliny využíváme vitální modré barvivo či radionuklid se speciální sondou nebo kombinujeme obě možnosti. Kombinace obou možností, tedy využití jak barviva, tak radionuklidu se speciální sondou, je hojně využívána v zahraničí pro lepší výsledky nálezu (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215). V současné době můžeme pozorovat, že metoda scintigrafie je hojně využívané vyšetření před samostatnou sentinelovou lymfadenektomií ve většině chirurgických zařízení, a to hlavně díky tomu, že samostatné zobrazení sentinelové uzliny probíhá velmi rychle (KRAFT, O., 2003, s. 297). Dynamická scintigrafie nám jako zobrazovací metoda slouží k zachycení směru odtoku radiofarmaka lymfatickou cestou k místu, kde se domníváme, že se sentinelová uzlina nachází (axila, inguina) (KRAFT, O., 2003, s. 297). Nejhojněji používaná radiofarmaka k scintigrafickému zobrazení sentinelové uzliny jsou NANOCIS (99mTc koloid rhenium sulfid-nanokoloid), SENTISCINT (lidské sérum albuminový koloid značený 99mTc) a NANOCOLL (99mTc-nanokoloid lidského sérového albuminu) (KRAFT, O., 2003, s. 295). Aplikujeme radioindikátor v množství 80-100 MBq ve 4 vpíších do pokožky kolem tumoru (jednotlivý vpich je o objemu 0,1- 0,2 ml a v množství 10- 20 MBq), po podání dochází k 1 minutovému promasírování místa vpichu tamponem v peánu sestrou, tímto se snažíme docílit co nejrychlejšího odtoku radiofarmaka lymfatickou cestou. Nadále dochází k vykrytí místa aplikace radiofarmaka olovenými destičkami, které následně upevníme pomocí náplastí, toto nám slouží k usnadnění průkazu sentinelové uzliny (KRAFT, O., 2003, s. 296). Vyšetření probíhá po subdermální aplikaci radiofarmaka s následným scintigrafickým vyšetřením na scintilační kameře. Dynamická scintigrafie probíhá v časovém rozmezí 15- 30 minut, poté následuje statická scintigrafie v přední a bočné projekci, která nám slouží k správné lokalizaci sentinelové uzliny křížkem na kůži (KRAFT, O., 2003, s. 296). Místo, kde se uzlina nachází, je vyhledáváno lékařem, kterému asistuje sestra pomocí bodového kobaltového zdroje (KRAFT, O., 2003, s. 296). Potom co došlo k nalezení a následné lokalizaci sentinelové uzliny, přichází na řadu lékař, který studii vyhodnotí a pacienta odešle k následnému chirurgickému výkonu (KRAFT, O., 2003, s. 296).

Při biopsii sentinelové uzliny je k dosažení největšího úspěchu používána peroperační scintigrafie, která prokazatelně zvyšuje správné provedení této metody

a zároveň ji i zjednodušuje (VAGUNDA, V., FAIT, V. 1998, s. 212). Aby bylo dosaženo co nejlepších výsledků, je velmi důležité, aby při scintigrafickém vyšetření s biopsií panovala precizní týmová práce mezi klinikou nukleární medicíny a chirurgickým zařízením (KRAFT, O., 2003, s. 296). Velmi neurčitá je otázka, kdy využít techniku sentinelových biopsií. Jako nejkrajnější možností rozumíme, melanom jeho tloušťka nepřekračuje 0,6 milimetrů, pod touto hranicí dochází k metastazování jen výjimečně. Jako horní hranice je uvedena tloušťka 1,5 milimetrů. Pokud tloušťka přesáhne 4 milimetry, dochází k velmi častému hematogennímu metastazování (VAGUNDA, V., FAIT, V. 1998, s. 212). Multivariační analýza nám pomáhá stanovit jak počet pozitivních sentinelových uzlin, tak i morfometrické plochy tumoru. Pokud dojde k objevení dalších pozitivních uzlin, zabýváme se odhadem vývoje největšího metastatického fokusu, především jeho průměrem (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 2001, s. 107). Pokud je sentinelová uzlina bez známek metastáz, dochází k vysoké pravděpodobnosti, že i ostatní spádové uzliny jsou bez metastatického bujení. Výjimku zastupuje tzv. skip metastáza, při níž dochází k tomu, že nádorové buňky přeskočí sentinelovou uzlinu a dojde k přímému přechodu na uzlinu spádovou (KRAFT, O., 2003, s. 297).

3.2 Prevence

Evropský den melanomu, který je stanoven na 9. Května, má za cíl seznámit veřejnost s problematikou maligního melanomu a jak je možné díky časně prevenci tomuto onemocnění předcházet nebo ho zachytit v počátečním stadiu (JAKLOVÁ, Iva. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Pojem maligní melanom se dostává stále častěji do podvědomí obyvatelstva a to díky primární prevenci, která zajišťuje osvětu, což znamená, zvyšuje informovanost stále větší části obyvatelstva o tomto onemocnění (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 2001, s. 106). Z pohledu preventivních opatření by se lidé, kteří mají vyšší množství mateřských znamének, vzrůstající počet podezřelých pih, lidé s melanomovou historií či jedinci, kteří mohou být tímto onemocněním napadeni, měli pravidelně podrobovat lékařským screeningům, zvláště pokud byli vystaveni zvýšenému stresu nebo silnějším traumatickým událostem (HNILICA, K., et al. 2003, s. 255). Evropský den melanomu,

přináší všem, kteří mají zájem nechat si zkontrolovat mateřská znaménka či podezřelé pihy, otevřené dveře všech spolupracujících dermatologů (JAKLOVÁ, Iva. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>).

Mezi nejvíce rizikovou skupinu, která je více náchylná na onemocnění maligním melanomem a to i bez stresujících či traumatizujících životních událostí patří introvertní jedinci. Z těchto jedinců jsou více náchylné ženy, proto by se jim mělo věnovat více pozornosti jak ze strany praktických lékařů, tak psychologů (HNILICA, K., et al. 2003, 14, s. 255). „Nejlepší prevencí je opatrné slunění, resp. opalování s použitím vyšších ochranných faktorů proti UVA a UVB záření“ (JAKLOVÁ, Iva. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Důležité je nezapomenout aplikovat krém opakovaně, nejlépe každé dvě hodiny. Krém aplikujeme vždy po koupání. Vždy bychom měli používat opalovací krém s minimálním faktorem 30, který absorbuje 97% slunečního záření (Sun damage- Skin cancer preventiv. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.mdanderson.org>>). Měli bychom si uvědomit, že s ochranou je důležité nastoupit již v dětském věku, jelikož v dětském věku dochází ke vstřebání více jak 50% slunečního záření. Dále bychom měli vzít v potaz, že solária mají stejné negativní účinky jako sluneční záření, tudíž je velmi důležité si každou návštěvu solária promyslet. Pokud trávíme čas u moře, měli bychom si uvědomit, že pobyt na slunci v rozmezí od 12 do 14 hodin je velmi riskantní, a to i při aplikaci opalovacích prostředků (JAKLOVÁ, Iva. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Vždy bychom měli nosit brýle s UV ochranou, klobouk, oblečení s UPF faktorem, pokud takové nenalezneme, snažit se oblékat tak, aby co nejmenší část naší pokožky mohla být zasažena sluncem (Sun damage- Skin cancer preventiv. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.mdanderson.org>>).

3.3 Určení maligního melanomu

Ke správnému stanovení léčby tenkých pigmentových lézí, využíváme dermatoskopii, která využívá porovnání retikulárních, globulárních, homogenních a multikomponentových formací a jejich barvy. „Klasická dermatoskopie využívá subjektivního pohledu vyšetřujícího a srovnání s atlasem.“ (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 133). Při dermatoskopickém vyšetření nám jako základní nástroj pro stanovení

správné diagnózy slouží zvětšující osvětlená lupa, díky níž má lékař možnost zkoumat struktury kůže až oblasti dermoepidermální junkce. V dnešní době máme možnost využít digitálního dermatoskopu, který nám dovoluje uložení obrazu pro pozdější případnou kontrolu. (SHENENBERGER, Donald W., VOJÁČKOVÁ, Naděžda. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>).

