



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE



3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav epidemiologie

Eliška Pojezná

Zhoubný melanom a ostatní zhoubné novotvary kůže v ČR (epidemiologie, rizikové faktory a možnosti prevence)

Malignant melanoma and other cancers of the skin in
Czech Republic (epidemiology, risk factors and
prevention possibilities)

Diplomová práce

Praha, leden 2009

Autor práce: Eliška Pojezná

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie 3.LF**

Datum a rok obhajoby: 21.1. 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 5. ledna 2009

Eliška Pojezná

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu doc.Alexandrovi Martinovi Čelkovi za jeho rady a odborné připomínky, které mi poskytl během zpracování mé diplomové práce.

Obsah

1	Úvod	1
2	Historie melanomu	3
3	Etiologie a patogeneze melanomu	4
3.1	Histologické formy melanomu	8
3.2	Klinické formy melanomu	8
3.3	Vliv prostředí	9
3.3.1	Ultrafialové záření	9
3.3.2	Minimální erytémová dávka	14
3.3.3	UV index	15
3.3.4	Ozónová vrstva	16
3.4	Pigmentace	18
3.5	Opalování	19
3.6	Kožní fototyp	21
3.7	Jednotlivé kožní fototypy	22
3.8	Solária	24
3.9	Melanom a fototerapie	26
3.10	Melanom a genetické faktory	27
3.11	Familiární výskyt melanomu	28
3.12	Vývoj melanocytů	30
3.13	Syntéza melaninu – melanogeneze	31
3.14	Přirozené ochranné mechanismy kůže	33
3.15	Rohová vrstva epidermis	33
3.16	Oxidační stres a antioxidační mechanismy	34
4	Klinická diagnostika melanomu	35
4.1	Pravidlo ABCD(E)	35
4.2	Dermatoskopie	36
4.2.1	Digitální dermatoskopie	37
4.3	AJCC klasifikace (American Joint Committee on Cancer)	39
4.3.1	Nová AJCC klasifikace	39
4.4	Sentinelová uzlina	41
4.5	Metastázy melanomu	41
5	Léčba melanomu	43
5.1	Chirurgická excize	43
5.2	Lokální a lokoregionální adjuvantní léčba	44
5.3	Systémová adjuvantní léčba	44
5.4	Imunoterapie	44
5.5	Chemoterapie	44
5.6	Radioterapie	45
6	Dispenzarizace pacientů s melanomem	45
7	Nemelanomové kožní nádory	47
7.1	Bazocelulární karcinom	49
7.1.1	Klinický obraz	51
7.1.2	Diferenciální diagnóza	51
7.1.3	Diagnóza	52
7.1.4	Terapie	52

7.1.5	Prognóza	52
7.2	Spinocelulární karcinom.....	52
7.2.1	Klinický obraz.....	54
7.2.2	Histologický obraz	54
7.2.3	Diferenciální Diagnostika	54
7.2.4	Diagnóza	55
7.2.5	Terapie.....	55
7.2.6	Prognóza	55
8	Prevence melanomu.....	56
8.1	Primární prevence.....	56
8.2	Sekundární prevence.....	58
8.3	Chemoprevence melanomu	59
8.4	Sunskřiny	59
9	Evropský den melanomu- Melanoma day.....	61
10	Závěr	63
11	Souhrn	64
12	Summary	65
13	Seznam použité literatury	66

1 Úvod

Kožní nádory představují nejčastější maligní onemocnění. Tvoří rozsáhlou a pestrou skupinu chorob s různým průběhem i různou prognózou. Podle svého původu se rozlišují dva základní typy: nemelanomové kožní nádory a melanom. Kožní nádory znamenají závažný zdravotní problém, protože mnoho nemocných přichází na první vyšetření až s rozsáhlými ložisky, která jsou obtížně chirurgicky řešitelná a mají nepříznivou prognózu ve vztahu k vyléčení nebo, zejména v případech melanomu, i k celkovému přežití. Příčiny vzniku kožních nádorů jsou velmi pestré. Nejvýznamnější roli hrají genetické vlivy a působení ultrafialového záření. Dalšími důležitými faktory jsou: změna životního stylu, cestování, popularita solárií. To vše ovlivňuje vyšší výskyt těchto nádorů.

Maligní melanom je jedním z nejzlobivějších kožních nádorů. Incidence melanomu po celém světě trvale vzrůstá, každým rokem se zvýší počet nově diagnostikovaných případů až o 5%.

V České republice se výskyt melanomu v posledních desetiletích více než ztrojnásobil. Objevuje se u stále mladších jedinců a zaujímá významné místo mezi nemocemi lidí produktivního věku. I když je v současnosti pozorována určitá stagnace mortality na melanom díky včasné diagnostice a lepší lékařské péči, stále je hlavní příčinou úmrtí na kožní malignity a představuje 1-2 % všech úmrtí na nádorová onemocnění. Představuje až 65% příčin úmrtí na kožní choroby, letalita všech typů melanomu je průměrně 20 %.

Zvýšení incidence je dáno jednak výrazným rozvojem znalostí problematiky melanomu a zlepšením diagnostických, léčebných a preventivních přístupů. Byly rozpoznány nové rizikové faktory, které umožňují identifikovat jedince s vysokým rizikovým faktorem vzniku melanomu. Cílem navazujících skrínigových a preventivních programů je včasná detekce nádoru a snaha o snížení jeho incidence. Také v diagnostice melanomu došlo k významnému rozvoji, který byl umožněn především zavedením dermatoskopického vyšetření a využíváním digitální dermatoskopie. Zlepšení a zpřesnění klinické diagnózy se odráží v postupném celosvětovém poklesu primárně pokročilých melanomů s příznivou diagnózou.

I když došlo v posledních letech k výraznému rozšíření léčebných možností, hlavní a nejspolehlivější léčbou je stále včasná diagnóza a včasné chirurgické odstranění nádoru.

Melanom je ve většině případů lokalizován na kůži, takže by nemělo být obtížné pro lékaře jakéhokoliv oboru tento nádor rozpoznat a pacienta odeslat na specializované pracoviště k podrobnému vyšetření.

Ostatní zhoubné novotvary kůže jako je bazaliom a spinaliom mohou též být nebezpečné a vést k úmrtí, ale malignity melanomu zdaleka nedosahují. Neznamená to však, že by jim měla být věnována menší pozornost. Je nutné je sledovat a včas odstranit.

Zajímavostí je, že název „rakovina“ má původ právě u kožních nádorů, především u basaliomu a spinaliomu, které v pokročilejších formách připomínají ránu „jakoby vykousanou rakem nebo krabem“.

2 Historie melanomu

Melanom je nádor, který se pravděpodobně vyskytuje stejně dlouho jako lidstvo samo. Termín „černá rakovina“ použil poprvé již Hippokrates v 5.století před naším letopočtem a metastázy melanomu v kůži a kostech byly nalezeny také u mumií Inků starých více než 2400 let.(24)

První zmínka v dostupné odborné literatuře je z roku 1787, kdy John Hunter popsal u 35letého muže nádorovou masu za úhlem mandibuly, která recidivovala i po chirurgickém odstranění, jako zčásti bílý a zčásti černý nádorový houbovitý výrůstek. Tento preparát je uložen v Hunterově muzeu v Royal College of Surgeons of England. Později provedené histologické vyšetření opravdu potvrdilo, že se jedná o melanom.

V anglické odborné literatuře popsal William Norris již v roce 1820 případ 59letého muže, kterému se začalo zvětšovat znaménko na břicho pod pupíkem. Jeho klinický popis odpovídá obrazu pokročilého melanomu – „ložisko bylo tmavě hnědé barvy, velikosti poloviny slepičího vejce, bylo ulcerované, mokvalo a zapáchalo a po několika měsících se v okolí ložiska objevily další hnědé uzlíky“. Celé ložisko Norris chirurgicky odstranil, ale za méně než 6 týdnů se objevily recidivy v jizvě a zvětšily se inguinální uzliny. Celkový stav pacienta ale nebyl v té době výrazně změněn. V odstupu několika měsíců se však objevily mnohočetné podkožní tuhé uzly a nemocný zemřel s příznaky dráždivého kašle a obtížemi s dýcháním. Tento pacient měl údajně světlé vlasy a světlou kůži. Pravděpodobně jde o první popis familiárního výskytu melanomu, protože otec tohoto pacienta údajně zemřel na podobné onemocnění.

V roce 1840 Samuel Cooper nazval melanom „černou rakovinou“ a uvedl, že jedinou možnou léčbou je včasné chirurgické odstranění nádoru, pokud to jeho lokalizace a velikost dovolují. Podle této citace je patrné, že většina melanomů byla tehdy diagnostikována až ve velmi pokročilé fázi onemocnění.

V Čechách pocházejí první zmínky o melanomu z roku 1858, kdy profesor Eiselt popisoval melanogenurii u 3 nemocných s generalizovaným melanomem. Další citace je možné najít v Časopise lékařů českých z roku 1911. Je zde popisován případ melanosarkomu u 68leté pacientky následujícím způsobem. U nemocné byl před 8 lety extirpován tmavě hnědě zbarvený, pozvolna rostoucí, částečně exulcerovaný tumor nad zevním maleolem levého bérce. Po šesti a půl roce se objevily na dorzu nohy černé bolestivé uzlíky a vedle nich nepigmentované bílé hlouběji sedící tumory.

V roce 1919 popisuje profesor Hlava případ melanosarkomu s mnohonásobnými metastázemi do plic, mozku, srdce, levého ovaria a omenta. Jde pravděpodobně o první, v Čechách popsany, případ metastazujícího melanomu bez známého primárního ložiska, protože v textu je uvedeno: „marně pátráno bylo po primárním ložisku v kůži nebo choroidee.“ (Hlava, schůze Spolku českých lékařů.13.1.1919, ČLČ, s.52).(2)

3 Etiologie a patogeneze melanomu

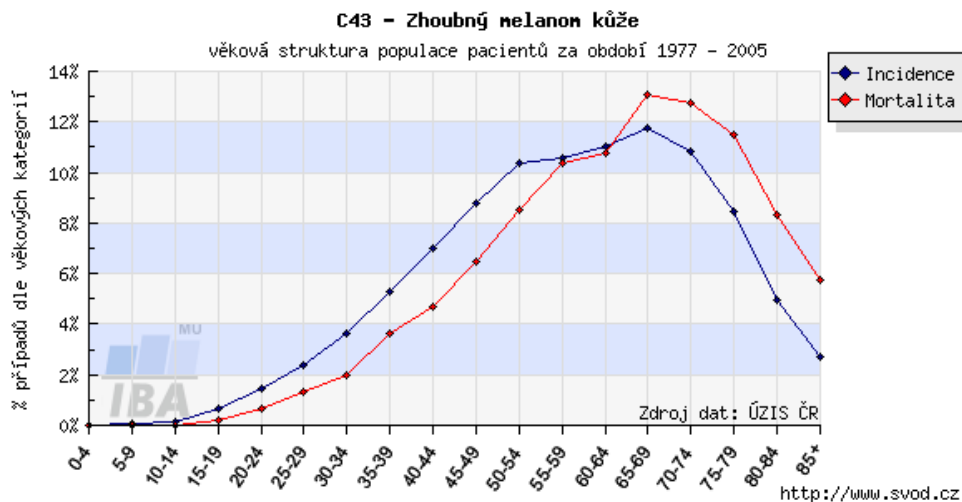
Vývoj kožního melanomu ovlivňuje řada známých i stále ještě neznámých faktorů. Tyto faktory se mohou navzájem ovlivňovat. Pravděpodobnost vzniku melanomu závisí na genotypu a fenotypu hostitele a na působení rizikových faktorů zevního prostředí.(4)

Světlá kůže, světlé vlasy či rezavé vlasy a neschopnost se opálit jsou významnými faktory způsobující menší odolnost vůči vzniku melanomu. Za další rizikové faktory je považována tendence k tvorbě pih po oslunění, vysoký počet melanocytárních névů, přítomnost atypických névů i geneticky podmíněná snížená schopnost opravovat poškození DNA vzniklé působením ultrafialového (UV) záření.(2) V poslední době je také uváděn jako velký rizikový faktor spálení kůže a to především v raném dětství. Spálení kůže v dospělosti, tedy zarudlá až rudá pokožka, několik dní bolestivý pocit kůže, vznik puchýřů, je též velkým rizikem. Kombinace těchto faktorů s následnou expozicí ultrafialovému záření, jak slunečnímu, tak z umělých zdrojů, je potom hlavní vyvolávající příčinou vzniku melanomu.

Nádorová transformace melanocytů obvykle začíná onkogenní mutací, která není účinně opravena. Za vhodných podmínek může spustit kaskádu procesů vedoucích k nekontrolovanému množení patologicky změněných melanocytů nebo k postupnému nárůstu chromozomální nestability a vzniku dalších následných mutací, které se mohou v buňce hromadit a dále prohlubovat nádorové změny.(3) Melanom, stejně jako ostatní maligní nádory, má klonální charakter, to znamená, že vzniká primárně z jedné nádorově transformované buňky nebo případně z několika buněk transformovaných v témže časovém intervalu. Pokud tyto nádorově změněné melanocyty nesou stejnou mutaci, hovoříme o polyklonálním původu. Mohou však mít i heteroklonální původ, způsobený

různými onkogenními mutacemi.(3) Konečný výsledek však bývá obvykle stejný: nekontrovaně a invazivně rostoucí populace melanocytů se schopností metastazovat.

Poznatky o molekulárních mechanismech podílejících se na vzniku melanomu jsou stále na teoretické a experimentální úrovni. Doposud není známa přesná část spektra UV záření odpovědná za indukci melanomu a stejně tak nebylo přesně zjištěno, jakým způsobem odpovídají melanocyty na genotoxické působení UV záření. Nicméně úzký vztah mezi expozicí slunečního záření, kožním fototypem, opalovacími návyky a vznikem melanomu byl prokázán v řadě epidemiologických studií. V 70 % vzniká melanom na zdravé kůži, ve 30 % se vyvíjí na podkladě vrozeného nebo získaného pigmentového névu (mateřského znaménka). Do puberty je vznik melanomu velmi vzácný. V poslední době je popisován posun začátku vzniku tohoto nádoru do mladších věkových skupin. Zatímco dříve byl diagnostikován mezi 60. a 70. rokem, nyní jsou pozorována dvě maxima, a to mezi 30 - 40 lety a v 60 letech věku. Především starší muži mají poměrně vysoké riziko onemocnění melanomem.(2)



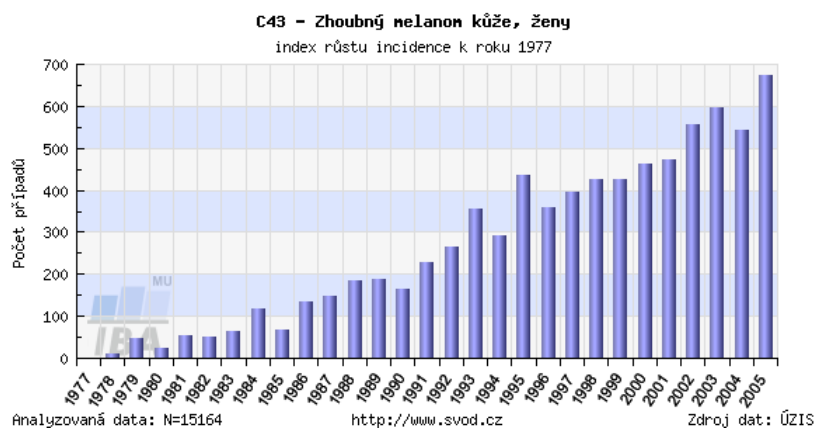
Graf 1: Věková struktura populace pacientů s melanomem v letech 1977-2005. Zdroj dat (48)

Hlavní faktory podílející se na vzniku melanomu

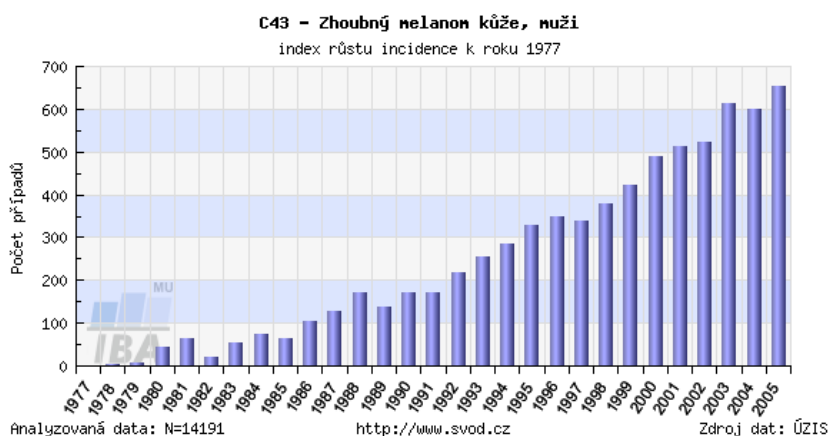
Kožní fototyp	Lidé se světlou kůží mají melanom častěji
Etnický původ	Melanom je převážně nádor bílé rasy
Schopnost se opálit	Lidé, kteří se dobře opalují mají melanomy méně často
Tendence ke spálení kůže	Opakované spálení kůže zvyšuje riziko melanomu
Počet běžných névů	Čím vyšší počet névů, tím větší riziko
Dysplastické névy	Jejich přítomnost a vyšší počet zvyšují riziko melanomu
Dovolené u moře	Časté dovolené u moře zvyšují u bělochů riziko melanomu Intermitentní slunění je rizikovější než chronické
Migrace	Lidé se světlou kůží, kteří se přestěhují do míst s vysokou intenzitou slunečního záření, mají vyšší riziko vzniku melanomu

Tab.1: Základní faktory podílející se na vzniku melanomu. Zdroj dat (2)

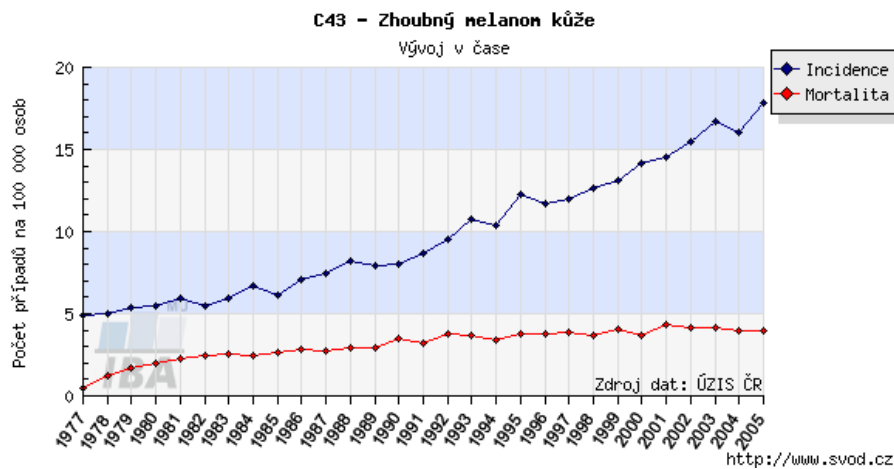
Jak ukazují následující grafy incidence melanomu má rostoucí charakter. Důvody tohoto nepříznivého trendu jsou podrobně zdůvodněny níže. Česká republika se v incidenci melanomu neliší od evropského průměru.(graf č.5)



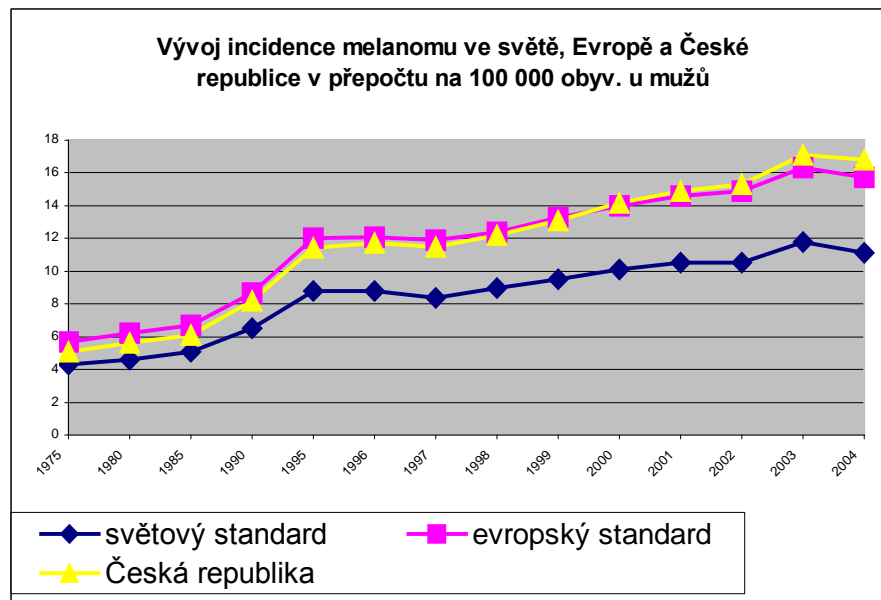
Graf 2: Index růstu incidence melanomu u žen 1977-2005. Zdroj dat (48)



Graf 3: Index růstu incidence melanomu u mužů 1977- 2005. Zdroj dat (48)



Graf 4: Vývoj incidence a mortality zhoubného melanomu v čase. Zdroj dat (48)



Graf 5: Porovnání incidence melanomu ve světě, Evropě a ČR na 100 000 obyv u mužů. Zdroj dat (48)

3.1 Histologické formy melanomu

Rozlišujeme 4 základní histologické formy maligního melanomu:

1) *Povrchově se šířící maligní melanom (superficiální melanom)*

Patří k nejčastějším typům melanomu. Tvoří zhruba 65 % těchto nádorů. Roste nejprve povrchově, až v pozdější fázi začne pronikat také do hlubších vrstev kůže. Na kůži se růst projevuje vytvořením hrboleku na tmavě hnědé až černé plošce. Prognóza je u tohoto nádoru většinou dobrá, protože nádor roste zprvu horizontálně a k vertikalizaci dochází teprve za dlouhou dobu.