3.3.1 Nádorové markery

K tomu, abychom mohli správně říci, zda se jedná o maligní melanom, využíváme pravidlo ABCD, které má schopnost rozpoznat podezřelé léze a to podle: „A - asymetrická pigmentace (viz. obr. 1, s. 50), B - výskyt nepravidelného ohraničení (viz. obr. 2, s. 50), C - výskyt různého zbarvení: od proměnlivě hnědé až po černé odstíny (viz. obr. 3, s. 51), D - velikost >5 milimetrů (viz. obr. 4, s. 51) (HEISTEIN, J. B. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://emedicine.medscape.com>>). „Mezi základní dermatoskopické rysy maligního melanomu patří hrubá, nepravidelná pigmentová síť, přítomnost prstovitých zakončení pigmentových proužků v okrajích ložiska způsobená junkčními hnízdy na periferii – tzv. pseudopodie, radiální proužkování, nepravidelné hnědé globule“ (SHENENBERGER, Donald W., VOJÁČKOVÁ, Naděžda. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>).

Jako histopatologické faktory pro určení maligního melanomu bývají označovány: tloušťka samotného nádoru v milimetrech uvedena dle Breslawa, zda se vyskytuje ulcerace, počet mitóz, spodina a okrajový lem, zda je uveden výskyt satelitních metastáz, hloubka dle Clarka u neulcerujících lézí s tloušťkou dle Breslawa $\leq 1,0$ milimetrů bez mitotické aktivity (SHENENBERGER, Donald W., VOJÁČKOVÁ, Naděžda. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Alexander Breslow jako první v roce 1970 učinil zmínku o breslow tloušťce, která nám definuje absolutní svislou výšku melanomu od jeho vrcholu po oblast nejhlubšího průniku do kůže (DICHIARA, Timothy. [online]. 2009. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com>>). Klasifikace stadií maligního melanomu dle breslow je určena: stadium I – hranice tloušťky je menší nebo rovna velikosti 0,75 milimetrů, stadium II – hranice tloušťky je v rozmezí od 0,75 milimetrů po 1,5 milimetrů, stadium III – je definováno od 1,51 milimetrů po 2,25 milimetrů,

stadium IV – se nachází v rozmezí hodnot 2,25 milimetrů po 3 milimetry, stadium V – je definováno ve velikosti nad 3 milimetry. Ovšem tohle hodnocení bylo nahrazeno AJCC tloušťkou (Breslow's depth. [online]. Dostupné na WWW: <<http://en.wikipedia.org>>).

Vyšetřovací odbor AJCC přednesl návrh revidované TNM klasifikace maligního melanomu (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 2000, s. 137). Kde T znamená tumor, který určuje tloušťkou odpovídajícího nádoru, N = uzlina, následující počet odpovídá rozsahu postižených lymfatických uzlin, M = metastáze (vzdáleně šířeny), odpovídá nám na otázku, v jakém počtu a rozsahu je výskyt metastáz (DICHIARA, Timothy. [online]. 2009. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com>>). „V návrhu v kategorii T se zavádí jako prognosticky významné hranice tloušťky (Breslow) 1- 2 - 4 milimetry. Vypouští se hodnocení stupně invaze dle Clarka a navrhuje se začlenění ulcerace jako upstaging faktoru. V N kategorii se zavádí staging dle počtu pozitivních uzlin v hranicích 1,2 - 4,5 a více. Metastázy in transit a satelity se slučují do kategorie N3. M1 jsou distantní metastázy v kůži či uzlinách, M2 v plicích, M3 ostatní lokalizace nebo jakákoliv lokalizace se zvýšenou sérovou hladinou LDH“ (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 2000, s. 137).

Za doposud nejvýznamnější prognostické schéma pro melanom označujeme schéma, které bylo vydáno W. Clarkem Jr. (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 2001, s. 106). Schéma dle Clarka nám udává, do jak hluboké vrstvy kůže může až nádor proniknout. Tento systém byl vynalezen v roce 1966 W. H. B. Clarkem a je rozdělen do několika úrovní, které definujeme takto: úroveň I – výskyt melanomu je omezen pouze na epidermis, tedy povrchovou vrstvu pokožky tzv. „in situ“ melanom. Na této úrovni dochází k 100% vyléčení. Úroveň II – dochází k pronikání do papilár, tedy do horní vrstvy pokožky. Úroveň III - dochází k úplnému zaplnění horní vrstvy pokožky, nicméně nedochází k dalšímu rozšíření do nižší (retikulární) vrstvy pokožky. Úroveň IV – pozorujeme pronikání do nižší vrstvy pokožky. Úroveň V - pronikání do hloubky, pozorujeme výskyt i v podkožních tkáních. Nevýhoda tohoto modelu je ta, že někdy lze od sebe velmi těžko odlišit, zda se melanom vyskytuje v II. či III. úrovni. Dále tento model nemůže být využit, pokud je výskyt maligního melanomu lokalizován na dlaních či chodidlech (DICHIARA, Timothy. [online]. 2009. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com>>).

TNM klasifikace podle www.uzis.cz je udávána takto:

„Stadium 0 = pTIS (melanom in situ - Clark I, atypická melanocytární hyperplazie, těžká melanocytární dysplazie, maligní neinvazivní léze), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium I = pT1 (nádor o tloušťce 1 mm nebo méně), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IA = pT1a (Clark II nebo III, bez ulcerace), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IB = pT1b (Clark IV nebo V, nebo s ulcerací) nebo pT2a (bez ulcerace), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IIA = pT2b (s ulcerací) nebo pT3a (bez ulcerace), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IIB = pT3b (s ulcerací) nebo pT4a (bez ulcerace), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IIC = pT4b (s ulcerací), N0 (v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium III = jakýkoliv pT, N1 (metastáza v jedné regionální mízní uzlině), N2 (metastázy ve dvou nebo třech regionálních uzlinách, nebo intralymfatické regionální metastázy), N3 (metastázy ve čtyřech a více regionálních mízních uzlinách, nebo prorůstající infiltrované metastatické mízní uzliny, nebo satelitní nebo tranzitorní metastázy s metastázami v regionální mízní uzlině či uzlinách), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IIIA = pT1a – 4a, N1a (pouze mikroskopická metastáza (klinicky nezjistitelná), N2a (pouze mikroskopické uzlinové metastázy), M0 (nejsou vzdálené metastázy)“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IIIB = pT1a – 4a, N1b (makroskopická metastáza (klinicky zřejmá), N2b (makroskopické uzlinové metastázy), N2c (satelitní nebo tranzitorní metastázy, bez regionálních uzlinových metastáz), M0 (nejsou vzdálené metastázy).

= pT1b – 4b, N1a, N2a, N2c, M0“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IIIC = pT1b – 4b, N1b, N2b, M0

= jakékoliv pT, N3 (metastázy ve čtyřech a více regionálních mízních uzlinách, nebo prorůstající infiltrované metastatické mízní uzliny, nebo satelitní nebo tranzitorní metastázy s metastázami v regionální mízní uzlině či uzlinách), M0“ (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

„Stadium IV = jakékoliv pT, jakékoliv N, M1“ (vzdálené metastázy) (SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, WITTEKIND, CH. 2011, s. 143).

3.3.2 Serové biomarkery

K dalším ukazatelům, které slouží k určení normálního či nádorového procesu v buňkách, jsou tzv. serum biomarkery, mezi které řadíme LHD, což je laktát dehydrogenázy, S-100B, MIA a l-DOPA/tyrosine ration (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 470). Před 60 lety Hil et al., informovali o zvyšující se hladině LHD séra v krvi u pacientů s maligním melanomem (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 470).

LHD je u pacientů s melanomem využíván hlavně k určení možných metastáz především do jater či plic (DICHARA, Timothy. [online]. 2009. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com>>). Ovšem pro jeho nízkou citlivost není používán jako adekvátní parametr pro brzká stadia onemocnění, tedy pro AJCC stadium I, II a III (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 470). LHD tedy pomáhá předurčit dobu přežití u pacientů s pokročilým melanomem, tedy pacientů ve stadiu stupně AJCC IV (DICHARA, Timothy. [online]. 2009. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com>>).