2) *Nodulární melanom*

Pro něj je charakteristický již od počátku patrný hrbol, vyvýšený nad okolní kůži, který však signalizuje, že nádor prorůstá do větší hloubky kůže. Tvoří zhruba 20 % všech melanomů. Často ulceruje a k vertikálnímu růstu dochází brzy, což má za následek horší průběh choroby.

3) *Lentigo maligna melanom*

Vzniká na kůži s patrnými známkami chronického poškození slunečním zářením. Je zastoupen 10 %. Jedná se o plošná ložiska, na nichž se střídají světlejší a tmavší odstíny hnědé barvy. Setkáváme se s ním nejčastěji u starších osob.

4) *Akrolentiginózní melanom*

Akrolentiginózní melanom je forma, která vzniká především na periferních partiích lidského těla, typicky na ploskách či dlaních nebo pod nehty. Může se objevit na sliznicích dutiny ústní a genitálu.(44) Tvoří přibližně 5% z celkového zastoupení. Je záluďná v tom, že může zpočátku vypadat jako bradavice, modřina či otláčení. (24, 28)

3.2 Klinické formy melanomu

Maligní melanomy lze rozdělit zhruba na formy kožní, slizniční, okulární a jiné.

Kožní melanomy představují nejvíce diagnostikované nádory z výše uvedených forem.

Maligní melanom u dospělých představuje nejčastější nitrooční nádor. Může vycházet z různých nitroočních struktur – z cévnatky, řasnatého tělíska, i duhovky.

Slizniční melanomy tvoří méně než 1% melanomů. Na vzniku se pravděpodobně UV záření nepodílí a jejich výskyt je u všech ras stejný. Vyskytuje se ve vagině, perianálně, v

dutině ústní, nosní, v paranasálních sinusech. (35) Díky jejich lokalizaci se diagnostikují pozdě a prognosa je špatná.

3.3 Vliv prostředí

Jediný dosud prokázaný faktor zevního prostředí, který se jistě podílí na vzniku melanomu je sluneční záření. Závislost mezi expozicí kůže UV záření a vzniku melanomu je však velmi komplexní a je obtížné ji jednoznačně prokázat.

Významnou roli hraje:

- celková dávka záření dopadající na kůži v průběhu života
- životní období zvýšené expozice, intenzivní slunění v dětství či dospělosti
- typ expozice – chronická nebo intermitentní
- četnost a intenzita spálení kůže na slunci
- opakované nebo těžké spálení kůže v dětství
- a mnoho dalších zatím ne zcela jasných faktorů (ozonová vrstva...) (47)

3.3.1 Ultrafialové záření

Ultrafialové záření může významným způsobem ovlivňovat lidské zdraví. Expozice UV záření vyvolává v organismu řadu akutních a chronických změn, jejichž rozsah a intenzita jsou modifikovány individuálními faktory, jako je doba a intenzita expozice, geneticky podmíněná odolnost a akutní stav organismu. Důsledkem akutní expozice UV záření na kůži je vznik pigmentace a zánětlivé reakce provázené edémem a erytémem. Zánět je vyvolán produkcí cytokinů a jedním z jeho průvodních jevů je zánik poškozených buněk apoptózou.

Mezi významné biologické změny, vyvolané akutní expozicí UV záření, patří zmíněný lokální zánět, imunosuprese a vznik „sunburn cells“.

Sunburn cells jsou keratinocyty zaniklé apoptózou. Jejich zánik je způsoben expozicí UVB záření, které způsobí ireverzibilní poškození genetické informace. V případech, kdy tyto buňky nejsou včas odstraněny, vznikají buněčné linie náchylné k maligním transformacím. Předčasná apoptóza však na druhé straně vede k poškození proliferačního kompartmentu epidermis a tím i k narušení homeostázy kůže. Rovnováha mezi pro a protiapoptickými

faktory určuje osud buňky a dysregulace tohoto systému může vyústit ve vznik kožního karcinomu.(35)

Na zemský povrch dopadají především 3 typy záření: a) ultrafialové záření o vlnových délkách 100-400nm. b) viditelné záření 400-760nm, tvořící asi 50% slunečního záření, u něhož zatím nejsou popisovány žádné škodlivé účinky. c) infračervené záření 760-3000nm, představující 45 % paprsků dopadajících na povrch Země, jež má schopnost pronikat hluboko do kůže a působit přehřátí.

Ultrafialové záření se člení do 3 pásem:

Pásmo UVC (190 -280 nm) je někdy nazýváno germicidním (užívá se k dezinfekci operačních sálů apod.) Oproti ostatním pásmům má nejvyšší energii, tomu také odpovídají jeho největší biologické účinky. Na zemský povrch se nedostává, protože je filtrováno ozonovou vrstvou. Jeho podíl na kancerogenezi je minimální.

Pásmo UVB (280 - 320nm) je považováno za biologicky nejvýznamnější, působí erytém, edém, pigmentaci kůže (pozdní typ opálení) a také se podílí na vzniku různých typů kožních nádorů. Je zodpovědné za syntézu vitamínu D. V záření dopadajícím na zemský povrch tvoří necelé 1 %. Největší množství dopadá na zemský povrch v poledních hodinách. UVB záření je kromě ozonové vrstvy atmosféry blokováno také skly v oknech aut a domů. Špatně proniká oděvem, zejména tkaninami uzpůsobenými k ochraně proti UV záření a látkami hustě tkanými. Pokud se týče barev jsou lepší látky barevné než bílé. Kratší vlnová délka UVB záření způsobuje jeho horší průnik do hlubších struktur epidermis, a to až k melanocytům, které jsou uloženy v hlubších vrstvách pokožky, dosáhne pouze 9-14% tohoto záření. Stejně jako UVA je využíváno k fototerapii.

Pásmo UVA (320 - 400nm) tvoří 4 % paprsků dopadajících na zemský povrch. Také způsobuje vznik erytému a pigmentaci kůže (časný typ opálení). Používá se mimo jiné v soláriích. (38, 35)

Množství dopadajícího UV záření je ovlivněno různými klimatickými faktory (oblačnost), intenzita UV záření roste s nadmořskou výškou (8 % na každých 1000m). Poloha Slunce zodpovídá za to, že největší intenzita UV záření je v létě, v tropických oblastech a v poledních hodinách. Intenzita ozáření těla je dána také odrazem paprsků na zemském povrchu (např. sníh odrazí až 80 % paprsků). Dalším faktorem, který ovlivňuje UV záření, jež dopadá na Zemi, je rozptyl paprsků na molekulách plynů a pevných částic v atmosféře.

Část záření je po dopadu na kůži vrácena zpět, tzv. remittance a část paprsků je absorbována v tkáni chemickými látkami, tzv. chromofory. Po absorpci paprsků svého absorpčního spektra (o specifické vlnové délce) atomy chromoforu přejdou do excitačního stavu (42). Na tento jev navazují četné biologické reakce. Nejvíce se chemické změny projeví na NK („natural killers“), bílkovinách, steroidech, melaninu, kyselině urokanové, porfyreinech a vitamínech.

Nejvýznamnější jsou změny týkající se nukleových kyselin. Jejich absorpční maximum je ve vlnové délce 260 nm. Největší účinek na DNA má UVB záření. Důsledkem poškození je smrt buňky nebo mutace vedoucí k rozvoji nádorového bujení. Změny syntézy DNA, RNA a bílkovin lze pozorovat již po 1-3 h po ozáření UVB, kdy dochází k poklesu jejich tvorby.

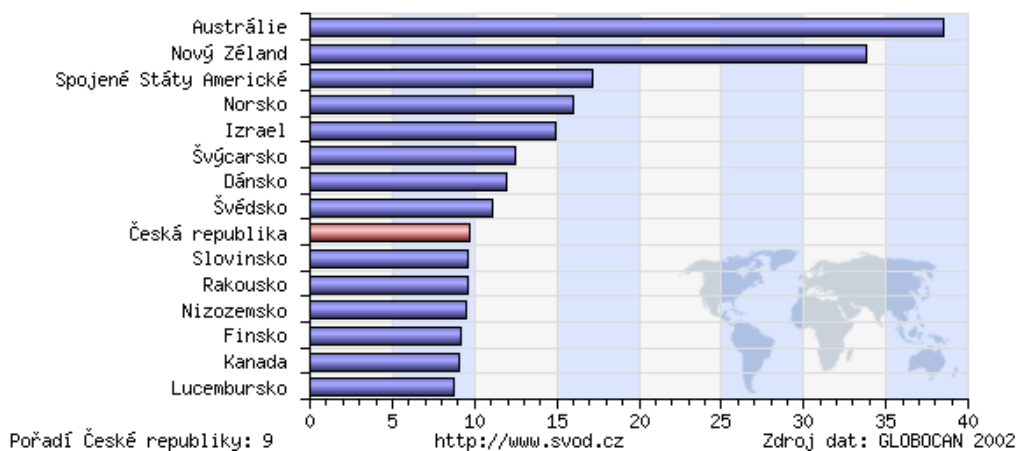
Urokanová kyselina (UCA) je látka přítomná v epidermis i v lidském potu. UCA vzniká v epidermálních buňkách během procesu keratinizace působením enzymu histidinaminoniaklyázy. UVB záření vede k její izomeraci z cis formy na transformu. Původně se předpokládalo, že cis UCA má fotoprotektivní účinek, ale studie na zvířatech to neprokázaly. Naopak se zjistilo, že cis-UCA vede k reakcím navozujícím imunosupresi. Melaninový pigment absorbuje záření od ultrafialové až k viditelné oblasti spektra. Jeho redistribuce a tvorba je jedním z hlavních adaptačních mechanismů kůže.(35)

Část záření proniká hlouběji (transmise), dokud není jeho energie zcela pohlcena. Hloubka průniku do kůže závisí na vlnové délce. Zatímco středně vlnné záření UVB proniká maximálně do dermálních papil, UVA proniká až k rozhraní koria a podkoží. Malý podíl záření je vyzářen zpět v jiných vlnových délkách (fluorescence).

UV záření hraje tedy jednu z hlavních rolí ve vzniku rakoviny kůže a následující grafy poukazují na vysokou incidenci melanomu v zemích jako je například Austrálie či Nový Zéland. Další graf představuje regionální srovnání incidence melanomu v rámci ČR.

C43 - Melanom kůže, muži

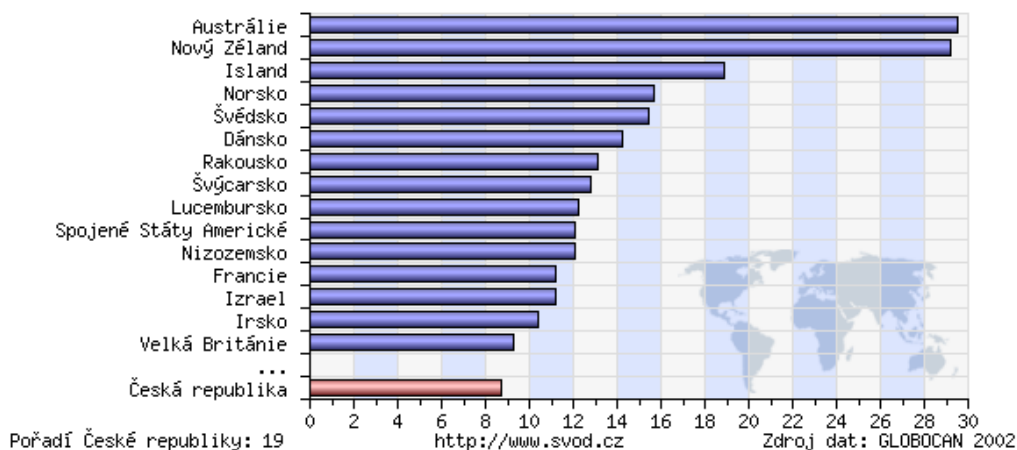
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard



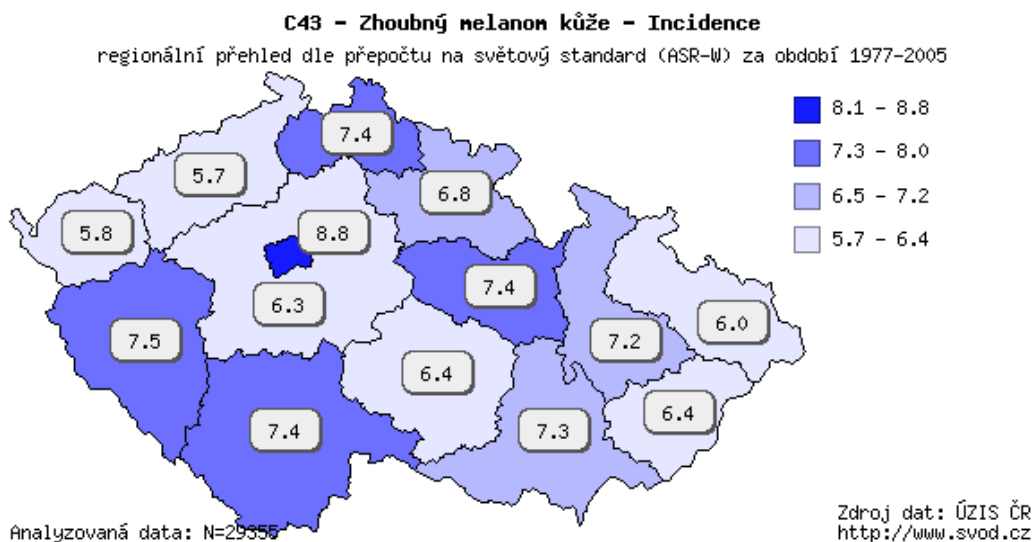
Graf 6: Srovnání incidence melanomu u mužů v ČR a v ostatních zemích světa. Zdroj dat (48)

C43 - Melanom kůže, ženy

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard



Graf 7: Srovnání incidence melanomu u žen v ČR a v ostatních zemích světa. Zdroj dat (48)



Graf 8: Melanom kůže v regionálním přehledu. Zdroj dat (48)

3.3.1.1 Vliv UV záření na kůži

Proti nežádoucím vlivům UV záření se organismus chrání řadou mechanismů. Stratum corneum kůže je schopno odfiltrovat značnou část paprsků (až 50 % UVA). Tato schopnost závisí na fototypu a je nejvýraznější u tmavě pigmentované černošské kůže. Na absorpci se především účastní keratinové aromatické kyseliny, melanin, kyselina urokanová, peptidy a bílkoviny, cholesterol, nukleoproteiny buněčných jader malpigické vrstvy a další. Ochranný pigment melanin záření absorbuje, způsobuje jeho rozptyl, ale také působí jako antioxidant. Pro ochranu před vznikajícími radikály je v kůži akumulována řada dalších látek, např. karoten, tokoferoly, glutathion a různé enzymové ochranné mechanismy.

Působení UV záření na organismus není jen škodlivé, naopak v některých ohledech je pro náš život nezbytné. Příkladem může být jeho význam pro syntézu vitamínu D.

3.3.2 *Minimální erytémová dávka*

Pro možnost srovnání mezi jedinci se popisuje minimální erytémová dávka (min. jednotlivá dávka UV záření vyvolávající jasně ohraničený erytém na kůži), jednotkou je J/m^2 . Největší erytemogenní účinky má UVB záření ve vlnových délkách 300 nm, nejintenzivnější spálení nastává po expozici vlnové délky 307,5 nm. MED pro UVB záření se podle podmínek pohybuje při hodnotě 300J/m^2 , pro UVA záření pak přibližně při 300kJ/m^2 , což znamená, že pro stejné účinky je třeba až 1000krát vyšší dávky UVA než UVB záření.

Erytémová odpověď na ozáření UVB vrcholí po 12-24 hod. Zarudnutí po několika dnech zmizí, což je často provázeno olupováním a ztmavnutím kůže. Větší dávka (6-8 MED) způsobí rychlejší a trvanlivější odpověď, někdy dokonce provázenou puchýři a edémem. Na vznik zarudnutí mají vliv kromě doby a dávky i jiné faktory, jako je vlnová délka a interakce paprsků různých vlnových délek, pigmentace, a to jak rasová, tak i získaná. Běloch potřebuje k vyvolání erytému 30krát méně UVB záření než černochoch. Získaná pigmentace zvýší MED jen 2krát. Vliv na vznik zarudnutí má i tloušťka kůže, teplo, vlhkost, vítr, věk ozářeného a anatomická oblast expozice.(47)

Bylo prokázáno, že nižší dávka UV záření vede k přechodnému zastavení buněčné proliferace a tím i k uplatnění reparačních mechanismů, naproti tomu velké dávky navozují apoptózu. UVB záření provokuje vznik malignit díky mutacím protoonkogenů nebo tumporsupresorových genů, které regulují proces programované buněčné smrti. Díky komplexnosti regulace tohoto procesu se pro vznik malignity zdají být nezbytné vícečetné mutace. Jako příklad poslouží časný nález současné poruchy p53 a zvýšeného množství survivinu (protein inhibující apoptózu- v normální kůži nedetekovatelný, ale je hojný v malignizovaných keratinocytech, kde tlumí p53 navozenou apoptózu (24)) v karcinomech kůže, což naznačuje, že tato současná porucha dává výhodu transformovaným keratinocytům.