S-100B je v současnosti považována za nejlepší studii melanomových biomarkerů. S-100 je 21-kDA protein, který byl poprvé izolován z nervové soustavy, zde byl primárně nalezen v gliových a Schwannových buňkách (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 471). Je charakterizován dvěma svázanými vápenatými částmi vazebné šroubovice (S-100 protein. [online]. Dostupné na WWW: <<http://en.wikipedia.org>>). Jeho zvýšené vychytávání u maligního melanomu bylo poprvé zaznamenáno v roce

1980. Později byl označen za sérum nádorového markeru pro maligní melanom, který vzrůstá hlavně u stadia AJCC III a IV, kde je jeho koncentrace výskytu uváděna v rozmezí od 40 do 100%. Největší koncentrace je uváděna u pacientů s metastázou do kostí a ledvin (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 471). Přežití je významně delší u pacientů s melanomem, kteří mají normální úroveň hladiny S-100B v séru, na rozdíl od pacientů se zvýšenou hladinou. Cirkulující S-100B má schopnost velmi citlivě detekovat metastatický růst maligního melanomu, zejména u stadia nemoci AJCC IV. S-100B má schopnost určit koncentraci výskytu nádorové hmoty v organismu. Sérové hladiny S-100B mohou předpovědět účinnost léčby. Snižování hladiny S-100B v séru nám signalizuje kladnou reakci organismu na léčbu, ovšem jeho zvýšená koncentrace udává růst nádoru (HARPIO, R., EINARSSON R. [online]. 2004. Dostupné na WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>).

MIA je rozpustný 11- kDa protein se zvyšující stimulační aktivitou, který je vylučován z maligního melanomu. Bosserhof v roce 1997 informuje o rozšířené koncentraci proteinu u maligního melanomu ve stadiu AJCC I – v hodnotě 13%, AJCC II – 23% a u stadií AJCC III a IV ve výskytu 100% koncentrace. Tento protein je označován za méně citlivý ve srovnání s S-100B a LHD (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 471). L-DOPA/tyrosine ratio je biomarker, který na rozdíl od LHD, S-100B a MIA se ve vzrůstajícím množství vyskytuje u maligního melanomu již ve stadiu AJCC I (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 471).

Všechny zmíněné biomarkery nám udávají parametr přežití u pacientů s maligním melanomem, ovšem mezi nejpřesnější řadíme S-100B a MIA (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 471).

3.4 Další možná vyšetření

RT-PCR je nejdiskutovanější metodou, která je hojně provozována v mnoha zařízeních, ovšem zároveň s sebou nese spoustu rozporů. Mluvíme o značně senzitivní metodě, která umí rozpoznat až jednu nádorovou buňku na 10 mililitrů krve. Senzitivita je u této metody nejen pozitivem, ale přináší i svá negativa, a to hlavně kvůli tomu že odebraný materiál je nadměrně náročný na zpracování a čistotu (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215). „V periferní krvi při stanovování

melanomových buněk nesmí být nabrána první porce krve po punkci, neboť kontakt punkční jehly s normálními melanocyty při průchodu kůží je již schopen navodit falešně pozitivní výsledky.“ Díky tomu, že výskyt falešné positivity, je velmi vysoký, nelze tuto metodu vnímat jako metodu, o níž se budou opírat terapeutická rozhodnutí (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215).

Metoda imuno magnetického třídění se vyznačuje tím, že protilátky jsou spjaty na malá magnetická tělíska, kde vzniká komplex s buňkou, která je nosičem žádaného antigenu. Tímto daná buňka zmagnetizuje a je možnost ji mechanicky odpoutat od daného vzorku. Touto metodou zachycujeme buňky v jejich plné velikosti, ovšem problém této metody spočívá ve výběru správného antigenu (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215).

Již delší dobu je kyselina sialová známým markerem pro stanovení počtu nádorové hmoty u maligních onemocnění. K získání volné kyseliny sialové jsme využili metodu dle Warrena (MATOUŠ, Bohuslav, et al. 1994, s. 23). Po následném zkoumání koncentrace volné kyseliny sialové v séru osob jsme došli k poznatku, že koncentrace stoupá se stoupajícím nebezpečím nádoru jak v závislosti na klinickém útvaru (nodulární melanom), tak i na hloubce průniku dle Clarka a na tloušťce dle Breslowa. Na základě provedené studie docházíme k výsledku, že koncentrace kyseliny sialové u maligního melanomu může dopomoci ke zpeřčení vývoje nemoci a k určení další léčby (MATOUŠ, Bohuslav, et al. 1994, s. 25).

Palpace patří mezi základní typ vyšetření při podezření na relaps. Je to metoda první volby, ovšem její nevýhoda je ta, že bývá subjektivně zkreslena lékařem, který vyšetření provádí. Sonografické vyšetření možného relapsu je ovlivněno propustností sonografů (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215).

PET/CT je vyšetřovací metoda, která je kombinací počítačové tomografie (CT) a pozitron emisní tomografie (PET). Kombinace těchto dvou metod nám dovoluje vidět všechny změny v aktivitě buněk a určit, kde ke změnám dochází (PET-CT scan. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>). Velké pozitivum je, že dochází ke skenování celého těla, tudíž předcházíme riziku vynechání některých částí těla (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215). Pro vyšetření metastáz u maligního melanomu se používá radiofarmakum ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglukóza značená radioizotopem fluoru ¹⁸F), která po vpravení do žíly vstupuje do buněk na stejném principu jako glukóza a je v nich postupně

fosforylována. U 18F-FDG neprobíhá následná defosforylace jako u glukózy, a proto je v buňkách více vycytávána (PET-CT= pozitronová emisní a rtg počítačová tomografie. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.fnhk.cz>>). Vyšetření probíhá okolo 30 minut v poloze na zádech s rukama nataženýma za hlavou (PET-CT scan. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>). Vysoká cena přináší nevýhodu tohoto vyšetření (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215). Mezi další negativní vlivy této metody patří radiační zátěž, kvůli které je vhodné vyhýbat se po dobu jednoho dne pobytu s malými dětmi, těhotnými ženami a větší společnosti lidí (PET-CT scan. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>).

4 TYPY LÉČBY

V této kapitole se budeme zabývat standardizovanými metodami léčby maligního melanomu a novinkami v oblasti léčby zejména imunoterapií a biologickou léčbou.

4.1 Chirurgická léčba

Chirurgická intervence, tedy excize primárního nádoru nebo bioptická excize, je považována za primární metodu léčby u maligního melanomu (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11). V oblasti léčby primárního maligního melanomu je vždy hlavní metodou chirurgický zákrok (Fait, Vuk, Vagunda, Václav. 2001, s. 106). „Doposud však není jednota v názorech na rozsah excise primárních nádorů ani na léčebnou profylaktickou excizi regionálních lymfatických uzlin.“ (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11). Odborníci dosahují shody, pouze hovoříme-li o radikální excizi, tedy ve vedení její linie po směru mízního spádu určené oblasti. (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11). W. H. McCarthy přednášel o chirurgickém pojetí lymfatických disekcí pro melanom. Ve své zprávě zdůraznil: „ Zachování fasciálních pochev svalů, snahu minimalizovat únik lymfy a především kompletní odstranění všech uzlin dané lymfatické oblasti.“ (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 133). Ovšem názory na ponechání svalové fascie se liší, někteří odborníci doporučují její odstranění jiní jako W. H. McCarthy její ponechání (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11). Ponechání laterální subskapulární uzliny nebo obturatorních uzlin je ve většině případů hlavním důvodem relapsu (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 133). K odstranění spádových lymfatických uzlin dochází již při primární excizi nebo až při vzniku metastáz (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11). Chirurgickou léčbu při objevení vzdálených metastáz u maligního melanomu zkoumal M. Santinami, který uvedl, že melanom má schopnost metastazovat kamkoliv do lidského těla. Délku života u klientů se vzdálenou disseminací udává v rozmezí mezi 4,7 a 11 měsíci s průměrem 8,5 měsíce. Dále uvádí: „Agresivní chirurgické resekce by měly být nabídnuty každému pacientovi v celkovém dobrém stavu, a s dobře přístupnými metastázemi.“ (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 133).