3.3.3 UV index

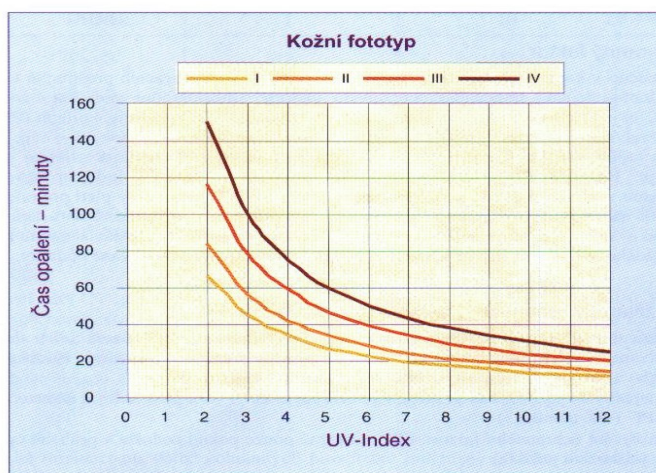
UV-index byl zaveden mezinárodními institucemi (WHO, the United Nations Environment Programm a the World Meteorological Organization) jako ukazatel míry UV záření pro veřejnost, aby si jednoduše mohla odhadnout riziko vyplývající z pobytu na slunci a dokázala dobře zvážit nutnost použití ochranných prostředků. Je to mezinárodně standardizovaná bezrozměrná veličina, charakterizující úroveň erytémového slunečního ultrafialového záření dopadající na zemský povrch, vyjadřující biologický efekt na lidské zdraví. UV-index je definován na horizontální povrch. Obyvatelstvo je informováno nejen o očekávané maximální hodnotě UV-indexu, ale také o tzv. "celkové době pobytu na slunci", bez použití ochranných prostředků, po jejichž uplynutí již začne lidská pokožka vytvářet erytém. Tyto hodnoty jsou vypočítány v minutách pro polední období pro základní kožní fototypy, definované jako:

Fototyp: I.vždy rudne, nikdy nezhnědne

Fototyp: II.obvykle rudne a málo hnědne

Fototyp: III.vždy hnědne a někdy rudne

Fototyp: IV.vždy hnědne a nikdy nerudne



Obrázek 1: Doba opálení v minutách pro kožní typy I, II, III, IV a 1 MED podle normy DIN-5050 počítaná pro bezoblačnou oblohu. Zdroj dat (29)

Maximum UV radiace dopadne během dne na zemský povrch během čtyř hodin v poledním čase, většinou tedy mezi 10:00 a 14:00. (29)

V některých situacích je třeba upozornit na možnost vyšších hodnot UV-Indexu a tím i kratších dob oslunění. Typickým příkladem je pobyt na sněhové pokrývce v jarních měsících. kdy odraz od sněhu může zvýšit intenzitu až o 60-80%, a tím zkrátit uvedené doby oslunění o 30-40%.(29) Naopak oblačnost UV-Index obecně snižuje.

V naší geografické oblasti se UV-index pohybuje v rozmezí od 0 do 9, v tropickém pásu může dosáhnout až 15 nebo 16. Všeobecně se dá říci, že čím výše je Slunce nad obzorem (za jasného počasí), tím větší je UV-index. Hodnota UV-Indexu je daná intenzitou dopadajícího UV záření. Čím větší UV-Index, tím větší dávka UV záření. (29)



Obrázek 2: Hodnoty UV indexu. Zdroj dat (30)

UV Index	Kožní fototypy			
	I	II	III	IV
1 – 3	15	10	5	-
4 – 6	25	20	10	5
7 – 9	40	30	20	15
10 a více	50	40	30	20

Obrázek 3: Hodnoty slunečního ochranného faktoru (SPF) doporučené pro jednotlivé fototypy kůže při prvním opalování.. Zdroj dat (29)

3.3.4 Ozónová vrstva

Ozónová vrstva je významným faktorem, který nás chrání před paprsky z vesmíru. V tomto směru je významná především vrstva ozónu ve stratosféře (15-30 km). Ozón je namodralý plyn, jehož molekuly jsou složeny ze tří atomů kyslíku, značíme ho O₃.(32) Ozón odfiltruje podstatnou část UV záření (až 90 % UVB). Síla ozónové vrstvy je ovlivňována ročním obdobím, intenzitou dopadajícího slunečního záření, vzdušným

prouděním. Negativní vliv mají i drobné částice rozptýlené v atmosféře a produkty lidské činnosti jako jsou freony. S narůstáním ozónové díry se zvětšuje incidence UV záření vyvolaných nemocí. Odhaduje se, že při redukci ozónové vrstvy o 5 % vzroste incidence melanomu o 5-8%, bazaliomu o 10 % a spinaliomu o 20%. Ovlivněn byl také výskyt katarakty, lymfoidní leukemie.(7)

Ve stratosféře vzniká ozón přirozenou cestou, když sluneční ultrafialový paprsek zasáhne molekulu kyslíku O_2 a rozloží ji na dva atomy kyslíku. Každý z těchto atomů se může navázat na další molekulu kyslíku a vytvořit tak molekulu ozónu. Pokud molekula ozónu pohltí ultrafialový paprsek, využije jeho energii a rozštěpí se na molekulu kyslíku a volný kyslíkový atom, který ve styku s jinou molekulou ozónu vytvoří dvě molekuly kyslíku. Jestliže je výroba a destrukce ozonu v rovnováze, pak i tento proces je v rovnovážném stavu. Jestliže je však sluneční ultrafialový paprsek absorbován molekulou freonu, uvolní se atom chloru, který reaguje s molekulou ozonu a vytváří se kyslík a oxid chlornatý. Pokud molekula kyslíku a atom chloru narazí na atom volného kyslíku, dojde k reakci a vytvoří se molekula kyslíku a atom chloru. Tento volný atom chloru může zničit další molekulu ozónu. Stejně jako chlor mohou reagovat NO, H, OH, Cl, Br . Odhaduje se, že tato řetězová reakce se může opakovat až 10 000krát.(32)

Halogenuhlovodíky jsou ve vodě nerozpustné, nevymyjí se proto z atmosféry deštěm. Po vzestupu do atmosféry, kam se dostávají pomocí vzdušných proudů, při bouřích a tajfunech se ocitají v jediném prostředí, ve kterém, byť po dlouhé době, zanikají fotolýzou. Freony se vyrábějí jako nosné fáze sprejů, náplní chladících systémů či jako průmyslová rozpouštědla. Oxidy dusíku vznikají jako emise motorů tryskových letadel, raketových paliv a umělých hnojiv. Sloučeniny poškozující ozonovou vrstvu nemají však pouze antropogenní původ. Brom z metylbromidů, které pocházejí z výparů mořské vody, je dokonce desetkrát až stokrát účinnější než chlor. Vulkanickou činností jsou do ovzduší vyvrhovány ročně miliardy tun prachu, popílku, a plynu, které mají stejné účinky. (31)

Podle studií, vycházejících z měření přístrojů na družicích, se ozonová vrstva v poslední době nerovnoměrně ztenčovala. Nejvyšší úbytek nastává v oblasti zemských pólů, v Antarktidě, i na severní polokouli. Důvodem je chlad, který panuje v těchto končinách a v prochlazených, málo se pohybujících se masách, je koncentrace reaktivních oxidů chloru až stokrát vyšší než v teplejších oblastech. Situaci komplikuje další významný antropogenní faktor - tzv. skleníkový efekt.

Skleníkový efekt je způsoben zvyšující se produkcí oxidu uhličitého. Ten vede k ochlazení dolní stratosféry a tím ke zvýšené depleci ozonu.

3.4 Pigmentace

Časné pigmentační ztmavnutí začíná brzy již během ozáření a dosahuje maxima bezprostředně po něm. Je výsledkem přeměny již v kůži přítomného melaninu. Melanin je oxidován a redistribuován do melanosomů a v nich je vysunut do dendritických výběžků melanocytů nebo nahromaděn v blízkosti jádra keratinocytů. Pozdní pigmentace je projevem zvýšené syntézy melaninu, objevuje se za 72 hodin po UVB ozáření, tato změna zasahuje až do stratum corneum. Jednotlivé expozice stimulují funkční aktivitu melanocytů, naproti tomu opakovaná ozáření mají vliv i na zvýšení počtu těchto buněk. Samotný melanocyt mění svůj tvar - jeho dendrity se více větví a prodlužují. Melanosomy rostou a jsou rychleji přesunovány do keratinocytů. Těmito mechanismy se zvyšuje počet melaninových granulí v kůži, někdy také mohou vznikat malé pihy nebo až velké pigmentové skvrny (sunburn freckels).

Také tloušťka epidermis a koria se zvětšuje, díky tomu narůstá odolnost vůči následujícím expozicím. Tento jev je podmíněn zvýšenou proliferací epidermálních buněk trvající několik dní, výsledkem je asi trojnásobné ztluštění epidermis. Hyperplazie se ve svých fotoprotektivních vlastnostech významně uplatňuje především u osob světlé pleti, kde větší opálení nenastává. Erytematogenní aktivita kůže klesá v důsledku těchto procesů 2-3krát.

Celkový objem UV záření dopadajícího na zemský povrch je závislý na řadě faktorů:

- *Atmosférické podmínky* - stav ozonové vrstvy určuje zejména zastoupení UVB záření. Mraky a znečištěné ovzduší pak snižují celkové množství UV záření.
- *Denní doba* – v poledne dopadá na zemský povrch největší množství záření, protože Slunce je k Zemi v dané oblasti nejbližší, paprsky procházejí atmosférou téměř kolmo, tedy po nejkratší trase.
- *Nadmořská výška* – intenzita UV záření stoupá s nadmořskou výškou vzhledem k tenčí vrstvě atmosféry, na každých 1000 m se zvyšuje jeho množství o 6-8%.

- *Roční období* – v létě je množství dopadajícího záření větší než v zimě, protože úhel dopadu se blíží 90° a sluneční paprsky tak překonávají menší vrstvu atmosféry, podobně jako v poledních hodinách.
- *Zeměpisná šířka* - čím blíže rovníku, tím je UV záření intenzivnější, jelikož je Slunce v těchto oblastech nejbližší zemskému povrchu a je zde též tenčí ozonová vrstva. Při posunu na sever či na jih od rovníku procházejí paprsky více šikmo, tedy o delší trase, větší vrstvou atmosféry, čímž dochází k vyšší absorpci UVB a zčásti i UVA záření.(2)

Účinky UV záření na kůži jsou kumulativní. Veškeré záření, které na kůži dopadá během života, se sčítá. Kumulaci UV záření lze vyjádřit tak, že kůže si pamatuje každý sluneční paprsek, který na ni dopadne. Experimentální studie nezvratně prokazují, že UV záření je schopno vyvolat předčasné stárnutí kůže (tzv. fotoaging), poškození genetické výbavy buněk a vznik kožních nádorů.(35) Na všech těchto účincích se podílí různou měrou UVB i UVA záření.

Při vzniku kožních nádorů funguje UV záření svým působením na kůži jako iniciátor, promotor, kokarcinogen, a také jako imunosupresivum. Iniciace nastává patrně již v dětství, zatímco ostatní, pro vznik melanomu nezbytné kroky, probíhají nejspíše až v dospělosti.(40)

3.5 Opalování

Celková expozice slunečnímu záření se v lidské populaci v posledních desetiletích trvale zvyšuje. 20. století změnilo přístup lidí k trávení dovolené. Oblečení, které se nosí na pláž a nejen na pláž, kryje jen nejnútnejší části těla a většina kůže je trvale odhalena. Slunečníky a klobouky jsou používány jen zřídka. Prodloužila se doba dovolených a destinace, do kterých vyrážíme, jsou často v subtropických či tropických oblastech. Trend opáleného těla je propagován v nejrůznějších médiích, a proto je tmavá kůže populárnější než bledá. Především mladá generace si oblíbila návštěvy solárií. Paralelně s těmito změnami došlo také k rapidnímu nárůstu incidence melanomu a ostatních nádorů kůže, zejména u bílé populace. Studie naznačují, že 60-90% všech nově vzniklých melanomů je právě důsledek zvýšené expozice slunečnímu záření.(35)

Proces opálení je zvýšení melaninové pigmentace kůže, které se objevuje po expozici slunečnímu záření i UV záření z umělých zdrojů, tedy hlavně solárií. Zahrnuje 2 samostatné fotobiologické procesy - časně a pozdní opálení.

Časně opálení, označované též jako IPD (immediate pigmentation darkening), je vyvoláváno okamžitou fotooxidací již preexistujícího melaninu v epidermis. Bývá navozeno převážně působením UVA záření a objevuje se již několik minut po ozáření.

Pozdní opálení, označované DPD (delayed pigmentaton darkening), vzniká až v důsledku nové melanogeneze a začíná se objevovat v odstupu 36-48 hodin po působení UVA i UVB záření. Nastává díky proliferaci melanocytů, jejichž počet se může v závislosti na dávce UV záření a kožním fototypu zdvojnásobit až ztrojnásobit. Melanocyty, ve kterých je v této fázi patrná vyšší aktivita receptorů pro melanocyty stimulující hormon (MSH), vytvářejí velký počet melanosomů a předávají je svými dendritickými výběžky keratinocytům. Následná degradace melanosomů keratinocyty uvolní melanin ve formě amorfních hmot, které se ukládají v epidermis a kůže pigmentuje. Maximální zhnědnutí nastává většinou za tři až čtyři dny po oslunění. Intenzita pigmentace je kromě množství melaninu také ovlivněna jeho distribucí v kůži. Obecně se udává, že asi polovina celkového množství melaninu je uložena v dolních partiích epidermis, přibližně třetina v její střední části a pouze desetina v horních partiích. Po oslunění dochází k postupnému poklesu objemu melaninu v bazální vrstvě a k jeho přesunu do středních a horních partií epidermis, což způsobuje výraznější zhnědnutí pokožky. Úbytek melaninu pak stimuluje v bazální vrstvě jeho novou produkci. Celý tento proces, tedy doba od syntézy melaninu v bazální vrstvě po oslunění, posun všemi vrstvami epidermis až k jeho odloučení oloupáním rohové vrstvy, trvá zhruba 4 týdny. Spálení vzniká díky nadměrnému a excesivnímu vystavení UV záření hlavně tedy UVB složce. Dostavuje se spálení různého stupně.

Pojem „spálení kůže“ je však někdy těžko zjištělný údaj, neboť někteří lidé nepovažují zarudlou pokožku za něco špatného a myslí si, že to k opalování patří. Výsledky studií dokazují, že čím častěji se kůže spálí, tím se riziko melanomu násobí. O těžkém spálení mluvíme tehdy, jestliže po opalování vzniknou puchýře nebo je udávána bolest trávající déle než dva dny. Tento „zážitek“ si však většina lidí pamatuje velmi dobře.

Nejnebezpečnější je spálení v dětství. Stejně tak ale jakékoliv spálení kůže má vliv na vznik melanomu. Jedno až dvě spálení na slunci zvyšují riziko vzniku melanomu u žen

1,5krát a u mužů 2,8krát. Tři a více spálení na slunci během života zvyšují riziko vzniku u žen 2,3krát a u mužů 7,6krát.(35)

Pravidelně se lidé spálí při prvním sluníčku na jaře. Nevěnují totiž dostatek pozornosti náležité ochraně a na dotaz lékaře většinou popírají jakékoliv spálení, neboť mají za to, že to ke slunění patří. Prokázat přímou souvislost mezi spálením kůže a vznikem melanomu je obtížné, zejména pro velmi dlouhou dobu latence mezi poškozením kůže UV zářením a prvními projevy kožního nádoru.

Dlouhodobé působení UV záření stimuluje melanocyty a vyvolává zesílení rohové vrstvy kůže, čímž dochází ke snížení propustnosti epidermis pro další následné UV záření.

Nárazově krátkodobé slunění nestačí tyto obranné mechanismy plně rozvinout a UV záření snadněji prostupuje do všech úrovní kůže. Tyto nálezy jsou důkazem, že pro vznik melanomu je mnohem nebezpečnější nárazové intenzivní oslunění než chronická dlouhodobá expozice.

Jednoznačný rizikový faktor pro vznik melanomu je: spálení kůže v dětství a časně dospělosti a intermitentní expozice slunci v dospělosti.(46)

Sluneční záření má však i prospěšné účinky na lidskou kůži. Již začátkem minulého století se využívalo UV záření při léčbě kožní tuberkulózy a v 70.letech 20.století byla zavedena fotochemoterapie psoraleny a dlouhovlnným UV zářením k léčbě lupénky a kožních lymfomů (např. Mycosis fungoides atd.). Nesmíme opominout ani psychologický efekt sluníčka na dobrou náladu, čehož se využívá u léčby deprese.

3.6 Kožní fototyp

Každý jedinec reaguje na sluneční záření odlišně. Množství pigmentace po oslunění je ovlivněno dávkou záření a geneticky kontrolovanou funkční kapacitou melanocytů. Hodnotíme 6 základních fototypů, které se určují dle odstínu kůže na místech, která jsou trvale chráněna před působením slunečního záření, což je nejčastěji například na vnitřních plochách paží nebo na hýždích či podbřišku a následně podle reakce neopálené a nechráněné kůže po dvouhodinovém slunění v průběhu letního bezoblačného dne.(2) Většina lidí nesplňuje přesně parametry jednotlivých kožních fototypů, existuje obrovské množství přechodných fází mezi jednotlivými typy, ale dle převažující charakteristiky je možné odhadnout nejbližší typ. Lidé, kteří mají kožní fototyp III a IV, jsou obecně

považováni za odolné vůči poškození slunečním zářením. Ani u nich však nelze vznik kožních nádorů zcela vyloučit (8)

3.7 Jednotlivé kožní fototypy

Typ I: kůže nejcitlivější vůči poškození UV zářením

Lidé s tímto fototypem mají velmi světlou až bílou pokožku, rezavé vlasy, modré oči a četné pihy nejen v obličeji, ale na celém trupu a končetinách. Po oslunění se vždy spálí a nikdy nezhnědnou. Kůže tohoto typu vytváří jen nepatrné množství pigmentu a zhnědne jen nepatrně. Nízká dávka vyvolává zčervenání. MED kolísá v rozmezí 15 – 30 mJ/cm². Spálení trvá dlouho a hojí se velmi špatně. Fotoaging se objevuje brzy a to mezi 25- 30 lety.

Typ II: kůže snadno zranitelná UV zářením

Lidé mající světlou kůži, blond vlasy, zejména zelené oči a mírný sklon k tvorbě pih charakterizují tento fototyp. Při pobytu na slunci jim kůže brzy zčervená a při intenzivnějším slunění se spálí. MED je v rozmezí 20 - 35 mJ/cm². Kůže těchto jedinců je schopna zhnědnout, k tomu je nutná ale delší doba opalování. Fotoaging je možné pozorovat na kůži mezi 30 – 35 lety.

Typ III: kůže relativně odolná vůči poškození UV zářením

Kůže těchto jedinců je mírně pigmentovaná. Vlasy jsou tmavě zbarvené. oči hnědé. Zčervenání se objevuje pouze po velmi intenzivním opalování, spíše dochází k zhnědnutí kůže. MED se pohybuje mezi 35 - 50 mJ/cm². Fotoaging je patrný mezi 35 – 40 lety.

Typ IV: kůže odolná vůči nepříznivým účinkům UV záření

Lidé s tímto fototypem mají vrozeně snědou kůži, tmavě hnědé až černé vlasy a hnědé oči. Jejich kůže jen zřídka zčervená. MED je 40 – 60 mJ/cm² a po oslunění ještě více zhnědne. Do této skupiny patří obyvatelé Středomoří a jižní Evropy. Fotoaging můžeme pozorovat až po 40. roce.

Typ V: kůže velmi odolná vůči působení UV záření

Patří sem lidé s přirozeně hnědou kůží, tmavě hnědými až černými vlasy a hnědýma očima. Jejich kůže se nikdy nespálí, pouze více pigmentuje. Do této skupiny patří převážně Mexičané, Indiáni, Egypťané a další příbuzné rasy. Fotoaging bývá minimální a objevuje se až po 40. roce.

Typ VI: kůže jednoznačně odolná vůči škodlivým účinkům UV záření

Tento fototyp je charakterizován tmavě hnědou až černou kůží tmavými vlasy a hnědýma očima. Teoreticky by se tito jedinci na slunci spálit neměli, překvapivě ale někteří udávají spálení kůže. Tato výrazně pigmentovaná kůže je schopna na slunci ještě více ztmavnout. Do této skupiny patří australští domorodci, američtí a afričtí černoši. Fotoaging je minimální a bývá až ve vysokém věku.