Po každém chirurgickém zákroku dochází k odeslání vzorku léze a vzorku lymfatických uzlin – pokud také došlo k jejich odebrání do rukou zkušeného patologa (HEISTEIN, Jonathan B. Melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://emedicine.medscape.com>>). Chirurgická léčba je schopna u metastatického onemocnění zkvalitnit bytí a zvýšit přežívání. Radikální odstranění metastáz udává významnější výsledky než pouhý debulking (Fait, V., Vagunda, V. 1998, s. 133).

4.2 Radioterapie

Radioterapii v rámci léčby maligního melanomu je možno využít jak pro léčbu primárního nádoru, tak dále jako metodu adjuvantní léčby po provedeném chirurgickém výkonu nebo paliativní terapii (RICHTER, Igor, kolektiv autorů. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz>>).

Při radioterapii je využíváno záření o vysoké energii, které slouží k usmrcení nádorových buněk (Radiotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>). V rámci radioterapie dochází k usmrcování jak nádorových, tak zdravých buněk, ozařování musí být proto plánováno s největší pečlivostí (Radiation therapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>). Před zahájením léčby pomocí ozařování klient musí projít procesem tzv. simulace a plánování (Radiation therapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>).

Plánování slouží pro správné vypočítání maximální dávky, která může být použita na odstranění rakovinových buněk s ohledem na minimální poškození zdravých tkání (Radiotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>). Během simulace jsou na těle namalovány značky (vodorovné, svislé linky), které zajišťují, že během vlastního ozařování bude pacient ležet vždy ve stejné poloze (Radiotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>).

Frakcionaci, tedy jak často bude ozařování probíhat, stanoví lékař. Při radioterapii maligního melanomu se používá hypofrakcionace, tedy metoda při které je užívána dávka vyšší a ozáření neprobíhá každý den (Radiotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW:

<<http://www.cancerresearchuk.org>>). Vlastní ozáření trvá v časovém rozmezí od 2 do 5 minut (Radiation therapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>).

Radioterapie je léčebná metoda, která je bezbolestná. Radiaci nemůžete vidět ani cítit (Radiation therapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>). Navzdory bezbolestné léčbě je radioterapie doprovázena vedlejšími účinky jako zvýšenou únavou, vypadáváním vlasů, ztrátou ochlupení a podrážděním pokožky ozařované oblasti (Radiotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>).

4.3 Chemoterapie

Chemoterapie je využívána hlavně při léčbě metastatických stadií u maligního melanomu (BÍLEK, Ondřej, et al. [online]. 2004. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz>>.) Je to metoda, která k léčbě využívá protinádorové léky, jejichž cílem je zpomalit růst a v některých případech dokonce vyléčit metastazující melanom (Chemotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>).

Chemoterapie může být podávána ve formě tabletek, které jsou určeny k polknutí, nebo aplikací látky do žíly (Chemotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>). Jako základní cytostatikum je udáván dacarbazin (DTIC) (Žaloudík, Jan, et al. 1996, s. 22). „Udávané procento léčebné odpovědi DTIC v monoterapii se pohybuje mezi 12 až 25 %, medián přežití u metastatických forem dosahuje 5-6 měsíců.“ (BÍLEK, Ondřej, et al. [online]. 2004. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz>>). Dále dochází ke kombinaci s DTIC, melphanem, procarbazinem, cis-platinou a bleomycinem (ŽALOUĐÍK, Jan, et al. 1996, s. 22). Léčba je většinou podávána v rozmezí od 6 do 12 měsíců. Délka léčby je závislá na typu melanomu a použitém léku (Chemotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>).

Vedlejší účinky chemoterapie závisí na typu léku a délce jeho užívání. Musíme si uvědomit, že každý klient snáší léčbu individuálně, tudíž vedlejší účinky nejsou u všech pacientů stejné (Chemotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné

na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>. Mezi nežádoucí vedlejší účinky řadíme: nevolnost, zvracení, únavu, deprese, řídnutí a ztrátu vlasů a ochlupení (Chemotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>). Tyto nežádoucí účinky jsou dočasné a lékař může stanovit taková opatření, aby došlo k jejich snížení či absolutnímu vymizení (Chemotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>).

4.4 Imunoterapie

Buňky maligního melanomu mají schopnost vyhnout se přirozené obranyschopnosti organismu. Zdá se, že náš imunitní systém nedokáže rozpoznat nádorové buňky, a tím ovlivňovat jejich růst jako třeba u virů či bakterií. Nádorové buňky mají schopnost interakce s buňkami imunitního systému (BARRIE, Nell. [online]. Dostupné na WWW: <<http://scienceblog.cancerresearchuk.org>>).

4.4.1 Interferon alfa

Léčba vysokodávkovým, střednědávkovým a nízkodávkovým interferonem IFN-alfa je metodou léčby maligního melanomu, která byla značně zkoumána v minulém století (SPEIJESRS, et al. 2010, s. 471).

Interferony jsou cytokiny, které mají schopnost antiproliferačního a protivirového působení. Patří mezi stěžejní část imunitního systému, tudíž zajišťují nitrobuněčnou obranu. „Mají schopnost zablokovat buněčný cyklus, indukci apoptózy, up - regulaci exprese MHC molekul, tumor specifických antigenů adhezních molekul, STAT nebo antiangiogenní působení.“ „Jsou tvořeny nezralými dendrickými buňkami, makrofágy, B-lymfocyty, hepatocyty a buňkami napadenými viry.“ (VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 181). Mezi nejvýznamnější patří interferon alfa, který je tvořen 14 geny na krátkém raménku 9. chromozomu. Patří mezi glykoproteiny a skládá se ze 189 aminokyselin. Mezi jeho základní vlastnosti patří potlačení replikace genů, zvyšování tvorby protilátek, aktivace buněk NK, působení na dendrické buňky spravování defektů v signalizaci T buněk

(VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 181). „Stimuluje cytotoxické efektorové funkce krevních monokleárů, zvyšuje expresi TAP a aktivitu proteazomů. V jeho přítomnosti dochází k up-regulaci zejména CD38 ovlivňující funkci dendrických buněk“ (VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 181). „Základním předpokladem smysluplné adjuvantní imunoterapie je radikální chirurgické odstranění primárního nádoru, vyšetření sentinelové uzliny, eventuálně exenterace spádových uzlin a zahájení HDI do 60 dnů od chirurgického výkonu“ (VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 180).

HDI se skládá z 20 MIU/m² aplikované intravenózně během čtyř zahajovacích týdnů a potom dochází k podkožní aplikaci 10 MIU/m² po dobu 11 měsíců. Aplikujeme 3krát týdně (TERHEYDEN, Patrick, TILGEN, Wolfgang, HAUSCHILD, Axel. 2008, s. 870). „Vysokodávkový interferon jako jediné léčivo prokázal prodloužení celkové délky přežití i OS (VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 185).

Navzdory těmto poznatkům se u této metody léčby vyskytují značné nežádoucí účinky jako chronická únava, myalgie, nauzea, zvracení, jaterní dysfunkce ve smyslu elevace jaterních testů, neurologické a depresivní poruchy (VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 184).

Negativní faktory této léčebné metody byly v začátcích velmi časté a způsobovali přerušení terapie, ovšem s nástupem podpůrné léčby a při snížení dávek je přerušení méně časté (PROŠVICOVÁ, J., KUBALA, E., PETERA, J. 2011, s. 308). „Alex Hauschild definoval HDI jako: protinádorovou léčbu působící nepřímými imunologickými mechanizmy – zvýšením počtu tumor infiltruujících buněk, vývojem autoprotilátek (klinická manifestace autoimunity), poklesem cirkulujících Treg, modulací drah STAT1/3, změnami sérových cytosinů a normalizací signalizace T lymfocytů (PROŠVICOVÁ, J., KUBALA, E., PETERA, J. 2011, s. 309).