Kožní fototypy

Kožní fototyp	I	II	III	IV	V	VI
Barva kůže	Velmi světlá	světlá	Mírně hnědá	olivová	hnědá	černá
Barva vlasů	rezavá	blond	Světle hnědá	Hnědá, černá	černá	černá
Barva očí	Modrá	Zelená	Modrá, zelená, hnědá	hnědá	Hnědá	Hnědá
Spálení	Vždy	Často	zřídka	nikdy	Nikdy	Nikdy
Tvorba pih	Vždy	Často	Zřídka	nikdy	nikdy	Nikdy
Opálení	Nikdy	Málo, krátké	Ano, dlouho	vždy	Vždy	Vždy
MED mJ/cm ²	15-30	20- 35	35- 50	40- 60	Není	Není
Fotoaging	25 - 30let	30 - 35 let	35 - 40 let	40 - 45 let	> 45 let	> 50let

Tab.3: Kožní fototypy. Zdroj dat (2)

V české populaci převažuje fototyp II a III.

Existuje řada vypracovaných dotazníků, které na základě bodového zhodnocení jednotlivých odpovědí určí kožní fototyp. Jsou to různé otázky typu: jakou máte barvu kůže, vlasů, očí jak se opalujete, jak rychle se spálíte...?

Se stoupající intenzitou pigmentace kůže klesá riziko poškození UV zářením a tím tedy i riziko melanomu.

3.8 Solária

Ač odborná společnost varuje před neuváženým používáním solárií, jasný důkaz mezi používáním solárií a vznikem melanomu ještě nemá. Z 20 dosud publikovaných studií pouze 6 naznačuje určitou souvislost. Důvodů bude nejspíše řada.(41) Provozovatelé používají různé typy zářičů, rozdílné opalovací návyky atd. Dotazníky bývají většinou nevěrohodné, je nutné počítat s tím, že kdo se opaluje v soláriích, ten se také většinou opaluje intenzivněji i mimo solárium. Pokud by lidé používali pouze solária bez další expozice kůže přirozenému slunečnímu záření, byl by to asi teoreticky bezpečnější způsob opalování než kombinace obou. Je to způsobeno zejména tím, že se sčítá celková dávka UV záření, která na kůži během života dopadne, a čím vyšší je tato dávka, tím vyšší je i riziko poškození kůže.(2)

Trend solárního opalování je znám přibližně od 70.let minulého století. Solária jsou v dnešní době takřka po celém světě velmi populární a jejich obliba stále stoupá především mezi mladými lidmi. Jen v USA se ročně v soláriích opaluje více než 25 milionů obyvatel. Moderní solární lampy emitují UVA záření v rozmezí 320- 400 nm a pouze malé množství UVB. Přesto se celková dávka UVB záření ze solária může vyrovnat dávce získané při opalování za jasného slunečního dne a dávka umělého UVA záření je dokonce 2-3krát vyšší než množství přirozeného UVA, které na kůži během slunění dopadne.(35) Moderní opalovací horizontální a vertikální lůžka a sprchy umožňují podstatně větší expozici UV záření než přirozená expozice slunci a tím zvyšují zdravotní riziko. Také je nutné vzít na vědomí, že mnohé léky jako antibiotika, antidepresiva, antipsoriatika, antimykotika, antidiabetika a dále mnoho kosmetických přípravků jako například parfémy, způsobují větší citlivost kůže na ozáření a může dojít snadno k jejímu spálení nebo k jiným nežádoucím alergickým reakcím.

Jedním z rozšířených a oblíbených mýtů je, že před dovolenou u moře je dobré opálit se doma, a to nejlépe v soláriu. Opak je pravdou. Návštěva solária žádnou zvláštní ochranu neposkytne. Záření v soláriu obsahuje hlavně UVA složku a pod těmito paprsky se tedy kůže nespálí, pokožka je většinou ochuzena o složku UVB, která přispívá k její regeneraci po ozáření. (41)

Někteří provozovatelé mohou klienta zmást názvem biosolárium. Předpona „bio“ by měla v lidech vyvolávat pocit něčeho zdravějšího, ale v tomto případě vlastně nic neříká. Solária buď obsahují UV záření a pokožka pigmentuje a nebo ho neobsahují, a tím pádem

k opálení nedojde. Uživatel má pak pocit, že je opalování bezpečnější a zůstává v soláriu déle s vědomím podpory svého zdraví.(34) Je to však pojem matoucí a měl by být dle mého názoru zakázán. Od běžných solárií se biosolária liší pouze příměsí zeleného viditelného světla, které samozřejmě nemá na opalování žádný vliv, snad jen psychologicky matoucí. Při měření spektra UV záření vyzařovaného těmito „bio“ trubicemi se zjistilo, že některé mají dokonce horší charakteristiky, než trubice označované jako „standardní“.

Turbosolária jsou speciální solária, která mají silnější výkon a stačí polovina opalovací doby oproti běžnému soláriu. Klient sice stráví kratší dobu v soláriu, zato je záření intenzivnější. Dovoleno je pouze několik minut. Opět ale tato solária v žádném případě nelze doporučit jako bezpečnější. Pokud se přesto rozhodneme jít do solária, měli bychom vždy používat vhodnou opalovací kosmetiku a zajímat se o zařízení, do kterého chodíme. Solárium by také mělo být vybaveno dozimetrií - podle toho lze určit, jaké množství UV záření se do kůže během pobytu v něm dostane. Maximální dávka záření je přitom $1000\text{J}/\text{cm}^2$ za celý život.

Světová zdravotnická organizace dokonce vydala doporučení, podle kterého by do solária neměly chodit osoby mladší 18 let.

Uživatel solária získá pigmentaci kůže, která mu dovolí snaží a rychlejší získání barvy během dovolené. Bohužel ale celkově stráví na slunci delší čas a používá ochranné krémy s nižším faktorem. Kůže si všechny tyto procedury pamatuje a negativní efekt se po desetiletí sčítá.

Používání solárií je tedy spojeno s řadou nežádoucích účinků jako je spálení kůže, vyvolání fotoalergických lékových reakcí, vznik polymorfní světelné erupce, exacerbace porfyrie nebo vznik erytematodu a může způsobit i oční poškození. Podílí se nejen na vzniku lentiginózních změn, ale též atypických névů. UVA záření způsobuje degenerativní kožní změny a vyvolává imunosupresi, včetně zpomalení nebo poruchy reparace chromozomálního poškození vyvolané UVA zářením. Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem solárií je možná indukce melanomu.

Provozovatelé solárií jsou zodpovědní za pravidelné kontroly a výměny trubic a zářičů, edukaci zákazníka a za nastavení časového limitu opalování v soláriu. Měli by být schopni určit fototyp a ostatní rizikové faktory zákazníka, popřípadě zamítnout vstup do solária. Vždy by měli dbát na použití ochranných brýlí. Bohužel, mnohdy je realita jiná a

provozovatelé jsou orientováni na maximální zisk na úkor klienta a zanedbávají, ať vědomě či nevědomě, základní pravidla „zdravého opalování“, dá-li se vůbec o zdravém opalování mluvit.

Na přípravě mezinárodní směrnice, která by upravovala možnost využívání solárií se pracuje v rámci globálního programu INTERSUN zajišťovaného WHO, který je obecně zaměřen na snížení nákladů na léčbu onemocnění z UV záření. (41)

3.9 Melanom a fototerapie

UVA a UVB záření však není využíváno jen ke kosmetickým účelům, ale má svou důležitou roli také v léčbě některých kožních onemocnění, kožních nádorů a též na poli psychiatrie například v léčbě endogenních depresí.

Léčba lupénky je založena na fotosenzibilizujícím účinku celkově podávaných psoralenů a následným ozářením kůže pomocí UVA záření. Tato léčba má bezesporu velmi pozitivní účinky a je dermatology hojně využívána. Též u Mycosis fungoides - lymfomového onemocnění kůže a uzlin je tato terapie úspěšná. Může mít však tato léčba také negativní účinky?

Studie, které byly provedeny na pacientech léčených PUVA, nezaznamenaly vyšší výskyt melanomu než v běžné populaci. Je to dáno především tím, že pacienti jsou pravidelně vyšetřováni lékařem. Riziko melanomu se zvyšuje zejména po absolvování více než 250 léčebných cyklů PUVA, i když jejich přesný počet, odpovědný za případný vznik melanomu, není možné určit. Zejména u mladých jedinců léčených PUVOU je terapie delší než 15 let možným rizikem pro vznik melanomu a tak by měla být indikace vždy pečlivě zvážena a popřípadě zkrácena.(41) Dispenzarizace a pravidelné prohlídky by u dlouholeté léčby měly být samozřejmostí.

Objektivní hodnocení kancerogenního účinku fototerapie je, stejně jako u solárií, velmi obtížné pro různorodost používaných zářičů, odlišnou velikost aplikovaných dávek i rozdíly v časovém rozpětí léčby. Nelze opomenout ani věk pacientů, který též hraje významnou roli. Studie, která by chtěla zpracovat tuto problematiku, by musela vzít v úvahu velký časový rozdíl cca 15-20 let od expozice po vznik melanomu a zahrnout velký počet nemocných, aby byla objektivní.

Před zahájením terapie musí lékař podrobně vyšetřit kůži a vyloučit možné premaligní stavy (dysplastické névy), nemelanomové kožní nádory a melanom. Pacienti, léčení

fototerapií, by měli být vyšetřováni v pravidelných intervalech 1-2krát ročně v závislosti na četnosti léčebných kúr. Nemocní, pokud docházejí na PUVA terapii déle než 15 let nebo ti, kteří absolvovali více než 250 léčebných kúr, by měli být vyšetřováni pravidelně v půlročních intervalech.(41)

3.10 Melanom a genetické faktory

Sluneční záření samo o sobě melanom nevyvolá. Patogeneze melanomu je složitá a hrají zde roli genetické faktory.

Geneticky podmíněná je přirozená schopnost kůže odolávat škodlivým vlivům zevního prostředí. Řada obranných mechanismů je za normálních okolností utlumena a tyto mechanismy jsou spuštěny teprve až při ohrožení. Typickým příkladem je zvýšená tvorba melaninu po intenzivním působení UV záření. Geneticky podmíněný kožní fototyp pak ovlivňuje míru odolnosti kůže. Jak přirozená, tak indukovaná ochrana však nejsou vždy schopny kompletně zabránit poškození a eliminovat nežádoucí vlivy zevního prostředí, včetně změn vyvolaných UV zářením. Většina těchto ochranných funkcí výrazně klesá s věkem, což může být jeden z důvodů proč nacházíme melanom ve vyšším věku.

Kromě snížených ochranných kožních funkcí se s vysokou pravděpodobností na vzniku melanomu podílejí také mutace některých genů. Minulé výzkumy identifikovaly dva geny – CDKN2A a CDK4, které zvyšují riziko vzniku melanomu, zdědí-li se v chybné formě. Vzhledem k tomu, že tyto dva geny jsou zodpovědné přibližně za 30 % dědičných případů, bylo jasné, že musí existovat ještě další geny pro rakovinu kůže.(23,24) Je třeba však zdůraznit, že geny a dědičnost hrají významnou roli pouze asi v 10 % případů onemocnění rakovinou kůže, a chromozomální aberace navozené právě působením UV zářením. Geneticky podmíněná neschopnost oprav chromozomálních změn je pak další možnou příčinou nádorové transformace melanocytů. Vzhledem k tomu, že některé genové mutace i změny určitých chromozomů jsou pozorovány u nemocných s melanomem ve vyšším procentu, lze předpokládat, že se podílejí na zvýšené genetické dispozici svých nositelů ke vzniku nádoru.

Melanom vzniká v důsledku značného počtu změn v genetické výbavě melanocytu. Jde o složitý mnohostupňový proces, směřující od benigního melanocytu až k heterogenní populaci nádorově transformovaných buněk, které se zcela vymanily kontrolním mechanismům buněčného dělení, diferenciaci a apoptóze. V současnosti není

identifikován žádný specifický gen, který by byl charakteristický výlučně pro melanom. Některé z genetických změn odpovídající za vznik melanomu, se objevují již v časných fázích kancerogeneze (iniciace, transformace), jiné spíše v pozdních fázích (invaze, metastazování), některé můžeme prokazovat jak v časných, tak v pozdních vývojových stádiích melanomu.

Mutace nebo změněná exprese řady buněčných genů mohou být odpovědné za přechod normálního buněčného fenotypu v nádorový. Zvýšená exprese onkogenů, potlačení funkce onkosupresorových genů nebo mutace reparačních genů umožňují zafixování genetických poškození, která vedou v konečné fázi až k malignímu nádorovému růstu.

Velmi významným genem v patogenezi melanomu je již zmiňovaný CDKN2A. Pokud dojde v důsledku mutace, delece, nebo methylace obou alel tohoto genu ke snížení hladiny proteinu p16, mají cyklin- dependentní kinázy 4 a 6 možnost spojit se s odpovídajícími cykliny a vytvořit aktivní komplex, který je zprostředkováním iniciální fáze vývoje melanomu a výsledkem je nadměrná či zcela nekontrolovaná proliferace atypických melanocytů.(24)

Xeroderma pigmentosum slouží jak model pro studium fotokancerogeneze. Je to vzácná, autozomálně recesivně dědičná choroba. Patogenetickým podkladem je porucha endonukleáz a tím i excizního mechanismu opravy.(6) UV zářením vzniklých pyrimidinových dimerů. Xeroderma pigmentosum se projevuje častým vznikem kožních malignit na odkrytých částech kůže. Zprvu vznikají erytémové skvrny, z nich lentigo maligna připomínající pigmentovaná ložiska. Na kůži se střídají hyperpigmentovaná a depigmentovaná ložiska, oblast atrofie a teleangiektázií, vznikají malignity (bazaliom, spinaliom, melanom), které se ale mohou objevit i bez předchozích prekanceróz. Pacient obvykle umírá i přes veškerá fotoprotektivní opatření do 30. roku věku.

3.11 Familiární výskyt melanomu

Jak vyplývá ze současných epidemiologických studií zhruba 8 – 12% všech melanomů vzniká u nemocných, kteří mají mezi přímými příbuznými alespoň 1 nebo 2 jedince obdobně postižené. Melanomy, vznikající v těchto rodinách představují pouze 1-2 % z celkového počtu nově diagnostikovaných melanomů. Familiární melanom, přestože představuje autozomálně dominantní typ dědičnosti, je geneticky velmi heterogenní, s předpokládanou polygenní etiologií. Mezi familiárním a sporadicky se vyskytujícím

melanomem najdeme řadu rozdílů. U nositelů hereditárních melanomů je popisován nižší věk při jejich vzniku, postižení mají často mnohočetné primární melanomy a velmi často dysplastické névy. Familiární výskyt melanomu souvisí s gametickou mutací genu CDKN2A. Exprese této mutace však může být ovlivněna dalšími genetickými nebo epigenetickými faktory. Nasvědčuje tomu i to, že existují jedinci s mnohočetným výskytem primárního melanomu, s identickou gametickou mutací, ale přitom s negativní rodinnou anamnézou. Kumulativní pravděpodobnost vzniku melanomu v rodinách s familiárním výskytem se zvyšuje s věkem, dosahuje přibližně 50% při dožití 50 let a zvyšuje se až na 80% ve věku 70 let.

Známe již některé geny, které souvisí se vznikem familiárního melanomu. Jsou to například již jmenovaný CDKN2A, mající charakter onkosupresoru. (24) Kumulativní riziko vzniku melanomu u nosičů mutace CDKN2A je přibližně 70%. Penetrance tohoto genu se v Evropě pohybuje okolo 13% zatímco v Austrálii může dosahovat až 90%. (2)

CDK4 má charakter onkogenu. Je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 12. Mutace tohoto genu je však u familiárních melanomů vzácná.

CMM1 je spojován s výskytem dysplastických névů. Většinu genetických změn, které nacházíme u familiárního melanomu, nacházíme také u melanomu sporadického. Jediným rozdílem je to, že u familiárního melanomu jsou některé charakteristické mutace mutacemi germinálními, postihujícími zárodečné buňky, zatímco u sporadicky vznikajících melanomů jsou stejné mutace výlučně mutacemi somatickými, postihujícími melanocyty, nikoliv buňky zárodečné.

Rozdíly mezi familiárním a sporadickým melanomem

	Familiární melanom	Sporadický melanom
Medián ve věku muž /žena	36/39	57/50
Vznik ve věku < 20 let	10%	2%
Vznik ve věku < 15 let	4%	0.4%
Vícečetné primární melanomy	30%	4%
Dysplastické névy	Většinou ano	cca 30%
Pozitivní rodinná anamnéza melanomu	100%	cca 10%
Histologicky prokazatelný névus v okraji melanomu	Až v 75%	cca 30%

Tab 2: Přehled vybraných charakteristik hereditárního a sporadického melanomu. Zdroj dat (2)

3.12 Vývoj melanocytů

Melanocyty jsou buňky pocházející z multipotentní neurální lišty. Mají zaokrouhlená těla, která vysílají do epidermis nepravidelné výběžky, probíhající mezi buňkami stratum basale a spinosum. Konečky výběžků zasahují do invaginací elementů těchto dvou vrstev. Elektronový mikroskop ukazuje, že tyto světlé buňky obsahují velké množství malých mitochondrií, dobře vyvinutý Golgiho komplex a krátké cisterny drsného endoplazmatického retikula. Jsou též přítomna intermediální filamenta. Jejich hlavní funkcí je melanogeneze. Různé odstíny zbarvení kůže, vlasů a očí způsobuje intenzita produkce a ukládání melaninu. Výsledná pigmentace je určena ještě řadou genů, o nichž mnoho zatím nevíme. Melanin se neúčastní jen ochrany kůže před poškozením slunečním zářením, ale jak bylo v nedávné době prozkoumáno, také mnoha zánětlivých procesů a některé jeho metabolity mohou mít naopak i fotosenzibilizační účinky.(5)

Prekurzory melanocytů, melanoblasty vycestovávají v době prvního trimestru z neurální lišty a osídlují řadu tkání až nakonec dosáhnou epidermis. Zde se ukládají a podstupují další diferenciaci až do fáze vyžralých dendritických již nemigrujících melanocytů, které jsou uloženy převážně podél dermoepidermální junctce. Můžeme je nalézt ve vlasových folikulech a v koriu, v okolí mazových žláz nebo v oblasti prsních bradavek. Nejvíce melanocytů nacházíme v obličeji, v perigenitální a perianální oblasti, méně na trupu a končetinách. V průměru lze nalézt 1 melanocyt na 5 – 15 keratinocytů. Epidermální melaninovou jednotkou označujeme propojení melanocytů s okolními keratinocyty.(5) Počet melanocytů je přibližně stejný u tmavých i světlých lidských ras a neliší se ani podle pohlaví. Rasové rozdíly v pigmentaci tak nejsou způsobeny větším či menším počtem melanocytů, ale jejich odlišnou funkcí, zejména rozdílnou intenzitou produkce a distribuce melaninu. Lidé se světlou kůží mají pigment pouze v bazální vrstvě, zatímco u lidí s tmavou kůží jsou hrudky pigmentu roztroušeny po celé šířce epidermis včetně rohové vrstvy. V některých případech je melanin pohlcen i makrofágy horního koría, které se potom označují jako melanofágy. Tyto buňky ale melanin neprodukují. Aktivní schopnost produkce mají pouze melanocyty epidermis a vlasových folikulů, melanocyty v koriu již melanin pouze zadržují, ale nevytvářejí.(2)

Po oslunění kůže se zvýší aktivita melanocytů a jednotlivé buňky zvýší svůj objem. Opakovaná expozice UV zářením vyvolá zmnožení aktivních melanocytů a zvýší syntézu melaninu.