4.4.2 Ipilimumab

Tato látka byla schválena 25. března 2011, i je to první lék za posledních 13 let, který byl schválen pro léčbu melanomu (Melanoma treatment- immunotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org>>). „Jde o lidskou monoklonální protilátku (IgG1), která selektivně inhibuje antigen CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) (ONDŘICHOVÁ, Lucie. [online]. 2011. Dostupné

na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). CTLA-4 , které se vyskytuje na T lymfocytech se váže na CD80, což je nádorový antigen prezentující buňky, tím dochází k aktivaci T buněk nádorového antigenu a tak se kapacita T buňky pro zničení nádorové buňky vyjadřující antigen, potlačí (Melanoma treatment- immunotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org>>). Tento jev funguje jako určitá brzda imunitní reakce – jeho zablokování pozitivně reguluje funkci T-lymfocytů v protinádorové aktivitě“ (OLDŘICHOVÁ, Lucie. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). T lymfocyty jsou krevní buňky, které mohou být velmi účinné při potlačení růstu rakoviny (Melanoma treatment- immunotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org>>).

Léčba pomocí monoklonální protilátkou se liší od jiných druhů léčby tím, že nepůsobí přímo na nádorovou buňku, ale má vliv na reakci celého imunitního systému organismu (OLDŘICHOVÁ, Lucie. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Léčba je zahrnuta do 4 ošetření, kdy je látka aplikována intravenózně co 3 týdny, tudíž celková doba terapie trvá 12 týdnů. Nejčastěji bývá předepisována pacientům maligním melanomem, který nemůže být chirurgicky odstraněn nebo metastazuje do jiných částí těla (Immunotherapy for melanoma skin cancer. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>). Tento lék v zásadě funguje jako brzda pro imunitní systém. To může být nápomocné v boji proti buňkám, které způsobují vznik rakoviny, ale také to může vést k projevům nežádoucích účinků. Imunitní systém může napadnout jiné části těla, což by mohlo způsobit problémy ve střevech, játrech, očích, nervech či v jiných orgánech (Immunotherapy for melanoma skin cancer. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>). Mezi další nežádoucí účinky tohoto léku patří průjem, kožní vyrážka, zánět střev a mírný účinek na játra (Biological therapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>).

Výše popsané nežádoucí účinky se většinou vyskytují v průběhu léčby, ovšem mohou se vyskytnout i několik měsíců po léčbě. Pokud dojde k výskytu nežádoucích účinků, je nutné léčbu přerušit a nasadit vysoké dávky kortikosteroidů, které potlačují imunitní systém (Immunotherapy for melanoma skin cancer. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>). Navzdory nežádoucím účinkům tato léčebná strategie udává dlouhodobé přežití (EDITORIAL. 2012, s. 389). Bylo prokázáno, že

léčba dopomáhá zvýšení přežití až o několik měsíců a zlepšení kvality života (PROŠVICOVÁ, J., KUBALA, E., PETERA, J. 2011, s. 310).

4.4.3 Vakcinace

Vakcinace patří mezi nejúčinnější metodu moderní medicíny v boji proti infekčním nemocem. Ovšem jen málokdo ví, že přesně směřovaná aktivace imunitního systému, která je zajištěna očkováním, může být využita terapeuticky. Všichni jedinci mají ochranný systém, který má schopnost identifikovat nádorové buňky a zajistit protekci před vznikem nádoru. „U maligního melanomu tomu odpovídá spontánní regrese nádoru v průběhu jeho vývoje, přítomnost tumor-infiltrujících zabíječských Tlymfocytů (TIL) schopných zničit melanomové buňky a navodit regresi nádoru“ (VOSMIK, František. [online]. 2002. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz>>).

Látky, které řadíme mezi melanomové antigeny jsou tyto: „cancer-testis antigeny (např. MAGE), melanocyty diferencující antigeny (tyrozináza, tyrozináze příbuzné proteiny TRP-1/2, MelanA/MART-1, gp100), stejně jako antigeny vznikající mutací geny“ (VOSMIK, František. [online]. 2002. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz>>).

Na vývoj vakcíny jsou potřeba dendritické buňky, které jsou získány z krve a následně aplikovány do specifického nádorového antigenu a odtud přímým vstříkáním pronikají do sekundárního lymfatického orgánu (VOSMIK, František. [online]. 2002. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz>>). Po aplikaci vakcíny bylo zjištěno snížení pohybujících se melanomových buněk (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215).

U třetiny pacientů, kteří byli léčeni pomocí vakcinace, byla diagnostikována částečná nebo kompletní úleva od nemoci s ústupem metastáz. Při léčbě nebyly zaznamenány negativní účinky, které by ve velké míře ovlivňovaly pacienta, proto je možné vakcinaci provádět ambulantně (VOSMIK, František. [online]. 2002. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz>>). „Polyvalentní vakcína (proti MART-1, tyrosinase, gp100, MAGE-3 aj. antigenům melanomových buněk) statisticky významně zlepšila bezpříznakový interval, ale ne celkové přežití (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215).

4.5 Biologická léčba

„Nazývaná někdy také cílená léčba, využívá obranyschopnosti organismu k boji proti rakovině či některým autoimunitním chorobám díky tomu, že jsou v současné době lépe známe struktury a pochody na povrchu i uvnitř buňky“ (Biologická léčba. [online]. Dostupné na WWW: www.wikipedia.org).

4.5.1 Vemurafenib

U více jak poloviny pacientů s maligním melanomem se objevuje mutace genu BRAF. Tyto změny způsobují, že upravený BRAF protein zrychluje dělení a růst melanomových buněk (Melanoma skin cancer. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <http://www.cancer.org>). Tento typ mutace má za následek základní aktivaci signální cesty MAPK a neovlivnitelný buněčný růst (ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. 2012, s. 324).

Mutace BRAF patří mezi nejhojněji se vyskytující mutaci lidských nádorů a její incidence je u melanomu v rozmezí 50 - 60%. Do dnešní doby bylo rozpoznáno okolo 50 druhů různých mutací BRAF a z toho je 90% vytvořeno záměnou glutamátu za valin na pozici 600 (V600E mutace). Ve výsledku dochází ke 138násobnému navýšení aktivity BRAF kinázy oproti nemutované molekule (ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. 2012, s. 324). „Ovlivnění mutace BRAF má obrovský význam v boji proti malignímu melanomu“ (ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. 2012, s. 324).

Vemurafenib je lék, který se zaměřuje na melanomové buňky, které obsahují změněný gen BRAF (Melanoma skin cancer. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <http://www.cancer.org>). Patří mezi inhibitor kinázy, což jsou proteiny na povrchu buňky, které přenáší důležité signály do centra buněk. Pokud dojde k výskytu mutovaného genu BRAF, kinázy vyšlou signál, který způsobí nekontrolovatelné dělení buněk, ovšem vemurafenib má schopnost blokovat tento mutovaný tvar (Melanoma skin cancer. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <http://www.cancer.org>). Vemurafenib je podáván perorálně ve formě tablet. Obvyklá počáteční dávka je 960 miligramů, která je užívána jako čtyři 240 mg tablety dvakrát denně, tedy ráno

a večer v rozmezí 12 - ti hodin. Tablety se polykají vcelku, není doporučeno drcení či žvýkání. Mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla (Vemurafenib. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>). U pacientů léčených vemurafenibem se může objevit jiný druh rakoviny kůže tzv. squamous, ovšem ten není považován za škodlivý a bývá lehce chirurgicky odstraněn (Biological therapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>). Mezi další nežádoucí účinky léčby patří zvýšená sensitivita na sluneční záření, kožní vyrážka, možná alergická reakce, porušení srdečního rytmu, svědění, ztráta ochlupení a vlasů, celková únava, pocit na zvracení, průjemy, problémy s játry a očima (Vemurafenib. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>).

Vemurafenib představuje od roku 1998 první léčebnou metodu, u které bylo dokázáno prodloužení celkového přežití u pacientů s maligním melanomem (ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. 2012, s. 327). Při užívání dochází ke zmenšení nádoru u více jak poloviny pacientů, jejichž metastazující melanom má mutaci genu BRAF (Melanoma skin cancer. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>).