Na kožním fototypu je závislé celkové množství vyprodukovaného melaninu. Menší množství melanozomů je prokazováno u bílých ras než u tmavých. Pokud nedojde k dalšímu opakovanému oslunění kůže, klesne postupně aktivita melanocytů, sníží se produkce melaninu a dojde k postupné degradaci již vytvořeného pigmentu. U bílé rasy je proces odbourávání melaninu rychlejší než u černochoů a proto melanin přetrvává v epidermis u černochoů déle.(2)

3.13 Syntéza melaninu – melanogeneze

Melanogeneze se odehrává v melanozomech, což jsou buněčné organely typické právě pro melanocyty. Vyvrálé melanozomy, naplněné melaninem, se posunují cytoplasmou směrem k dendritickým výběžkům melanocytů. Špičky těchto výběžků se postupně oddělují a jsou aktivně fagocytovány okolními keratinocyty, které tímto způsobem získávají pigment.

Syntéza melaninu probíhá uvnitř melanocytů za vydatného přispění tyrosinázy.(5)

Tyrosináza je syntetizována na ribozomech, transportována do lumen drsného endoplazmatického retikula melanocytů a shromažďována ve váčcích vznikajícího v Golgiho zóně. Zrání melaninových granul prochází čtyřmi stadii:

- Stadium 1:Váček je obklopen membránou, mající známky počátku tyrosinázové aktivity a tvorby jemně zrnitého materiálu.
- Stadium 2:Váček (melanosom) nyní nabývá ovoidního tvaru a v jeho nitru vidíme rovnoběžná filamenta nebo příčné pruhování o přibližně stejné periodicitě. Melanin je ukládán na proteinové matrix.
- Stadium 3:Jemná periodická struktura se zvýšenou tvorbou melaninu stírá.
- Stadium 4:Melanin váček zcela vyplňuje a zralé melaninové granulum je viditelné světelným mikroskopem. Melanosom postrádá jakoukoliv ultrastrukturu.

Zralá melaninová granula putují ve výběžcích cytoplazmy melanocytů a jsou přenášena do buněk tvořících stratum basale a spinosum.

Melaninová granula jsou zpočátku injikována do keratinocytů v procesu nazývaném cytokrinní sekrece. Přestože melanocyty melanin syntetizují, epitelové buňky slouží jako jeho zásobárna a obsahují větší množství tohoto pigmentu než melanocyty. V keratinocytech se melaninová granula spojí s lyzozomy – což je důvod vymizení melaninu z povrchních epitelových buněk. V této interakci mezi keratinocyty a

melanocyty, jež je odpovědná za výslednou pigmentaci kůže, jsou důležitými faktory tempo tvorby melaninových granul, přenos granul do keratinocytů a jejich konečné rozmístění v keratinocytech. Mezi melanocyty a keratinocyty patrně existuje mechanismus zpětné vazby. Melanocyty nejsou mezi keratinocyty rozmístěny náhodně, nýbrž podle vzorce zvaného epidermální melaninová jednotka.(5)

U člověka je poměr dopa pozitivních melanocytů ke keratinocytům bazální vrstvy v jednotlivých krajinách těla stejný, avšak mění se od jedné krajiny ke druhé. Například v kůži stehna se výskyt melanocytů pohybuje kolem 1000/ m², zatímco v kůži skrota je jejich počet zhruba dvojnásobný.(5)

Tvorba melaninu je proces, který je kontrolován množstvím různých genů. Tzv. MITF (microphthalmia transcription factor) je nejdůležitějším regulátorem funkce melanocytů a ovlivňuje jejich transkripci a počet genů specifických pro melanocyty. MSH melanocyty stimuluje, ACTH (adrenocyty stimuluje) nebo gonádotropní hormony, toto vše ovlivňuje činnost melanocytů. Klíčovými proteiny, které se účastní melanogeneze jsou tyrosináza TR, TRP 1 tyrosinase related protein- 1, TRP-2 tyrosinase related protein 2 a strukturní protein melanosomů glykoprotein 100 (gp 100). K aktivaci genu kódujícího produkci tyrosinázy je nezbytná vazba α -MSH na MSH receptory na povrchu melanocytů. Melanin vzniklý během melanogeneze je složitá látka, tvořená odlišnými biomolekulami s pestrými vlastnostmi.(2)

Eumelanin a feomelanin jsou dva hlavní představitelé kožního pigmentu. Feomelanin způsobí žlutočervené zbarvení, zatímco eumelanin hnědočernou pigmentaci. Melanocyty produkují ale ještě i jiné metabolity, například trichromy nebo bezbarvé metabolity 5,6-dihydroxyindol a cysteinyl-dopa. Prvním a nejdůležitějším krokem melanogeneze je přeměna tyrosinu v dihydroxyfenylalanin (DOPA) působením enzymu tyrosinázy. Aby tato reakce proběhla je nutno, aby byl přítomen kyslík. Za stejných podmínek pak pokračuje chemická reakce až ke vzniku dopachinonu. Tyto kroky jsou nezbytné pro produkci obou typů melaninu, ale od této chvíle od vzniku dopachinonu může melanogeneze probíhat různými cestami za vzniku eumelaninu, feomelaninu a několika dalších produktů.(2)

Poměr mezi zastoupením eumelaninu a feomelaninu je pod dohledem mnoha genů, jejichž exprese určuje průběh melanogeneze a určuje, který typ melaninu převáží v konečné fázi. U kožních fototypů I a II se většinou nachází nižší koncentrace eumelaninu než u fototypů

III a IV. Lidé s přirozeně snědým typem kůže mívají vyšší hodnoty tyrosinázy a tím i vyšší schopnost produkce eumelaninu a vyšší schopnost pigmentace kůže.

Zbarvení kůže je výsledkem několika faktorů, avšak nejdůležitějším z nich jsou obsah melaninu, karotenu, počet krevních cév v dermis a barva krve, která v nich proudí. Pigment obsažený v rezavých vlasech – feomelanin obsahuje jako svou stavební složku cystein.(5)
Tmavnutí pokožky – opálení po expozici ultrafialovým paprskům slunečního světla je výsledkem dvoustupňového pochodu. Jako první nastupuje fyzikálně chemická reakce, tmavnutí již existujícího melaninu a jeho rychlý export do keratinocytů. V druhé fázi se urychluje syntéza melaninu v melanocytech, která výrazně zvyšuje jeho celkové množství.

Albinismus je vrozená neschopnost melanocytů syntetizovat melanin, jejímž podkladem je defekt tyrosinázové aktivity nebo neschopnost buněk absorbovat tyrosin. V důsledku toho není kůže chráněna melaninem před škodlivými účinky slunečního záření, což vede ke zvýšenému výskytu bazocelulárních a spinocelulárních kožních karcinomů a také melanomu.

Geneticky podmíněná degenerace a vymizení melanocytů vede k poruše pigmentace, zvané vitiligo.(5)

3.14 Přirozené ochranné mechanismy kůže

Prvořadým úkolem kůže je tvořit bariéru proti škodlivému působení okolí a slunečnímu záření.

Kromě výše zmíněné syntézy melaninu je důležitým ochranným faktorem také schopnost zesílit rohovou vrstvu epidermis a řada dalších reparačních a antioxidačních mechanismů.

3.15 Rohová vrstva epidermis

Tato nejsvrchnější vrstva kůže odráží a absorbuje část UV paprsků, nepohlí bohužel ale všechno záření, a proto část paprsků s největší vlnovou délkou pronikne až do horních vrstev koria. Zde UV záření aktivuje enzymy odpovědné za syntézu polyaminů, které zrychlí buněčný cyklus. Reakcí je zrychlená proliferace keratinocytů a následné zesílení epidermis i rohové vrstvy. Toto je způsob ochrany kůže především proti UVB záření.

35- 50 % UVA záření i přes toto zesílení pokožky proniká do jejích hlubších vrstev.

3.16 Oxidační stres a antioxidační mechanizmy

Oxidační stres je vyvolán především nepřímým působením UV záření na kožní buňky. DNA melanocytů a keratinocytů je ale také poškozována zářením přímo.

Přirozený ochranný mechanismus zahrnuje enzymy opravující a obnovující biomolekuly do jejich původní formy a dále katabolické enzymy, které degradují nefunkční lipidy, proteiny a nukleové kyseliny. Slouží tak nejen k odstranění oxidačně změněných struktur z buňky, ale také doplňují prekurzory pro novou syntézu bílkovin. Protože peroxidované membrány a produkty oxidovaných lipidů představují trvalou hrozbu aerobním buňkám, je vyvinuta řada reparačních mechanismů pro udržení membránové integrity a homeostázy. Antioxidační látky jako je vitamin E, jsou schopné zabránit iniciaci peroxidace. Fosfolipáza A2 přednostně hydrolyzuje mastné kyseliny, čímž brání další propagaci reakcí a glutathion peroxidáza může detoxikovat hydroperoxy mastných kyselin redukcí na odpovídající hydroxy mastné kyseliny.

Kromě lipidů jsou k oxidačnímu poškození UVA zářením citlivé také proteiny. Proteolytické enzymy degradují aberantní proteiny, čímž brání jejich akumulaci a agregaci a naopak poskytují aminokyseliny pro novou syntézu proteinů. Opravy pomocí enzymatické redukce thiolových (sulfhydriových) a hemových skupin mohou zabránit proteolytické degradaci a přímo rastaurovat proteiny do jejich přirozené konformace.

DNA melanocytů i keratinocytů je častým cílem oxidačního poškození UVA zářením. Dochází k němu již v prvních sekundách po oslunění a je výraznější u světlé kůže. Defekty DNA se objevují i za zcela fyziologických podmínek, kdy se změněné báze nacházejí asi v poměru 1: 130 000 u nukleové DNA a 1:8000 u mitochondriální DNA, proto existují přirozené účinné opravné mechanismy poškození DNA. Na přímých opravách DNA se podílí řada enzymů jako jsou peroxidázy nebo DNA methylázy. Další možností je vyříznutí poškozené části DNA pomocí endonukleáz a glykosidáz.(2) Správně fungující buněčné reparační mechanismy jsou nezbytné pro opravy poškození DNA vyvolané UV zářením. Jejich vrozené defekty na různých úrovních mohou způsobovat vyšší citlivost kůže a tím podmiňovat vyšší riziko vzniku všech typů kožních nádorů. Příkladem může být výše zmíněné onemocnění Xeroderma Pigmentosum.

4 Klinická diagnostika melanomu

4.1 Pravidlo ABCD(E)

Abychom mohli konstatovat zda je dané ložisko maligní či benigní, musíme ho pečlivě klinicky vyšetřit a zhodnotit všechny rysy, které odlišují růstově aktivní a většinou maligní léze od stacionárních převážně benigních lézí.

V roce 1985 byla zavedena do širokého použití mnemotechnická pomůcka umožňující včasné rozpoznání kožního melanomu zdravotnickou i laickou veřejností, označovaná akronymem ABCD. (2, 28, 44)

A - asymetry - ložisko má výrazně asymetrický tvar, kterým se výrazně liší od ostatních pigmentových projevů na kůži

B - border - okraje jsou nepravidelné, s četnými zářezy a výběžky, kterými se nádor postupně šíří do okolí.

C - color - barva počínajícího melanomu je většinou výrazná, tmavě hnědá s častými barevnými nepravidelnostmi, v ložisku se nacházejí různé odstíny hnědé či černé barvy ale i růžové nebo šedomodré i bílé plošky.

D - diameter - alespoň 1 rozměr ložiska přesahuje 6 mm.

Pro vyslovení podezření na melanom je nutno splnit minimálně 3-4 z uvedených kritérií. Přínosnější je hodnocení probíhajících změn, neboť lépe vystihuje dynamiku procesu růstu melanomu. Dynamika, trvalé zvětšování a změna charakteru ložiska, je to, co jednoznačně odlišuje maligní lézi od benigní. Proto byl pro přesnější určení zaveden ještě jeden nový parametr a to **E - evolving** označující vývoj ložiska. ABCD pravidlo je velmi populární jak mezi laickou veřejností tak mezi lékaři a je obecně přijímáno v rámci klinické diagnostiky melanomu. Samozřejmě i toto pravidlo má své výjimky a slabé stránky. Nehodí se k diagnostice primárně nodulárních nádorů, některých vzácnějších variant melanomu jako je amelanotický melanom a nepomáhá ani v odlišení některých dysplastických névů.

Následující změny jsou typické pro melanom a doplňují pravidlo ABCDE:

Změna velikosti - ložisko zvětšující se a dosahující velikosti větší než 6-7 mm.

Změna okrajů - nepravidelnost okrajů způsobená trvalý růstem, různě dlouhé výběžky

Změna tvaru - změna původního tvaru během několika měsíců, až v úplně odlišný tvar

Změna barvy - většinou se projeví jako změna různých odstínů hnědočerné barvy. Může nastat spontánní regrese, která však v žádném případě není dobrým znamením. Různé odstíny modré i šedé.

Změna povrchu - ložisko původně hladké se mění na povrch drsný a šupinatý a celé ložisko se vyklenuje nad povrch.

Změna subjektivních pocitů - minimálně polovina nemocných udává mírné svědění počínajícího melanomu, které není ani trvalé ani intenzivní, ale přesto ho nemocní zaregistrují.

Změna charakteru růstu - horizontální fáze přechází ve vertikální, objevují se papuly a noduly.

V pozdějších fázích onemocnění ložisko nádoru často krvácí a mokvá. Všechny výše uvedené změny jsou příznačné pro jednotlivá období růstu melanomu. Benigní pigmentové névy sice v některých parametrech mohou napodobovat melanom, ale všechny parametry splněny nejsou.

ABCDE charakteristika névů a melanomu

	Běžné získané névy	Dysplastické névy	Melanom
A- tvar	Symetrický	Asymetrický	Asymetrický
B-okraje	Pravidelné	Nepravidelné	Nepravidelné
C-barva	Uniformní	Skvrnitá	Skvrnitá
D-velikost	2- 10mm	> 10 mm	> 10 mm
E-vývoj	Jen dočasně symetrické zvětšování	Pouze dočasně	Vždy a trvale ABCD

Tab.4: ABCDE charakteristika névů a melanomu. Zdroj dat (2)

4.2 Dermatoskopie

Synonyma: epiluminiscenční mikroskopie, povrchová kožní mikroskopie, dermoskopie
 Dermatoskopické vyšetření je moderní neinvazivní vyšetřovací metoda, pomáhající zobrazit pigmentové struktury a morfologické rysy epidermis, dermoepidermální junkce i horní část papilární dermis. Dermatoskop zvětší okem neviditelné struktury. V dermatologii se používá především v diferenciální diagnostice pigmentových projevů in vivo.(17) Používá se ruční přenosný dermatoskop, což je zvětšující lupa 10- 20krát, osvětlená, která při použití imerze dovolí pozorovat barevné strukturální i cévní změny ve sledované pigmentové lézi. Dermatoskop nepoužívají jen dermatologové ve své

každodenní praxi, ale využijí ho i chirurgové, onkologové či pediatři. Využití dermatoskopie je zejména pro zpřesnění klinické diagnostiky i diferenciální diagnostiky kožního melanomu. Jejím cílem je včas identifikovat a k chirurgickému odstranění indikovat potenciálně maligní pigmentové léze, ale současně minimalizovat zbytečné excize zcela benigních projevů. Pro práci s dermatoskopem musí lékař splnit některá kritéria. Dostatečná zkušenost v klinické diagnostice pigmentových lézí a odborné školení v dermatoskopickém vyšetření.

Dermatoskop byl zaveden do dermatologické praxe Goldmanem v padesátých letech 20.století. Od roku 1971 se dermatoskopie začala využívat častěji.(2) Základním dermatoskopickým termínem je pigmentová síť- obraz, který je tvořený řadou různě probíhajících pigmentových linií, hnědých až černých proužků s vymezenými nepigmentovanými často okrouhlými prostory. Celý obraz může připomínat včelí pláštěv. Jemná pravidelná síť se ztenčováním směrem k periferii znamená benignitu, naopak atypická pigmentovaná síť zhrubělá náhle končící bez tendence ke ztenčování na okrajích ložiska, bývá u melanomu. Často jsou patrné hnědé globule, jež jsou tvořeny pigmentovými hnízdy melanocytů. Důležitým maligním znakem je šedomodrý až šedobílý závoj způsobený spontánní regresí různě velkých okrsků melanomu. Úbytek až chybění pigmentace, někdy označované jako depigmentace nebo hypopigmentace, bývá pravidelně v centrálních partiích benigních névů, zatímco nepravidelné a periferní depigmentace jsou typické pro melanom. Co se týče hodnocení, používá se skórovací systém a pokud dosáhneme určité hodnoty, můžeme říci, že se jedná o melanom. Druhou variantou je hodnocení negativních a pozitivních rysů. Pro stanovení diagnózy melanomu je nutné nalézt minimálně 1 pozitivní rys (například výrazná a hrubá síť, pseudopodie, atd.) a ani jeden negativní rys, který představuje osová asymetrie a uniformní pigmentace.(2)

4.2.1 Digitální dermatoskopie

Snaha o vyhnutí se chybám při subjektivní diagnostice pigmentových ložisek vedla k vývoji nových metod založených na matematické analýze. Digitální epiluminiscenční dermatoskopie je používána hlavně pro zpřesnění diagnostiky počínajících melanomů a pro uchování a opakované hodnocení dermatoskopických obrazů. Je vhodná pro dlouhodobé sledování neodstraněných znamének, které je nutno sledovat. Principem je aplikace imerzní látky na sledované místo kožního povrchu a následně vyšetření kvalitním

optickým zařízením s dostatečnou zvětšovací schopností. Imerze snižuje odraz světla dopadajícího na rozhraní kůže a vzduchu, zprůhlední rohovou vrstvu epidermis a zpřístupní vyšetření morfologické a barevné změny z oblasti epidermis, dermoepidermální junkce a papilární vrstvy koria. (17)

Následná matematická analýza převádí dermatoskopické parametry do čísel, s jejichž pomocí lze získat objektivní údaje o hodnocené pigmentové lézi. Integrovaný digitální epiluminiscenční systém je většinou tvořen malým ručním elektronickým videomikroskopem s barevným senzorem připojeným k počítači a monitoru. Softwarové programy následně užívají zadané dermatoskopické parametry ABCD a ještě další charakteristiky. Některé programy hodnotí až 50 parametrů, týkajících se hlavně geometrie, velikosti a barevnosti ložiska. Digitální dermatoskopie podrobněji hodnotí zastoupení jednotlivých barevných odstínů, lépe zachycuje charakter okrajů, velikost ložiska i osovou symetrii.(42) Jednotlivé přístroje se liší kvalitou a rozlišovací schopností snímací kamery. Výsledný nálezný se porovnává s integrovanou databází, obsahující údaje mnoha stovek pacientů se všemi typy melanocytárních afekcí od běžných získaných névů až po melanomy. Dermatoskop následně zhodnotí všechny údaje a výsledkem je graf, v němž je znaménko zachyceno v poli zeleném, značící benignitu a nebo v poli červeném, značící malignitu. Digitální dermatoskopie má tedy 3 hlavní využití:

- 1) Zlepšení diagnostiky melanomu méně zkušenými dermatology, praktickými lékaři a chirurgy.
- 2) Průběžné sledování pigmentových lézí s uchováním dat v digitální podobě.
- 3) Využití v telemedicině umožňující konzultace nejasných a sporných případů i mezi jednotlivými kontinenty.

Digitální dermatoskopie nemůže v žádném případě nahradit klinické vyšetření a klinické stanovení diagnózy. Bylo prokázáno, že při stanovení diagnózy hodnocením pouze z klinické nebo dermatoskopické dokumentace, bez současného vyšetření pacienta, klesá přesnost diagnostiky pod 50%. Přístroj má zvláště u některých rozlišení problémy a ne vždy je vyhodnotí správně. Například v diferenciaci diagnostice melanomu a některých bazaliomů, spinaliomů, dysplastických névů či seboroické veruky. Také amelanotický melanom, který nemá typické zbarvení, ztrácí parametr barvy svou důležitost, a v celkovém hodnocení může poklesnout pod hranici malignity. V poslední době byl vyvinut další přídatný program nazývaný mole - map, což je program umožňující

mapování pigmentových névů po celém těle a porovnání jejich počtu i charakteru v časovém odstupu. (2,44)

4.3 AJCC klasifikace (American Joint Committee on Cancer)

Pro určení stadia onemocnění se v případě kožního melanomu používá AJCC klasifikace, která rozlišuje celkem IV klinická stadia, s členěním do podskupin pro klinická stadia I-III.

Pro určení stadia jsou rozhodující následující ukazatele:

- a) tloušťka primárního nádoru*
- b) hloubka jeho invaze v kůži*
- c) přítomnost či nepřítomnost ulcerace nádoru*
- d) případná pozitivita a rozsah metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin*
- e) případná přítomnost vzdálených metastáz*

AJCC klasifikace klinických stádií kožního melanomu - stadia: Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc a stadium IV. Jednotlivá stadia klasifikují od tloušťky nádoru menší než 1 mm přes různá stadia ulcerace bez a s postižením uzlin až po stadium IV představující vzdálené metastázy.(2)

Melanom byl mnoho let považován za nádor zcela nepředvídatelného chování, na který většina nemocných umírá a jen málokdo může přežít. Na opačné straně byli ale také pacienti, kteří přežívali po operaci melanomu řadu let bez jakékoliv recidivy. Snahou lékařů bylo předpovědět chování nádoru a proto se snažili vymyslet stagingový systém, který by pomohl sjednotit jednotlivá kritéria a předpovědět závažnost a pravděpodobnou prognózu onemocnění. Již v roce 1953 publikovali Allen a Spitzová, že čím hlouběji melanom poroste, tím horší průběh je možné očekávat. Poté se klasifikace upravovala a rozšiřovala. Stadia a prognóza melanomu byla hodnocena dle vzdálenosti metastáz, dle tloušťky podle Breslowa atd. Stadia se hodnotila čísly I-IV. (2)

4.3.1 Nová AJCC klasifikace

V roce 1999 byla ustanovena nová komise expertů různých odborností z největších melanomových center Severní Ameriky, Evropy i Austrálie. Jejím úkolem bylo vytvořit praktický, snadno reprodukovatelný stagingový systém, použitelný pro různé medicínské

odbornosti. Odborníci shromáždili za více než 3 roky údaje o 17 600 pacientech s melanomem. Více než 50% těchto nemocných bylo sledováno déle než 10 let a 14 % nemocných více než 20 let od operace primárního nádoru. Analýza a zhodnocení této databáze vedly k návrhu nového AJCC stagingového systému melanomu, který byl uznán i UICC (Union Internationale Centre le Cancer), EORTC (European organization for research and treatment of cancer) a WHO a tak byla 6.varianta AJCC v roce 2002 akceptována jako nový stagingový systém pro melanom. Změny se týkaly jak primárního nádoru, tak uzlinového i orgánového postižení a poprvé byly pro staging využity i hodnoty laboratorního vyšetření. Klasifikace spočívá za prvé v T- klasifikaci, která představuje změny tloušťky nádoru zůstávajícím nejvýznamnějším nezávislým prognostickým faktorem. Druhým nejvýznamnějším prognostickým faktorem je ulcerace nádoru. Nádory s nižší hodnotou Breslowa s ulcerací se chovají dokonce agresivněji než nádory s vyšší tloušťkou bez ulcerace.(2)

N- klasifikace hodnotí uzlinové postižení. Především postižení sentinelových uzlin hraje významnou roli, dále počet infiltrovaných uzlin. Při patologickém hodnocení uzlin je nutné znát celkový počet vyšetřených uzlin stejně jako případnou přítomnost satelitních či intranzitních metastáz. Přítomnost mikroskopických satelitních metastáz prognózu vždy zhoršuje.

M- klasifikace hodnotí vzdálené metastázy a hladinu LDH. Hladina LDH má celkem významný vliv, neboť zvýšená hladina tohoto enzymu značí méně prognosticky příznivý údaj.

Komplexním zhodnocením TNM klasifikace můžeme pacienty rozdělit do jednotlivých stádií onemocnění. Nový AJCC staging melanomu lépe odráží nezávislé prognostické faktory určující další průběh onemocnění. Umožňuje nový pohled na biologické chování melanomu. Výhodou je i přesnější hodnocení jednotlivých stádií onemocnění a jeho využití při zařazování nemocných do klinických studií. Jednotně a správně používaný staging také usnadňuje porovnávání výsledků léčby na různých pracovištích. Zařazení nemocného do určitého stadia pak dovoluje i přesné informování pacienta o dalším očekávaném průběhu onemocnění a pomáhá při rozhodování o dalším postupu. Určuje zda je pacient indikován k adjuvantní léčbě, jak často musí docházet na dispenzární prohlídky, jaká zvolit vyšetření a v jakých intervalech je nutné je provádět. Podle jednotlivých stádií lze odhadnout i pravděpodobnost pětiletého a desetiletého přežití nemocných. Co se týká

nevýhod, tak je to určitě příliš mnoho TNM kategorií a také to, že paradoxně vyšší kategorie mají lepší prognózu onemocnění než kategorie nižší. Například stadium 2c má horší prognózu než stadium 3a. Jistě ale tento stagingový systém není konečný a jak budou přibývat nové poznatky a nové metody ve výzkumu, můžeme očekávat, že tato klasifikace bude zrevidována a doplněna o nové poznatky.(2)

4.4 Sentinelová uzlina

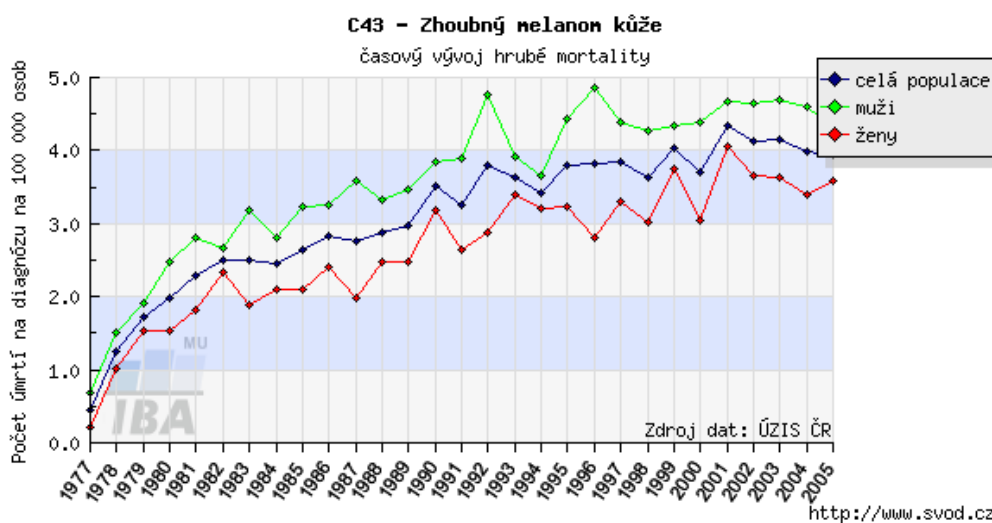
Sentinelová uzlina (SLN) je první lymfatická uzlina, nebo skupina uzlin, které drénují oblast kůže, na které melanom roste. Teorie vyšetřování SLN je založena na předpokladu, že lymfa z místa primárního nádoru odtéká do sentinelové uzliny, a ta je tak prvním místem záchytu metastatických buněk, které se již začaly šířit. Melanom je často drénován několika mízními kanály a tak více než ¼ nemocných má více než 1 SLN a více než 1 regionální lymfatickou

oblast. Regionální lymfatickou oblast a umístění SLN určí předoperační lymfoscintigrafické vyšetření, po kterém následuje chirurgické odstranění uzliny. Extirpovanou uzlinu vyšetřuje patolog. Excize a histologické vyšetření SLN pomáhá zpřesnit staging onemocnění a rozhodnout o případném dalším léčebném postupu. Stav sentinelové uzlin, přítomnost či nepřítomnost metastáz, je nejvýznamnějším nezávislým faktorem určujícím další průběh onemocnění u pacientů s melanomem. Pomocí vyšetření SLN můžeme identifikovat nemocné s vysokým rizikem recidivy onemocnění, kteří mohou profilovat z adjuvantní léčby viz níže.(14)

4.5 Metastázy melanomu

Metastázy melanomu patří mezi nejčastěji se vyskytující metastázy v kůži a podkoží. Nádorové buňky se šíří hematogenně, lymfatickými cestami a přímým šířením a mohou být kožní, podkožní v lymfatických uzlinách a viscerální. Kožní metastázy se objevují u téměř poloviny nemocných, u kterých melanom metastazuje. K šíření nádorových buněk dochází lokoregionálními lymfatickými cestami a podle vzdálenosti od primárního nádoru se tyto metastázy označují jako satelitní a intranzitní. Satelitní metastázy jsou v koriu a podkoží do 5 cm od primárního nádoru, kdežto intranzitní jsou ve větší vzdálenosti od primárního tumoru směrem ke spádovým lymfatickým uzlinám.

Podkožní metastázy se obvykle prezentují jako nodulární lokalizované kdekoliv na kůži a jen asi polovina je jich ve spádové oblasti lymfatických cest. Metastázy melanomu v lymfatických uzlinách představují nejčastější formu metastazování melanomu a skoro 2/3 nemocných s metastatickým melanomem mají tuto formu metastáz. Metastázy jsou většinou makroskopicky zřejmé, jsou hmatné jako nebolestivé noduly v axilách, tříselech, na krku aj. nebo se mohou zpočátku prezentovat jako mikrometastázy v sentinelové uzlině. Z tohoto důvodu se u určitého stadia melanomu doporučuje během operace primárního nádoru i extirpace této sentinelové uzliny a její histologické vyšetření. Na základě různých prací se pozitivní nález zjišťuje asi kolem 10 %. Viscerální metastázy mohou postihnout kterýkoliv orgán a přitom nemusí být nalezené ve spádové uzlině, kterou mohou obejít. Metastázy mohou být solitární nebo mnohočetné a vznikají mnohdy neočekávaně za řadu let po zjištění primárního nádoru. Metastázy můžeme očekávat především v mozku, plicích, játrech, kostech a trávicím ústrojí. Neexistuje specifický marker pro zjištění možných metastáz a je také velmi těžké odhadnout prognózu nemocného podle kritérií vycházejících z hodnocení primárního kožního nádoru (např. Breslowova klasifikace), protože u konkrétního nemocného nemusí být platná. Histologicky se obvykle najde v nádorových buňkách množství melaninu a pigmentace je zřetelná v barvení hematoxylinem a eozinem.(9) Metastázy značně zkracují délku života a mortalita melanomu je vysoká i přes veškerou dostupnou léčbu.



Graf 9: Časový vývoj hrubé mortality (počet zemřelých na melanom) populace mužů, žen a celkové populace od roku 1977- 2005. Zdroj dat (48)

5 Léčba melanomu

Terapie melanomu je vždy individuální a záleží na mnoha faktorech. Důležité jsou: velikost nádoru, tloušťka nádoru, zasažení sentinelové uzliny, vzdálené metastázy, atd.

5.1 Chirugická excize

Primární základní léčebnou metodou u melanomu je včasné chirurgické odstranění nádoru. Excize je úspěšná jen pokud nádor roste horizontálně a je zastižen v časně fázi pokud se ještě neobjevily metastázy. V současné době provádíme excize s lemem 1 cm do zdravé tkáně u T1 a T2 a excize s lemem max. 2-3 cm u T3 a T4. Hloubka excize by měla být minimálně rovna výšce melanomu, maximálně po svalovou fascii. Preoprativně lze změřit hloubku a rozsah tumoru speciálním ultrazvukem a podle toho určit vhodnou šíři bezpečnostního lemu dle hloubky melanomu.(45) Dřívější postupy doporučovaly rozsáhlé excize s lemem až 7 cm, tyto operace však vedly ke značné devastaci a neukázaly se jako výhodnější.

Odpovídá-li melanom stadiu IA (T1) pak je trvalé vyléčení velmi vysoké a 10ti leté přežití se pohybuje okolo 95%.(45) Jestliže jsou přítomny metastázy medián přežití se pohybuje okolo 6-9 měsíců. Špatná prognóza a omezená účinnost cytostatické léčby metastazujícího melanomu vedly k vývoji adjuvantních léčebných metod, jejichž cílem je potlačení vzniku následných metastáz. Pacienti s pokročilým melanomem s vysokým rizikem metastazování by tak měli nejvíce profitovat z případné účinné adjuvantní léčby. Adjuvantní léčba přichází v úvahu od stadia IIIA není však výjimkou, že některá centra doporučují zajišťovací léčbu u všech nemocných s tloušťkou více jak 1,5 mm, bez závislosti na přítomnosti ulcerace či jiných nepříznivých faktorů. O adjuvantní léčbě je nutné uvažovat zejména u pacientů., u kterých je vysoké riziko relapsu onemocnění, že převáží negativní nežádoucí účinky podávané léčby i její ekonomickou náročnost. Základním cílem adjuvantní léčby je úplné vyléčení pacienta, které je však u pokročilých primárních melanomů velmi obtížné.

Adjuvantní léčebné přístupy v přehledu

5.2 Lokální a lokoregionální adjuvantní léčba
• Chirurgie, reexcize jizvy, elektivní disekce regionálních lymfatických uzlin
• Izolovaná končetinová cytostatická perfuze
• aktinoterapie
5.3 Systémová adjuvantní léčba
• chemoterapie
• Transplantace kostní dřeně
• imunoterapie

Tab.5 : Adjuvantní léčebné přístupy v přehledu. Zdroj dat (2)

5.4 Imunoterapie

Interferon alfa je látkou v adjuvantní terapii, která v prospektivních randomizovaných studiích přinesla výrazný efekt. Je využíván pro své významné imunomodulační a antitumorózní vlastnosti a s tím související prodloužení období bez relapsu.(26)

K léčbě interferonem alfa jsou indikováni pacienti s vysoce rizikovým melanomem ve stádiu IIb, IIc a III dle AJCC.(25)

Dle současných doporučení se interferon alfa dává 9-10 MIUs.c./den 5krát týdně po 4 týdny v rámci indukce, následná pokračovací léčba 9-10 MIU 3 krát týdně po dobu 1 roku.(24) U vzdálených metastáz a relapsů se volí individuální přístup. U vícečetných metastáz je možné zvažovat radioterapii, chemoterapii, imunoterapii nebo imunochemoterapii.

5.5 Chemoterapie

Nejúčinnější cytosatikum je cisplatin a dacarbazin dosahují v monoterapii léčebné odpovědi kolem 20%. Jednoznačně účinný režim paliativní chemoterapie neexistuje. Další perspektivy se otvírají v nových lécích které procházejí skrz hematoencefalickou bariéru. Je to například Temodal (Temozolomid) či Mustophoran (Fotemustin)

Vyššího počtu léčebných odpovědí lze docílit kombinací interferonu a dacarbazinu, až 30% úspěch. Nejčastější kombinace je chemoimunoterapie s interferonem alfa, s interleukinem a cisplatinou.(38)

5.6 Radioterapie

Melanom je omezeně radiosenzitivní, avšak radioterapie má dvě jasné indikace – analgetické a paliativní ozáření kostních a mozkových metastáz. Lze je využít i k pokusu ovlivnění jak inoperabilních symptomatických vzdálených metastáz tak inoperabilních uzlinových relapsů nebo po odstranění metastatických uzlin s velkou pravděpodobností mikroskopického residua. Při postižení měkkých tkání se používá hypofrakcionace např. 2krát týdně po 5 Gy celkové dávky 50 Gy.(45)

6 Dispenzarizace pacientů s melanomem

Melanom má vysoký metastazující potenciál, a proto je nutné intenzivní sledování. Dispenzarizace je nutná u všech pacientů s nádory a nádory kožní nejsou výjimkou. Včasná detekce a následná léčba jsou pro pacienta vyléčením. Řada prací uvádí, že většina recidiv melanomu je symptomatická a tak více než 60% metastáz objeví sami nemocní. Pouze menší část je bezpříznaková a je zjištěna náhodně při pravidelných kontrolách v rámci dispenzarizace. I to může být jedním z důvodů, proč není zatím jasně stanoven jednotný postup četnosti kontrol a celkové doby sledování nemocných s melanomem. Ve světě existují různé přístupy k dispenzarizaci pacientů s melanomem.

Jedním z trendů je, že nemocní jsou po 4-5 letech propuštěni z pravidelných kontrol a sami si pak rozhodnou, zda se dostaví na vyšetření, vzbudí li jejich pozornost nové či stávající znaménko. Tento systém je vhodný pro spolupracující, spolehlivé, edukované pacienty.

Další z postupů je například, že nemocní s diagnostikovaným melanomem bez závislosti na stadiu onemocnění jsou sledováni v krátkých 3 měsíčních intervalech a jsou u nich pravidelně, bez ohledu na výši rizika metastazování, prováděna všechna vyšetření včetně magnetické rezonance CNS, scintigrafie, PET-CT skenu a řady dalších.(44) Tento postup je tak finančně náročný, že si ho nemohou dovolit a plně realizovat ani vyspělé země.

Nabízené postupy nelze považovat za optimální. Většina metastáz melanomu vzniká v průběhu prvních 2- 3 let po stanovení diagnózy. Z tohoto důvodu je výhodné provádět v tomto pooperačním období kontroly častěji, a teprve následně, po tomto nejrizikovějším období, intervaly postupně prodlužovat. Důležitým prediktivním faktorem vzniku metastáz je pokročilost primárního nádoru. Se stoupající hodnotou Breslowa, tloušťky melanomu,

stoupá i riziko časnějších metastáz, a proto pokročilejší melanomy vyžadují intenzivnější sledování než prognosticky příznivé počínající melanomy.

Melanom je ovšem schopen metastazovat i v odstupu více než 20 let po operaci. Nebylo by tedy správné vyřadit pacienta z dispenzarizace a evidence po 10 letech a považovat ho za vyléčeného. Tito nemocní mají vyšší pravděpodobnost vzniku nového duplicitního melanomu, případně i jiného kožního nádoru, a tak mohou z dlouhodobé dispenzarizace pouze profitovat.

Etiologie druhého primárního tumoru je multifaktoriální, zahrnuje genetickou predispozici, faktory zevního prostředí (UV záření), hormonální vlivy a další neznámé faktory.