ZÁVĚR

Z publikovaných informací docházíme k poznatkům, že maligní melanom je onemocnění kůže (VAŇÁSKOVÁ, J., et al. 2011, s. 181), jehož incidence od roku 1930 neustále vzrůstá (JURGA, Ľudovít M., 2000, s. 96), a to navzdory vyšší informovanosti obyvatelstva a Evropskému dni melanomu, kdy je vyšetření pigmentových znamének zdarma (JAKLOVÁ, Iva. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Ve zvýšené míře se vyskytuje u obyvatelstva světlé pleti, zejména u mužů ve středním věku (FAIT, V., VAGUNDA, V. 1998, s. 132).

Maligní melanom vzniká přesunem kožních melanocytů (VAŇÁSKOVÁ, J., et al. 2011, s. 181). Patří mezi vysoce zhoubný novotvar, který má schopnost metastazovat na jakékoliv místo v těle (HEENEN a LAPORTE 2003). V lidském těle dochází k výskytu proteinů, které ovlivňují jeho výskyt, mezi tyto proteiny řadíme c-Myc, FGF a bFGF (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 148). Dále jeho vznik ovlivňují genetické změny a vliv vnějšího prostředí (BRYCHTOVÁ, Světlana, et al. 2005, s. 145).

Mezi rizikové faktory, které mají nejvyšší vliv na jeho výskyt a následný vývoj, patří zejména sluneční záření, solária, fotochemoterapie (PUVA), deficit vitamínu D a negativní životní události. Mezi hlavní vyšetření patří dermatoskopie, pravidlo ABCD a sérum biomarkery. K určení, v jakém stadiu se onemocnění nachází, využíváme TNM klasifikace, klasifikaci dle Clarka a Breslowa (DICHARA, Timothy. [online]. 2009. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com>>).

Jako další vyšetření využíváme vyšetření sentinelové uzliny, metodu RT-PCR, metodu imuno magnetického třídění, koncentrace volné kyseliny sialové v séru a vyšetření pomocí PET-CT. Pokud je to možné, vždy je provedeno chirurgické odstranění maligní léze, jelikož chirurgická intervence je považována za primární metodu léčby u maligního melanomu (FORTÝN, K., et al. 1995, s. 11).

Radioterapii využíváme jako metodu adjuvantní či paliativní léčby (RICHTER, Igor, et al. [online]. 2010. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz>>). Léčba radioterapií je velmi dobře plánována na simulátorech, jelikož dochází k usmrcování

i zdravé tkáně (Radiotherapy for melanoma. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org>>).

Chemoterapie je využívána hlavně při léčbě metastatických stadií a jejím cílem je zpomalení růstu či vyléčení metastazujícího melanomu (Chemotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au>>).

Mezi nejnovější metody léčby patří imunoterapie a biologická léčba. Imunologickou léčbu je možno provádět několika způsoby. Máme možnost vakcinace, při níž dochází k aplikaci polyvalentní vakcíny, která významně zlepšuje bezpříznakový interval onemocnění (FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. 1999, s. 215).

Další možností je léčba vysokodávkovým interferonem alfa, který působí nepřímými imunologickými mechanizmy a jako jediné léčivo prokázal prodloužení celkové i krátkodobé délky přežití (VAŇÁSKOVÁ, Jarmila, et al. 2011, s. 184).

Ipilimumab je první lék za 13 let, který byl schválen k léčbě maligního melanomu (Melanoma treatment- immunotherapy. [online]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org>>). Je to lidská monoklonální protilátka, která nepůsobí přímo na nádorovou buňku, ale má vliv na reakci celého imunitního systému (ONDŘICHOVÁ, Lucie. [online]. 2011. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz>>). Dopomáhá ke zvýšení přežití až o několik měsíců a zvyšuje kvalitu života (PROŠVICOVÁ, J., KUBALA, E., PETERA, J. 2011, s. 310).

Mezi biologickou léčbu řadíme léčbu pomocí léku vemurafenib, který ovlivňuje mutaci genu BRAF (ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. 2012, s. 324), která se vyskytuje u více jak poloviny pacientů s maligním melanomem. (Melanoma skin cancer. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>). U užívání dochází ke zmenšení nádoru u více jak poloviny pacientů, jejichž metastazující melanom má mutaci genu BRAF (Melanoma skin cancer. [online]. 2012. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org>>). Při užívání léku je prokázáno prodloužení celkového přežití (ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. 2012, 25, s. 324).

LITERATURA A PRAMENY

ARENBERGEROVÁ, Monika, PUZANOV, Igor. Mutace BRAF: Nový přístup k cílené léčbě melanomu. *Klinická onkologie*. Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2012, 25, č. 5, s. 324-327.

BARRIE, Nell. ASCO 2012: Is immunotherapy finally coming of age?. [online]. London: Cancer research UK. 2012, updated 6 June 2012 [cit. 2013-03-17]. Dostupné na WWW: <<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/06/06/asco-2012-is-immunotherapy-finally-coming-of-age/>>.

BÍLEK, Ondřej, TUČEK, Štěpán, VESELÝ, Karel, ADÁMKOVÁ-KRÁKOROVÁ, Dagmar, LAKOMÝ, Radek, TOMÁŠEK, Jiří, KISS, Igor, FABIÁN, Pavel, JUREČKOVÁ, Andrea, HALÁMKOVÁ, Jana, KRÁLOVÁ, Jana, ŠIKULÍNCOVÁ, Lucia, PODHOREC, Ján, VYZULA, Rostislav. Maligní melanom léčený intenzivní chemoterapií, podobnost histologického obrazu maligního melanomu a nádorů měkkých tkání, kazuistika pacientky. [online]. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. 2004, updated 21 April 2004 [cit. 2013-03-16]. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/5353/>>.

Biological therapy for melanoma. [online]. London: Cancer research UK. 2012, updated 13 December 2013 [cit. 2013-03-17]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/treatment/biological-therapy-for-melanoma>>.

Breslow's depth. [online]. [cit. 2013-03-14]. Version 1.21 Wikimedia Foundation, Inc. Dostupné na WWW: <http://en.wikipedia.org/wiki/Breslow's_depth>.

(BRYCHTOVÁ Světlana, FIURÁŠKOVÁ M., SEDLÁKOVÁ Eva, TICHÝ jr. M., EHRMANN jr. Jiří, BENEŠ, Petr, BRYCHTA Tomáš. Molekulární změny ovlivňující

progresy maligního melanomu. *Klinická onkologie*. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2005, 18, č. 4, s. 145.

ČTK. Lidé si dnes mohou nechat bezplatně vyšetřit pigmentová znaménka. [online]. Praha: Tribuna lékařů a zdravotníků. 2008, updated 5 May 2008 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/4048-lide-si-dnes-mohou-nechat-bezplatne-vysetrit-pigmentova-znamenka>>.

DICHIARA, Timothy. Clark and Breslow (Biological therapy for melanoma. [online]. London: Cancer research UK. 2012, updated 13 December 2012 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <[http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/treatment/biological-therapy-for-melanoma-w's numbers](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/treatment/biological-therapy-for-melanoma-w's-numbers)>.

What do they mean?. [online]. About.com Skin cancer. 2009, updated 2 February 2002 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <http://skincancer.about.com/od/diagnosis/a/clark_breslow.htm>.

DICHIARA, Timothy. Guide to the LDH test for melanoma. [online]. About.com Skin cancer. 2009, updated 21 May 2009 [cit. 2013-03-14]. Dostupné na WWW: <<http://skincancer.about.com/od/diagnosis/a/LDH.htm>>.

DICHIARA, Timothy. The stages of melanoma. [online]. About.com Skin cancer. 2009, updated 2 February 2009 [cit. 2013-03-14]. Dostupné na WWW: <http://skincancer.about.com/od/diagnosis/a/staging.htm>.

Editorial. A new era in melanoma. *Dermatologic Therapy*. ISSN 1396-0296. 2012, 25, s. 389.

FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. Minimal Residual Disease in Melanoma International Symposium on Biology, Detection and Clinical Relevance of Micrometastases, September 17. - 18. 1999 Homburg/(Saar). *Klinická onkologie*, Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1999, 12, č. 6, s. 215.

FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. Světová konference o melanomu 28. 2. - 3. 3. 2001. Benátky. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2001, 14, č. 3, s. 106-107.