Nejčastěji jsou uváděny nemelanomové nádory kůže (bazaliom, spinaliom), nový melanom, nádory CNS, lymfomy, leukémie, karcinomy plic, ovaria a endometria, testikulární karcinom a tumory GIT.(12)

Pacienti s diagnostikovaným maligním melanomem, především mladší 60 let, mají zvýšené riziko vzniku následné malignity. Dispenzární péče má tedy význam nejen pro včasné zachycení progresu či komplikací primárního onemocnění, ale i pro odhalení jiného tumoru.(12)

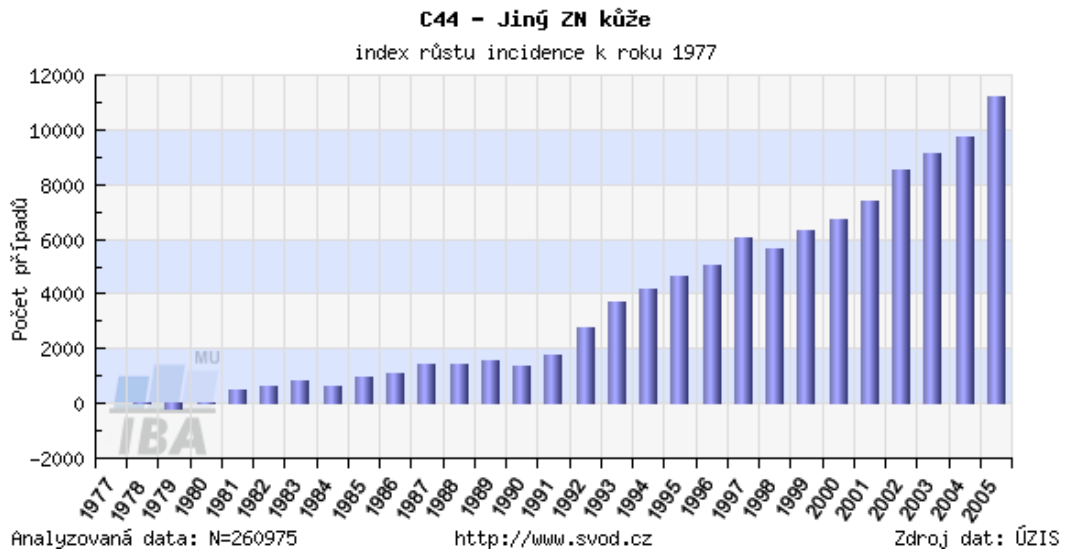
Mnohaleté sledování nemocných je ekonomicky náročné, proto je nutno volit racionální intervaly kontrol i typy prováděných vyšetření v závislosti na charakteru primárního nádoru a celkovém stavu pacienta, neboť imunosuprimovaní, pacienti dlouhodobě užívající kortikoidy mají mnohonásobně vyšší riziko. Dispenzarizace by měla být prováděna v melanomových centrech, kde je možno pacientům poskytnout komplexní péči a lékařskou odbornost nejvyšší úrovně. Pouze pacienti s melanomy in situ nebo zcela počínajícími nádory s téměř nulovým rizikem další progresu mohou být sledováni u svých praktických lékařů, dermatologů nebo onkologů v místě bydliště. Někteří pacienti s melanomem vnímají pravidelné dispenzární kontroly jako stresovou situaci a vyžadují delší intervaly, jiní naopak vyžadují kontroly častější aby měli jistotu, že je u nich vše v pořádku. Je proto nutné respektovat pacientova přání a domluvit se na kompromisu přijatelném pro obě strany, zabezpečující dostatečnou kontrolu onemocnění. V rámci dispenzárních kontrol se provádějí vždy klinická vyšetření nemocného a dále dle typu nádoru i laboratorní, radiologická, sonografická a případně i další specializovaná vyšetření. Mezi specializovaná vyšetření by v budoucnu mohlo patřit i vyšetření S- 100 proteinu. S-

100 protein je kyselý protein, který váže dvojmocné kationty vápníku a zinku. Funkce tohoto proteinu není stále ještě přesně známa, ale pravděpodobně má úlohu v kontrole intracelulárního metabolismu kalcia, účinkující jako receptorový protein. Experimentální studie potvrdily intratumorózně zvýšené hodnoty S-100 proteinu u některých nádorů jako je např. maligní melanom, karcinom štítné žlázy a karcinom ledvin. Patrně se podílí na supresi proteinu p 53, což ve výsledku způsobí nekontrolovatelný růst nádorových buněk. Několik studií potvrdilo, že S-100 má velký prognostický význam u pacientů s melanomem v jednotlivých stádiích onemocnění. Statisticky lepší prognózu mají pacienti s nižšími hladinami S-100. S-100 se měří ve venózní krvi imunoradiometrickou metodou. Nejvyšší hodnoty nacházíme u 4. stadia melanomu až 600krát vyšší oproti normě. S-100 je vhodný v klinické praxi na hodnocení klinické odpovědi pacienta léčeného systémovou chemo nebo imuno terapií. Doporučuje se vyšetřovat S-100 u pacientů ve III a IV. stadiu v 2 měsíčních intervalech za účelem kontroly efektu aplikované léčby a upřesnění progresu choroby spolu s dalšími pomocnými metodami uvedenými výše.(16)

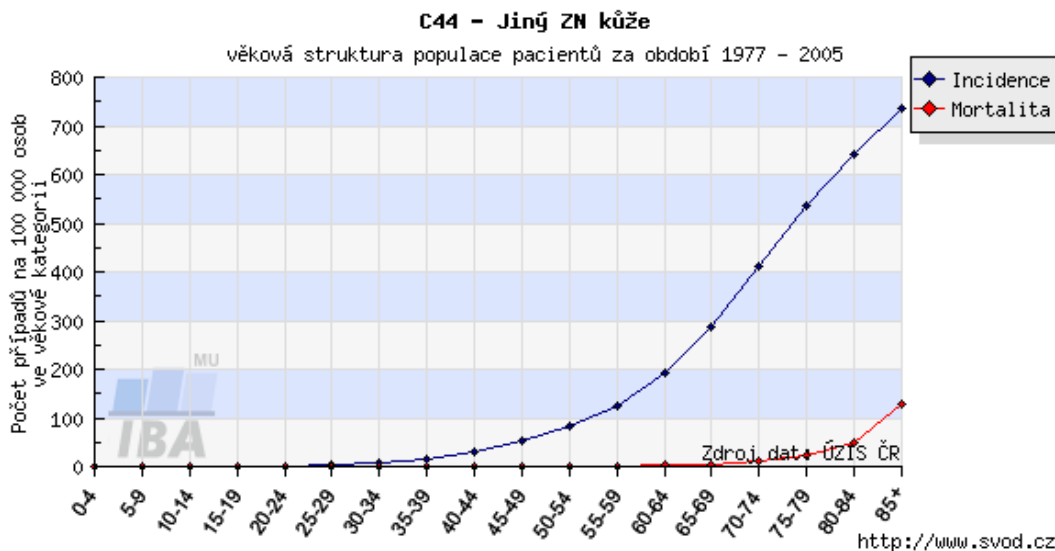
7 Nemelanomové kožní nádory

Bazaliom a spinaliom jsou nejčastější nádory kůže a patří k nejčastějším maligním onemocněním lidí vůbec. Oba kožní nádory mají v posledních letech stoupající tendenci. U bílé populace v Evropě, USA, Kanadě a Austrálii se v průměru zvýšil počet nemelanogenních nádorů o 3 - 8%. Nejdůležitější rizikový faktor představuje také u těchto nádorů chronická sluneční expozice. Ovšem nejen sluneční záření (hlavně typ UVB), také častější aktivity venku, změny v oblékání, a ozónová deplece hrají důležitou úlohu ve vzniku těchto nádorů. Ozónová vrstva se za posledních 20 let zmenšila o 20 %. Bylo odhadnuto, že z tohoto důvodu se zvýší počet nemelanogenních nádorů o 6-12 %.(35)

Individuální riziko vzniku dalšího nemelanogenního nádoru, tzn. pokud se u člověka vytvořil první nádor, pravděpodobnost, že se objeví nádor druhý se pohybuje mezi 36 – 52%.(12)



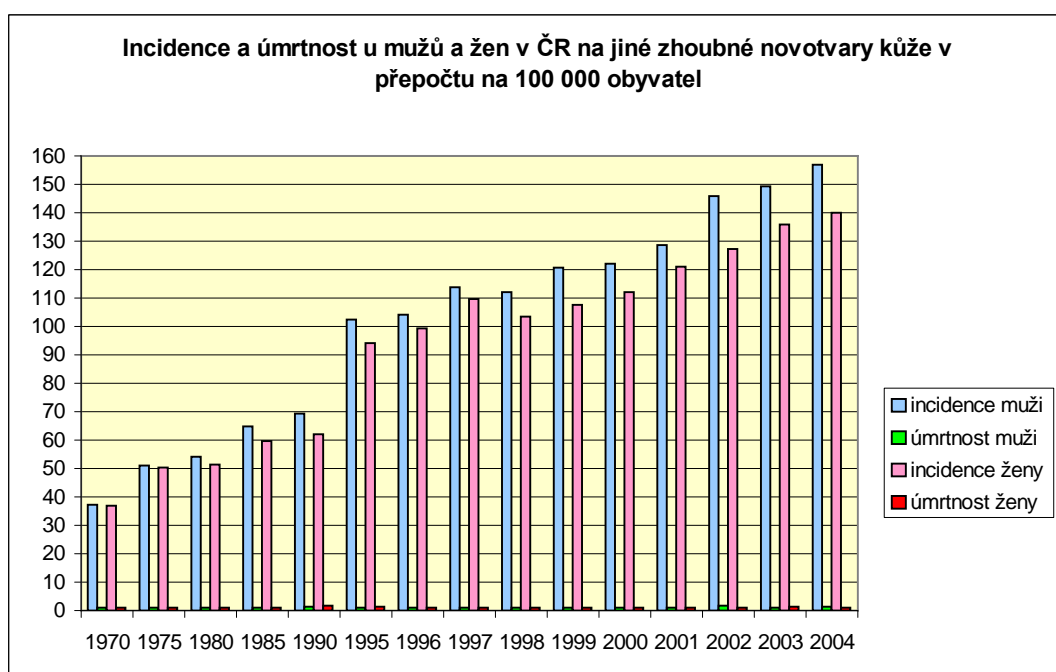
Graf 10: Index růstu incidence jiných zhoubných nádorů kůže od roku 1977-2005. Zdroj dat (48)



Graf 11: Růst incidence a mortality jiných zhoubných nádorů kůže dle věkové struktury. Zdroj dat (48)

U spaliomu nacházíme prekancerózu a preinvazivní předstupuň spojený s aktinickou keratózou, naproti tomu bazaliomy se vyvíjejí bez maligního předstupně. Mezi nemelanogeními tumory kůže představují bazaliomy přibližně 80% všech případů.

Histologicky a chováním jsou oba nádory odlišné. Zatímco bazaliom roste lokálně destruktivně, spinaliom častěji metastazuje. Proto je také vyšší mortalita u spinaliomů. Nemelanogenní nádory nejsou tak časté u osob černé pleti, asiátů a hispánců. Ve srovnání s lidmi bílé pleti mají osoby s černou pletí méně bazocelulárních nádorů v osluněné oblasti, ale stejnou incidenci tohoto nádoru na neosluněných částech těla. U černé populace také není hlavním etiologickým faktorem spinaliomů UV záření, ty se hlavně objevují v neosluněné části kůže. Spinocelulární karcinomy se u černé populace objeví nejčastěji v zánětlivé oblasti kůže, v místě zranění, spálení, jizvy či vředu.(43)



Graf 12: Incidence a úmrtnost u mužů a žen v ČR na jiné zhoubné novotvary kůže v přepočtu na 100 000 obyv. Zdroj dat (48)

7.1 Bazocelulární karcinom

(synonyma: bazaliom, epithelioma bazocelulare, angl. bazal cell carcinoma)

Basaliom je nádor vznikající bujením buněk bazální vrstvy pokožky. Patří mezi zhoubné nádory, ale není schopen metastazovat a téměř nikdy neohrozí pacienta na životě. Má však výrazně agresivní místní růst a pokud se včas neodstraní, dokáže prorůstat do chrupavek a kostí a vytvářet rozsáhlá deformující ložiska.

Bazaliom představuje cca 80% všech nemelanocytárních tumorů kůže. Je považován za nejčastější maligní kožní nádor. Incidence bazaliomu je rozdílná geograficky. Během posledních 15 let se jeho incidence zdvojnásobila, v Evropě je 40 - 80 nemocných na 100 000 obyvatel, v jižních státech USA 300 pacientů na 100 000 obyvatel, v Austrálii dokonce 1600 pacientů na 100 000 obyvatel. Každoročně je jen v USA diagnostikováno cca 500 000 nových případů, ale ve skutečnosti je zřejmě pacientů mnohem víc, neboť se všichni nehlásí.(39)

Muži a ženy jsou postiženi téměř stejně, i když lehkou převahu mají muži, což snad souvisí s větší expozicí slunečnímu záření, ale rozdíl mezi pohlavími se snižuje. Vyskytuje se více u osob starších 60 let, ale může se objevit v kterémkoliv věku (více než 3/4 nemocných jsou starší 40 let). Stejně jako u melanomu se ale ukazuje nový trend a to manifestace tohoto kožního tumoru v nižším věku. UV záření je i zde nejdůležitější rizikový faktor pro vytvoření bazaliomu.(11) Větší riziko mají běloši a osoby se světlou pletí (rusovlasí, pihatí, pacienti s větším počtem pigmentových névů), naopak osoby, které byly léčeny pro akné mají riziko menší. Pravděpodobně to souvisí s užíváním retinoidů.(2) Hlavním faktorem při vzniku tohoto nádoru je expozice ultrafialovému záření - riziko vzniku nádoru se zvyšuje přímo úměrně výši expozice UV záření, proto se častěji vyskytuje u osob, které pracují venku a častěji je hlášen v zemích s vyšší intenzitou UV záření.(22)

Jestliže bazaliom více koreluje s dávkou záření u spinaliomů je proces komplexnější. Poslední studie popisují rozdílný vztah k UV expozici u kožních karcinomů: zatímco u bazocelulárního typu (obdobně jako u melanomu) je popisován spíše vztah k intermitentní akutní expozici, a to zejména v dětském věku, u spinocelulárního karcinomu je spíše korelace s chronickou kumulativní expozicí UV záření a dalšími faktory. (36) Lidé s fototypem I a II jsou obzvláště ohroženi vznikem bazaliomu. Vedle UV záření existují další exogenní a genetické faktory.(18)

Rizikové faktory vzniku bazocelulárního karcinomu

Genetické faktory	Kožní fototyp I, II, kožní névy
Fyzikální faktory	UV záření, ionizující záření
Imunosuprese	Stavy po orgánové transplantaci, HIV, léky
UV citlivost	Xeroderma pigmentosum, Albinismus
Ostatní faktory	Arsen, dehet, cigaretový kouř

Tab. 6: Rizikové faktory vzniku bazocelulárního karcinomu. Zdroj dat (39)

7.1.1 Klinický obraz

Přes 80% bazaliomů je lokalizováno v lokalitě – hlava, horní polovina obličeje, krk, nos. Dále pak na trupu a končetinách. Může ale vzniknout téměř kdekoliv na těle.

Klinický obraz je velmi pestrý, většinou začíná růst jako hladký voskovitý hrbolek s drobnými roztaženými cévkami na povrchu, rozrůstajícími se během několika měsíců až let do velikosti jednoho i více centimetrů.

Bazaliom se vyskytuje v následujících formách (18) :

- Nodulární bazaliom: - nejčastější forma. Vzhledem připomíná lesklou papulku s perlovým okrajem a teleangiektaziemi.
- Ulcerující bazaliom: - vyvíjejí se nejčastěji z nodulárního bazaliomu a centrálně je přítomna ulcerace, která později zasáhne i hlubší struktury.
- Pigmentózní bazaliom: - v některých případech nacházíme melaninové okrsky u nodulárního bazaliomu.
- Superficiální bazaliom: - představuje šupící se erytematózní okrsky a plaky lokalizované nejčastěji na hrudi.
- Sklerodermiformní: - bílé, jizvící se plaky většinou nenápadné.

WHO klasifikace popisuje histologické subtypy, které můžeme nalézt jako různé smíšené formy. Zatímco nodulární a superficiální varianty jsou méně agresivní, mikronodulární a infiltrativní bazaliomy mají zřetelně agresivní chování.(11) Metastazující bazaliomy jsou spíše raritou a počet metastazujících bazaliomů je udáván méně než 1: 1000.(39)

7.1.2 Diferenciální diagnóza

Bazaliom je možno zaměnit za řadu kožních nádorů. Nejčastějším problémem je odlišit bazaliom od dysplastického névu, fibromu nosu, Morbus Bowen a melanomu.

7.1.3 Diagnóza

Ve většině případů stačí klinické posouzení zkušeného lékaře. Podezření by mělo být v nutném případě ověřeno biopticky a následně histologicky. U pigmentovaných bazaliomů je vždy nutno vyloučit melanom.

7.1.4 Terapie

Při téměř chybějícím metastazujícím potenciálu je hlavní terapií chirurgická excize. Existují i nechirurgické postupy. Metoda volby závisí na velikosti tumoru, lokalizaci, histologickém typu, celkovém stavu pacienta. Standardní terapií je tedy chirurgická excize, která znamená pro 95 % pacientů úplné vyléčení. Je nutné ovšem počítat s recidivami, které jsou časté. Vznik dalších bazaliomů je také častým jevem.

Pokud je tumor z různých důvodů inoperabilní je nutno přistoupit k ostatním metodám.

Fotodynamická terapie je založena na aplikaci fotosenzitivní látky například (δ - amino levulátové kyseliny) a následné ozáření červeným světlem.(37)

Kryoterapie dotykem nebo sprejem je tumor zmražen. Dalšími metodami je použití CO₂ laseru.

U pokročilého tumoru či při metastázách je postupováno individuálně a pro pacienta je zvolena nejvhodnější systémová chemoterapie či ozařování.

7.1.5 Prognóza

Prognóza u bazaliomů je všeobecně velmi dobrá. Uzdravení se u včas odstraněných primárních tumorů pohybuje přes 90%. Dispenzarizace je všeobecně doporučována v prvních 3 letech po odstranění ložiska, neboť právě v této době vznikají recidivy nejčastěji.(18)

7.2 Spinocelulární karcinom

Synonyma : (spinaliom, epithelioma spinocelulare, angl. squamos cell carcinoma)

Spinocelulární karcinom vzniká nádorovým bujením buněk pokožky z vrstvy nazývané stratum spinosum. Spinaliom je po bazaliomu druhým nejčastějším kožním nádorem. Vyskytuje se v poměru k bazocelulárnímu karcinomu 1:5 až 1:10 u bělochů.(39) Má lokální destruktivní růst. Pokud se včas neodstraní, je schopen metastazovat do mízních

uzlin i orgánů. U tmavých ras je incidence nádoru nižší, navíc bývá lokalizován jinde na těle. U osob se světlou pletí je nejčastěji na obličej, krku a předloktích, mluvíme o tzv. solární lokalizaci, u osob s tmavou pletí je na kůži exponované UV zářením méně často. Na kůži neexponované UV záření je zastoupení bělochů i černochoů stejné. Prakticky se ale spinalgliom může objevit kdekoliv na kůži a sliznici. Zvláště nebezpečný je spinalgliom lokalizovaný na dolním rtu. U orálních karcinomů je asociace s kouřením a alkoholem. Tento nádor vzniká buď na normální kůži nebo na podkladě již přítomného kožního onemocnění (prekancerózy) – nejčastěji solárního keratomu, leukoplakie, Morbus Bowen (10)

Incidence spinocelulárního karcinomu v posledních letech narůstá. Incidence v našich zeměpisných šířkách je u žen 6/100 000 obyvatel, u mužů 12/100 000. Ve slunečných oblastech incidence dosahuje vyšších hodnot (Austrálie přes 60/100 000 obyvatel).(10) Nejvíce nemocných je v našich zeměpisných šířkách mezi 60. a 80. rokem života, což je později než u bazaliomů.(10). Muži jsou postiženi častěji než ženy a to trojnásobně více. Spinalgliom roste lokálně infiltrativně a destruktivně, různou rychlostí. Oproti bazaliomu může metastazovat. U cca 5 % pacientů se spinalgliomem nacházíme metastázy. Ty se nejčastěji jako první objeví v regionálních uzlinách.