FAIT, Vuk, VAGUNDA, Václav. XXX Setkání WHO Melanoma Group 26. 5. 2000, Szeged. Klinická onkologie, Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2000, 13, č. 4, s. 137.

FAIT, V., VAGUNDA, V. XXX Review meeting W. H. O. melanoma group 16. Června 1998, Řím a 1st international symposium on melanome, Rome, 18th-20th June 1998. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1998, 11, č. 4, s. 132 - 133.

FORTÝN, K., HRUBAN, V., HORÁK, V., TICHÝ, J. Experimentální léčba zhoubného melanomu pomocí ischemizace (devitalizace). Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1995, 8, č. 1, s. 11 - 14.

FUCHSOVÁ, Radka, TOPOLČAN, Ondřej, VRZALOVÁ, Jindra, NOVÁK, Jaroslav, ŠMEJKAL, Jiří. Deficit vitamínu D. [online]. Praha: Tribuna lékařů a zdravotníků. 2013, updated 18 February 2013 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/29229-deficit-vitaminu-d>>.

HARPIO, R., EINARSSON R. S 100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignit melanoma. [online]. Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information National Library of Medicine. 2004, updated July 2004 [cit. 2013-03-15]. Dostupné na WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234232>>.

HEISTEIN, Jonathan B. Melanoma. [online]. New York: The Medscape from WebMD Journal od Medicine. 2012, updated 16 May 2012 [cit. 2013-03-14]. Dostupné na WWW: <<http://emedicine.medscape.com/article/1295718-overview>>.

HNILICA, K., HNILICOVÁ, H., KŘÍŽOVÁ, E., ARENBERGER, P. Negativní životní události a karcinom kůže. *Klinická onkologie*. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2003, 16, č. 5, s. 253 - 255).

(Chemotherapy. [online]. Australia: Melanoma Institute Australia. [cit. 2013-03-16]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au/about-melanoma/treatment/chemotherapy.html>>.

Chemotherapy for melanoma. [online]. London: Cancer research UK. 2012, updated 3 April 2012 [cit. 2013-03-16]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/treatment/chemotherapy-for-melanoma>>.

Immunotherapy for melanoma skin cancer. [online]. Georgie: America cancer society. [cit. 2013-03-17]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-treating-immunotherapy>>.

JAKLOVÁ, Iva. Evropský den melanomu. [online]. Praha: Tribuna lékařů a zdravotníků. 2011, 8 May 2011 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/22552-evropsky-den-melanomu>>.

JURGA, Ľudovít M., DIENEROVÁ, M., HARUŠTIAKOVÁ, M., DEČKOV, I., BLAŠKOVÁ, G., DRABANT, Š., ONDRUŠ, I., DAMMAK, A., Atypická primárna lokalizácia a priebeh malígneho melanómu. *Klinická onkologie*. Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2000, 13, č. 3, s. 96).

(LAKOMÝ, Radek, GREPLOVÁ, Kristýna, PILNÝ, Radomír, BUDINSKÁ, Eva, VALÍK, Dalibor, POPRACH, Alexandr, NĚMEČEK, Radim, VYZULA, Rostislav. Profily nízkomolekulárního proteomového spektra získané pomocí hmotnostní spektrometrie SELDI-TOF v sérech pacientů s diseminovaným maligním melanomem: pilotní studie. *Klinická onkologie*. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2009, 22, č. 5, s. 229.

KRAFT, O. Detekce biopsie sentinelových uzlin u maligního melanomu. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Galén. ISSN 295-298. 2003, 57, č. 5, s. 295-297.

MARKOVIC, S. N., ERICKSON, L. A., RAO, R. D., WEENING, R. H., POCKAJ, B. A., BARDIA, A., VACHON, C. M., SCHILD, S. E., McWILLIAMS, R. R., HAND, J. L., LAMAN, S. D., KOTTSCHADE, L. A., PITTELKOW, M. R., PULIDO, J. S., CAMERON, J. D., CREAGAN, E. T., MAPLES, W. J. Maligní melanom ve 21 století- epidemiologie, rizikové faktory, screening, prevence a diagnostika. [online]. Praha: Tribuna lékařů a zdravotníků. 2007, updated 31 October 2007 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/11164-maligni-melanom-ve-stoleti-epidemiologie-rizikove-faktory-screening-prevence-a-diagnostika>>.

MATOUŠ, B., BAUER, J., BUDĚŠINSKÁ, A., KRAJSOVÁ, J., VOSMIK, F., KOŠTIŘOVÁ, M., BUBNOVÁ, E. Kyselina sialová- nespecifický marker maligního melanomu. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1994, 7, č. 1, s. 23 - 25.

Melanoma. [online]. Houston: The University of Texas MD Anderson Cancer Center. [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.mdanderson.org/patient-andcancerinformation/cancerinformation/cancer-types/melanoma/index.html>>.

Melanoma skin cancer. [online]. Georgia: American cancer society. 2012, updated 20 September 2012 [cit. 2013-03-18]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-treating-targeted-therapy>>.

Melanoma treatment- immunotherapy. [online]. Washington, DC: Melanoma research foundation. [cit. 2013-03-17]. Dostupné na WWW: <http://www.melanoma.org/learn-more/melanoma-101/melanoma-treatment-immunotherapy>.

ONDŘICHOVÁ, Lucie. Léčba maligního melanomu: po desetiletích frustrace konečně pokrok. [online]. Praha Tribuna lékařů a zdravotníků. 2011, updated 3 November 2011 [cit. 2013-03-17]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/24598>>.

PET-CT scan. [online]. Londýn: cancer research UK. 2011, updated 16 November 2011 [cit. 2013-03-15]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/tests/petct-scan>>.

PET-CT= pozitronová emisní a rtg počítačová tomografie. [online]. Hradec Králové: Fakultní nemocnice Hradec Králové. [cit. 2013-03-15]. Dostupné na WWW: <http://www.fnhk.cz/kliniky/onm/ambulance/soubory/pet_uvod.pdf>.

PROŠVICOVÁ, J., KUBALA, E., PETERA, J. Rok 2011 je rokem melanomu: Melanoma Forum, Frankfurt, 19. 5. 2011. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2011, 24, č. 3, s. 308 - 309.

RAGER, Erika L., BRIDGEFORD, Edward P., OLLILA, David W. SYMPOSIUM: DERMATOLOGIE: Melanom kůže. [online]. Praha: Tribuna lékařů a zdravotníků. 2005, updated 7 November 2005 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/7926-symposium-dermatologie-melanom-kuze>>.

Radiation therapy. [online]. Australia: Melanoma Institute Australia. [cit. 2013-03-16]. Dostupné na WWW: <<http://www.melanoma.org.au/about-melanoma/treatment/radiotherapy.html>>.

Radiotherapy for melanoma. [online]. London: Cancer research UK. 2012, updated 3 April 2012 [cit. 2013-03-16]. Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/melanoma/treatment/radiotherapy-for-melanoma>>.

RICHTER, Igor, kolektiv autorů. Postavení radioterapie v léčbě maligního melanomu. [online]. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty

Purkyně. 2010, updated 22 April 2010 [cit. 2013-03-15]. Dostupné na WWW: <<http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/3650/>>.

S-100 protein. [online]. Version 1.21 Wikimedia Foundation, Inc. [cit. 2013-03-15]. Dostupné na WWW: <http://en.wikipedia.org/wiki/S-100_protein>.

SHENENBERGER, Donald W., VOJÁČKOVÁ, Naděžda. Maligní melanom kůže z pohledu primární péče. [online]. Praha: Tribuna lékařů a zdravotníků. 2012, updated 25 June 2012 [cit. 2013-03-13]. Dostupné na WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/27104-maligni-melanom-kuze-z-pohledu-primarni-pece>>.

SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K., WITTEKIND, CH. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vyd. 2007. Přel. NOVÁK, Jan. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. 246 s. Přel. z: a John Wiley and sons, LTD., Publication, 2007. ISBN 978 – 80 – 9142 – 59 – 6 – 5.

SPEIJESRS, FRANCKEN, HOEKSTRA-WEEBERS, BASTIAANNET, KRUIJFF a HOEKSTRA. Expert Rev. Dermatol. ISSN 1746-9872. 2010, 5, č. 4, s. 470 - 471.

Sun damage- Skin cancer preventiv. [online]. Houston: The University of Texas MD Anderson Cancer Center. [cit. 2013-03-14]. Dostupné na WWW: <<http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/cancer-topics/prevention-and-screening/sun-exposure/index.html>>.

ŠIROKÝ, P. Využití registru pro podporu řízení onkologických programů. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1999, 12, č. zvláštní číslo, s. 33.

TERHEYDEN, Patrick, TILGEN, Wolfgang, HAUSCHILD, Axel. Recent aspects of medici care of malignit melanoma. JDDG. ISSN 1610-0379. 2008, č. 10, s. 870.

VAGUNDA, V., FAIT, V. Zpráva z mezinárodního kongresu: „Frontiers in melanoma,“ Vídeň 1. - 4. 10. 1998. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1998, 11, č. 6, s. 211 - 212.

VAŇÁSKOVÁ, J., GRIM, J., KOPECKÝ, J., KUBALA, E., FILIP, S. High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 2011, 24, č. 3, s. 180 - 185.

Vemurafenib. [online]. Georgia: American cancer society. 2011, updated 19 August 2011 [cit. 2013-03-18]. Dostupné na WWW:<<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/vemurafenib>>.

VOSMIK, František. Terapie maligního melanomu. [online]. Mladá fronta: Zdravotnické noviny. 2002, updated 3 April 2002 [cit. 2013-03-17]. Dostupné na WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/terapie-maligniho-melanomu-143805>>.

Žaloudík, Jan, Janáková, L., Kocák, Ivo, Fait, Vuk, Vagunda, Václav, Rejthar, Aleš, Bursa, J. Změny DNA profilu maligního melanomu indukované chemoterapie. Klinická onkologie. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Ambit Media, a. s. ISSN 0862-495X. 1996, 9, č. 1, s. 22.

SEZNAM ZKRATEK

AJCC	klasifikační systém popisující progres rakoviny u pacientů
bFGF	basic fibroblast growth factor
BRAF	lidský gen vytvářející protein B - Raf
c – Myc	avian myelocytomatosis viral oncogene homolog
DTCI	decarbazin
HDI	high - dose interferon alfa therapy
LHD	laktát dehydrogenázy
MAPK	mitogen - activated protein kinase
MBq	megabecquerel
MHC	major histocompatibility complex
MIA	melanoma inhibitory activity
mm	milimetr
Myc	regulator gene that codes for a transcription factor
PET/CT	pozitronová emisní počítačová tomografie
OS	celkové přežití
RT – PCR	reverzní transkriptáza – polymerázová řetězová reakce
S-100B	rozpuštědlo nasyceného síranu amonného s neutrálním pH
TNM	způsob klasifikace rozsahu nádorového šíření
UV	ultrafialové záření
18 F – FDG	fluorodeoxyglukóza značená radioizotopem fluoru

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 – Incidence a mortalita melanomu kůže	17
--	----

SEZNAM PŘÍLOH

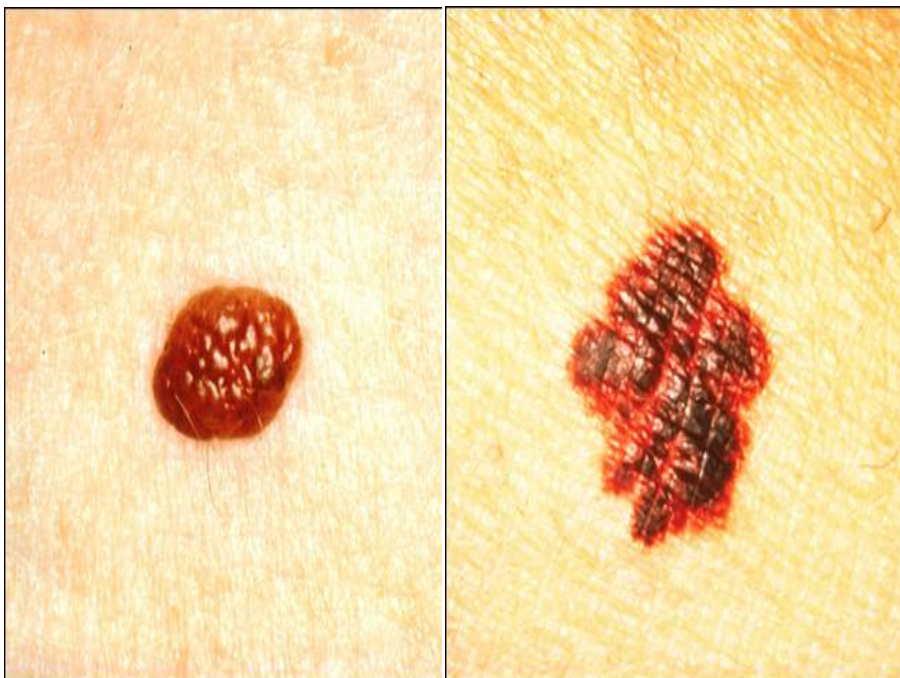
Obrázek 1 – Asymetrie (MUDr. Beneš, Petr Ph.D.)



Benigní: symetrický

Maligní: nesymetrický

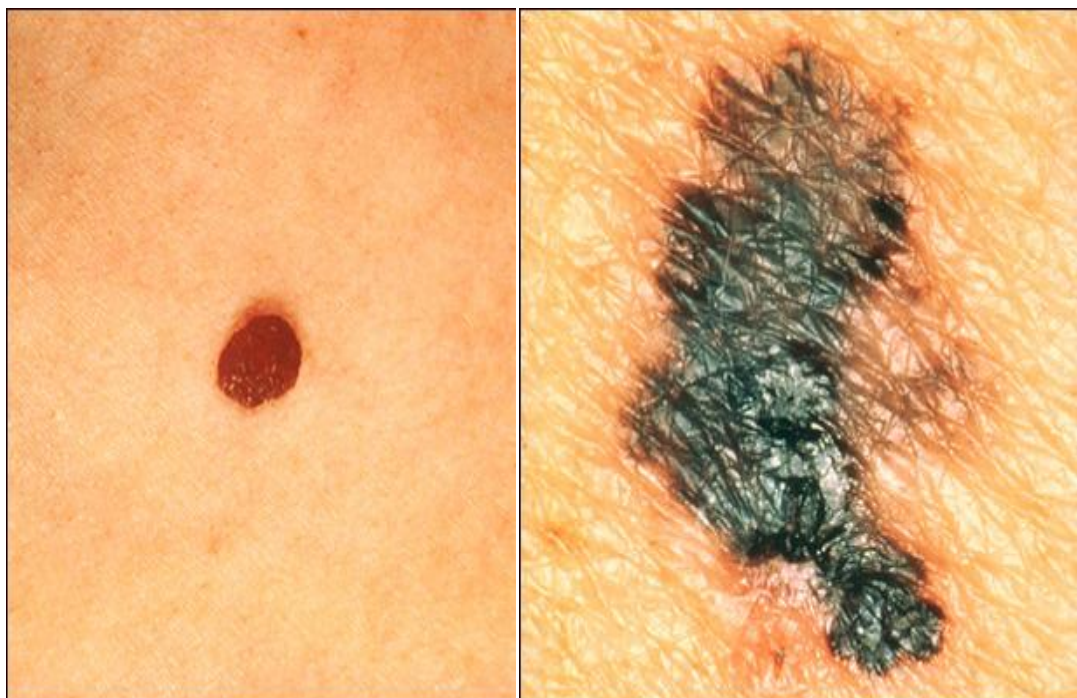
Obrázek 2 - Ohraničení (MUDr. Beneš, Petr Ph.D.)



Benigní: ohraničený

Maligní: neohraničený

Obrázek 3 – Barva (MUDr. Beneš, Petr Ph.D.)



Benigní: jeden odstín barvy

Maligní: více odstínů barvy

Obrázek 4 – Velikost (MUDr. Beneš, Petr Ph.D.)



Benigní: velikost do 5 mm

Maligní: větší než 5 mm