Rizikové faktory vzniku spinocelulárního karcinomu

Prekancerózy	aktinická keratóza, leukoplakie, M. Bowen, chron. radiodermati.
Chronická onemocnění	Lichen ruber planus, scleroticus, atrophicus
Genodermatózy	Xeroderma Pigmentosum, albinismus
Viry	HPV viry hl. 16, 18
Imunosuprese	transplantace, kortikoidy, AIDS
Hematologická onemocnění.	lymfomy, leukémie
Chemické kancerogeny	arsen, dehet, oleje
Fyzikální faktory	hypertermie
Kožní defekty	jizvy, spáleniny, chron. vředy, chron. píštěle
Životní styl	výživa, tabák, alkohol

Tab.7: Rizikové faktory vzniku spinocelulárního karcinomu. Zdroj dat(39)

Mezi etiopatogenetické faktory, které se podílejí na vzniku spinocelulárního karcinomu, patří ionizující záření, chronické poškození kůže, kancerogeny, imunosuprese, virové infekce. Za hlavní etiologický faktor se považuje nadměrná expozice UV záření, zejména u lidí se světlou, melaninem málo chráněnou kůží. Důležitým kofaktorem pro vznik

spinaliomů jsou chronické degenerativní a chronické zánětlivé kožní změny. Často se též vyvine v jizvách po popáleninách, v jizvách po lupus vulgaris. Můžeme ho též objevit v dlouhotrvajících bércových vředech, v chronicky secernujících píštělích (10), či po dlouhodobé léčbě kortikoidy.(43)

Většina spinaliomů má vzhled bradavičnatého nebo květákovitého útvaru, který rychle roste a který již během několika měsíců zvrvedovatí a krvácí. Většinou se jedná o jednotlivé nádory, pouze vzácně je nádor mnohočetný. Po různé době se nádor, není-li včas léčen, rozšíří do mízních uzlin a nakonec do plic, kostí a mozku. Výsledek léčení, které spočívá nejčastěji v chirurgickém odstranění nádoru nebo v jeho ozáření, záleží na včasném zjištění nádorového procesu a na včasném zahájení léčby.(34)

7.2.1 Klinický obraz

Klinický obraz je různý a závisí na předchozích prekancerózách a na mnoha dalších faktorech jako je rychlost růstu, diferenciací atd. V počátku může spinaliom vypadat jako erytematózní plak, neostře ohraničený. Svrchní vrstva je verukózní či papilomatózní, mohou se vyskytovat i ulcerace či hemoragické krusty. Někdy je možné přibližně odhadnout jakého původu daný nádor je: spinaliom vzniklý na podkladě keratózy má charakteristické šupinkovatení, zatímco spinaliom indukovaný termicky se prezentuje jako hnědočervené fleky s teleangiektaziemi.(39)

7.2.2 Histologický obraz

Histologicky se jedná o atypické skvamózní diferencované keratinocyty, které vznikají z epidermis nebo epitelu sliznice. Následkem destruktivního růstu je bazální membrána zničena a dermis je infiltrována. V histologickém obrazu nacházíme polymorfii, hyperchromázii, mitózy tumorózních buněk, zvýšený počet kapilár. V okolí tumoru lymfocytární a plazmocytní infiltrát.

7.2.3 Diferenciální Diagnostika

Spinaliom je možné zaměnit za aktinickou keratózu, z které se také často později vyvíjí. Dále za keratakantom, M.Bowen, Verucu vulgaris, Verucu Seboroicu, bazaliom, melanom.

7.2.4 Diagnóza

Na spinaliom pomýšlíme již při klinickém vyšetření. Při rozpacích je doporučeno provést biopsii či excizi a následný histologický rozbor. Lékař by v rámci klinického vyšetření nikdy neměl opomenout vyšetřit regionální uzliny.

7.2.5 Terapie

Chirurgická excize s lemem cca 3 –5 mm je většinou dostačující a pokud byl spinaliom diagnostikován včas znamená to pro pacienta prakticky uzdravení. Další alternativou k odstranění tohoto nádoru je kyretáž, kryoterapie, fotodynamická terapie, laser u všech těchto metod je nutné vzít v úvahu, že nebude k dispozici vzorek pro histologa. Při postižení lymfatických uzlin je nutno provést lymfadenektomii.

U vážnějších pozdě zjištěných inoperabilních metastazujících spinaliomů, následuje imuno, chemo či radioterapie. U chemoterapie se nejlépe osvědčuje metotrexát, cisplatina, doxorubicin, fluorouracil. Alternativní léčbu pak představují interferon α a retinoidy.(10)

7.2.6 Prognóza

Klinické faktory určující prognózu spinaliomu jsou: velikost tumoru, lokalizace, postižení lymfatických uzlin, stadium dle TNM a samozřejmě celkový stav pacienta.

Závažnější prognózu mají zejména spinaliomy vzniklé v radiačních keratózách, na rtech nebo v oblasti genitálu, protože se často šíří do uzlin i vzdálených orgánů. Riziko metastáz je uváděno v rozmezí 1-50 %. Prognóza při metastázách je obecně nejistá. U lymfatických metastáz je 10 ti-leté přežití nižší než 20%. U vzdálených metastázách nižší než 10%. Karcinomy do velikosti 2- 3 cm mají prognózu vyléčení nad 90%.(39) Se zvětšující se velikostí tumoru je prognóza horší, neboť spinaliom má tendenci růst jako „ledovec“, jeho největší část zůstává skryta pod povrchem. K preventivním opatřením po odstranění tumoru patří dispenzarizace. V prvních 2 letech v 3 měsíčních intervalech u pacientů s vysokým rizikem. Poté stačí půlroční intervaly. Můžeme doplnit sonografií lymfatických uzlin.(39)

8 Prevence melanomu

Na melanom by nemusel zemřít teoreticky nikdo, protože je to nádor ve většině případů lokalizovaný na kůži, tedy lehce přístupný k vyšetření a snadno zachytitelný v počínající fázi nádorového růstu. Incidence melanomu na celém světě stoupá, což představuje závažný problém nejen kvůli vysoké mortalitě. Co je příčinou tohoto negativního trendu? Hlavními důvody jsou patrně nedostatečná informovanost laické i zdravotnické veřejnosti, stále ještě mnohými propagované slunění jako symbol zdraví a všeobecně neochota lidí změnit svůj zaběhlý životní styl. Je nanejvýš jasné, že melanom je z velké části preventabilní nádor, jehož vzniku lze předcházet změnou životního stylu, tedy zejména přístupem ke slunění a samoprevenci. Nejvíce by preventivní programy a akce měly být zaměřeny na dospívající a malé děti, neboť v tomto věku se formují vlivy pro pozdější vznik melanomu. Za děti jsou zodpovědní rodiče, proto by měli být dostatečně edukováni v této problematice. Nejvíce ohroženou skupinou pro vznik melanomu jsou pak dospělí středního a vyššího věku, na které by měly být orientovány výchovné programy a aktivity sekundární prevence.

8.1 Primární prevence

Cílem primární prevence je zabránit vzniku nádoru. Budeme-li v této prevenci úspěšní, mělo by se to projevit snížením incidence melanomu. Vše souvisí s osvětou, která šíří informace o škodlivém záření UV, napomáhá vyhledávání rizikových osob a doporučuje preventivní prohlídky. Cílem je tedy snížení incidence melanomu a následně též snížení mortality na tento nádor. Nedostatkem či nevýhodou těchto primárních opatření je mnohaleté plánování dopředu a zhodnocení úspěšnosti je možné až za několik desítek let, nejdříve za 15-20 let. Příčiny vzniku melanomu jsou multifaktoriální, co ale můžeme zásadně ovlivnit je změna chování a naše zvyky v přístupu k opalování a slunění. Víme, že 70-80% všech melanomů vzniká na základě excesivního slunění. Základní podmínkou primární prevence melanomu je dodržování zásad správného opalování všemi obyvateli.(40) Nejdůležitější je informovanost veřejnosti. Primární prevence by se měla skládat z vydávání brožur a letáků, které by měly být distribuovány nejen ve zdravotnických zařízeních, dále vzdělávací programy v rozhlase a v televizi. Informace musí být jasná, stručná a pochopitelná pro všechny skupiny obyvatel a často opakovaná.

Informační materiály by měly obsahovat zásady správného opalování, snadné určení fototypu a upozornění na rizikové skupiny obyvatelstva.

Co se týče zásad správného opalování měli bychom dodržovat následující pravidla:

- Vyhýbat se prudkému slunci mezi 11- 15 hodinou.
- Chránit se při pobytu na slunci vhodným oblečením, dbát na výběr látky, a odpovídající krémy s UVA a UVB faktorem, nezapomenout na pokrývku hlavy a sluneční brýle.
- Při spálení kůže se striktně vyvarovat dalšímu pobytu na slunci a počkat až se kůže zklidní.

Ředitelé škol a školek by měli myslet při sestavování školního rozvrhu na nebezpečí UV záření pro děti a naplánovat hodiny tělocviku a venkovních aktivit na dobu mimo polední slunce, popřípadě provést vhodné zastínění.

Nedílnou součástí primární prevence je i celosvětová ochrana ozónové vrstvy.

Samozřejmostí by měla být informovanost o škodlivosti solárií a to především mezi mladou generací.

Za nejvíce ohrožené skupiny obyvatelstva jsou považováni:

- Malé děti a dospívající
- Lidé se světlou kůží s tendencí ke spálení a tvorbě pih
- Lidé s velkým počtem běžných získaných névů
- Nositelé dysplastických névů.

Samozřejmostí by měla být informovanost o škodlivosti solárií a to především mezi mladou generací.(33)

Na závěr lze tedy shrnout, že primární prevence spočívá v masivní informovanosti ve všech médiích. V televizi, tisku, rádiu, distribuci letáků informujících o výše zmíněné problematice. Výhodou je zapojení známých osobností jako jsou sportovci, herci a zpěváci do této kampaně. Na obyvatelstvo, především na mladou generaci, bude mít informace podaná od známé osobnosti větší vliv než od někoho „neznámého“. Programy by měly být laděny pozitivně, ukázat co bychom měli dělat pro krásnou kůži a hlavně pro své zdraví popřípadě ukázat rychlost stárnutí kůže jako negativní estetický problém. Příliš negativní propagace by mohla vyvolat obavy a strach a způsobit spíše odkládání návštěvy lékaře.

Hodnocení primární prevence je možné pomocí dotazníků, týkajících se způsobu opalování, četnosti spálení, vlastním fototypu a používání opalovacích prostředků.

Dotazníky by měly být distribuovány dvakrát, vždy před zahájením kampaně a po proběhlé edukační akci. Porovnání odpovědí potom naznačí úspěšnost proběhlého programu. V dlouhodobém hodnocení možném přibližně za 10-15 let sledujeme incidenci melanomu. Pokud budeme úspěšní, měla by se incidence snížit.

8.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence spočívá ve sledování pacientů s maligním melanomem s cílem zabránit či včas podchytit progresi a odhalit duplicitu. Cílem je tedy zachytit melanom v počátku jeho růstu a snížit tím mortalitu. Včasné rozpoznání melanomu by nemělo být problémem, protože jak již v roce 1978 napsal Davis: „melanom píše na kůži svým vlastním inkoustem vzkaz, který je pro každého viditelný a čitelný“.(2)

Sekundární prevence by měla zahrnovat výchovu laické populace k rozpoznání počínajícího nádoru. Nejen laická populace musí být v tomto směru vzdělávána, ale též lékaři a všichni zdravotníci by měli být schopni nádor rozpoznat a včas podniknout nezbytná opatření. Melanom může vzbudit pozornost samotného pacienta, který následně aktivně vyhledá lékařskou pomoc, či je objeven praktickým lékařem nebo jiným odborníkem při vyšetření pro zcela jiné obtíže. Podmínkou pro rozpoznání melanomu samotným nemocným je znalost své kůže a podezřelých znamének a aktivní vyhledávání zvětšujících či barvu měnících znamének. Proto je vhodné vydávání letáčků s obrázky počínajícího melanomu. Ženy a mladší jedinci se věnují samovyšetřování kůže aktivně a často, zatímco starší muži nevěnují kůži pozornost téměř žádnou. Z toho vyplývá, že častěji onemocní melanomem starší muži a lidé z nižších socioekonomických skupin, kteří také na samovyšetření moc nedbají. Je nutno tomuto trendu přizpůsobit výchovné programy a zaměřit se hlavně na tyto skupiny. Přes řadu probíhajících výukových programů v zahraničí i v České republice však zůstává schopnost diagnostiky melanomu mezi nedermatology na velmi nízké úrovni. Při sebemenším podezření je nutno pacienta odeslat na specializované pracoviště, kde mu bude poskytnut nejvyšší odborná péče a nejvhodnější léčebný plán. Součástí sekundární prevence jsou skrínigové programy zaměřené buď na celou populaci bez výjimky, nebo na nejrizikovější skupiny obyvatelstva. V současnosti neexistuje jednotné doporučení týkající se ideálního skrínigu pro melanom. Pakliže budeme úspěšní v programech sekundární prevence, sníží se záchyt pokročilých

melanomů, objeví se vyšší záchyt časnějších typů melanomů a sníží se mortalita na melanom.

8.3 Chemoprevence melanomu

Hlavními představiteli jsou vitaminy C, E, D, a β karoten pro jejich fotoprotektivní a antioxidační účinek. Užívání těchto vitaminů je sice prospěšné v rámci dodržení bezpečného dávkování, ale že by tyto látky mohly zabránit vzniku melanomu není pravděpodobné.

B karoten - patří do skupiny karotenoidů. Při opalování nedochází k bolestivému zarudnutí kůže a olupování, rychleji se tvoří přirozený pigment a potřebný vitamin D. Zlatohnědé zbarvení vydrží mnohem déle. Ke zbarvení kůže dochází i v zimním období bez přispění slunce. Beta-karoten je důležitý pro dobré vidění, především za šera, protože podporuje recyklaci očního světločivného barviva, rodopsinu. Ochraňuje proti zánětům, spálení při opalování a riziku vzniku zhoubných novotvarů. Propůjčuje pleti zlatohnědé zbarvení. Je vhodný i do solária. β -karoten se řadí do skupiny scavengerů, tedy zametačů a uklízečů volných kyslíkových radikálů a má ještě další antioxidační vlastnosti. Jeho užívání se ukázalo jako prospěšné u pacientů s erythropoetickou protoporfyrií. Neprokázalo se však, že by karotenoidy běžně fungovaly jako optický filtr, ani jako prevence fotokancerogeneze.(21)

Vitamin E – α -tokoferol, je hlavním antioxidantem buněčných membrán.

Vitamin C – kys. askorbová, působí jako antioxidant.

8.4 Sanskriny

Kůže by měla být při každém pobytu na slunci chráněna opalovacími prostředky s ochrannými faktory, které brání jejímu spálení i poškození DNA kožních buněk tím, že UV záření absorbují nebo odrážejí.

Tyto faktory se označují jako „sanskriny“ (sluneční filtry).(1) Tyto jsou buď na chemické, nebo fyzikální bázi. Z fyzikálních prostředků je typickým příkladem oxid zinku, titanu, kaolin, talek. Jedná se o rozemletý prášek, který je přimíchán do krémové nebo jiné báze a vytváří na kůži jemný ochranný film, jenž ultrafialové záření odráží. Tento ochranný film nám díky své viditelnosti signalizuje, zda je naše kůže stále ještě účinně ošetřena.

Příkladem jsou např. různé tyčinky na rty, které se používají při alpském lyžování. Nutno podotknout, že v dnešní době jsou moderní fyzikální faktory tak jemně dispergovány v základu, že nemusí být vždy viditelné, což je z hlediska detekce účinku nevýhoda, ale z hlediska kosmetického je to komfortní.

Chemické faktory proti UV záření fungují mechanismem pohlcování fotonů ultrafialového záření, jejichž energie se díky chemické reakci přeměňuje na neškodné teplo. Příkladem může být kyselina paraaminobenzoová. Moderní fotoprotektivní prostředky s vysokým ochranným faktorem používají obvykle kombinaci obou typů výše uvedených látek.(1)

Používání prostředků s ochrannými faktory proti UV záření vyžaduje dodržování určité strategie, která zajistí dostatečnou ochranu, jež je deklarována na příslušném balení. V zásadě platí, že prostředek nanášíme na kůži v dostatečném množství alespoň 20 min. před pobytem na slunci a tuto aplikaci podle druhu prostředku a chování na slunci pravidelně během dne opakujeme. Při koupání je nutné nanášet prostředky označené jako water-resistant každých 40 min. a water-proof každých 80 min., ochranný faktor totiž odplavuje pot a některé chemické faktory ztrácejí při přeměně ultrafialových paprsků na teplo své ochranné vlastnosti.

UVB filtr se nazývá sun protection factor (SPF) a je označován číslem, které určuje kolikrát déle může být kůže vystavena UVB záření, než kdyby nebyla vůbec chráněná.

UVA filtry nemají v současnosti číselné označení, hlavním požadavkem je splnění australské normy, to znamená že musí odfiltrovat více než 90 % UVA záření, které na kůži dopadá (2). Tak např. faktor 10 propustí do kůže 1/10 ultrafialového záření a zjednodušeně řečeno prodlouží náš pobyt na slunci 10krát při vzniku stejných škod (např. zčervenání) jako bez použití tohoto faktoru. (19)

Stoupáme-li do hor, s každými 300 metry se zvýší intenzita ultrafialového záření o 4 %, se zvýšením dávky záření musíme počítat také při odrazu od vodní hladiny nebo sněhu.(28) S přibližujícím se rovníkem stoupá dávka UV záření. Všechny tyto výše uvedené parametry spolurozhodují o volbě intenzity ochranného faktoru, dále přihlížíme i k tomu, jaký fototyp daný jedinec má. Děti do 1 roku nevystavujeme ultrafialovému záření vůbec. Vyplývá to ze zkušenosti s dětskou kůží, která je citlivější a snadno se spálí. Navíc v poslední době bylo vědecky prokázáno, že mateřská znaménka přibývají po vystavení se ultrafialovému záření v útlém dětství.(20)

Není dosud prokázáno, že by používání ochranných slunečních krémů mohlo zamezit vzniku melanomu. Na druhou stranu je nutné podotknout, že v těchto studiích nebyly vzaty v úvahu krémy novější, obsahující dokonalejší a vyšší filtry (více jak 15 SPF) a vodě rezistentní filtry. Prokázání pozitivního efektu mezi používáním nových moderních slunečních krémů a snížení incidence maligního melanomu může trvat až několik desetiletí.(47)

9 Evropský den melanomu- Melanoma day

Nápad pořádat osvětovou akci, soustředící se na vyhledávání a osvětu ohledně otázky maligního melanomu, se zrodil v Belgii v roce 1999. Iniciátorem byl belgický lékař Thomas Maselis. Česká republika se do tohoto programu zapojila v roce 2001, pod vedením prof. Hercogové. Cílem této akce je oslovit občany a nabídnout jim bezplatné vyšetření kůže u jakéhokoliv dermatologa, který je do této akce zapojen. Incidence maligního melanomu totiž dramaticky vzrůstá, u nás se od roku 1970 zvýšila téměř pětinašobně a za posledních 80 let téměř patnáctinašobně.

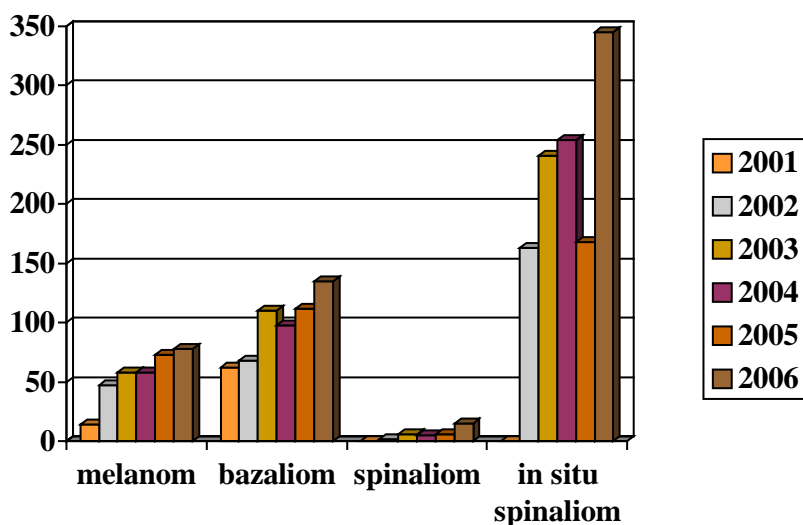
V minulém roce se zúčastnilo přes 220 dermatologů, kteří vyšetřili přes 6000 pacientů. Letos se u nás konal již osmý ročník, tentokrát pod heslem „Vyšetři si znaménko - zachraň si život“ a den byl stanoven na 5.5.2008. Během těchto let se prokázalo nejen u nás, ale i v jiných evropských zemích, že kromě osvětového účelu plní akce i potřebný vyhledávací moment, protože se při ní přijde nejen na nové případy melanomu, ale i jiných kožních nádorových nebo nenádorových afekcí, které vyžadují léčbu. Od prvního ročníku, kdy bylo společně vyšetřeno na 800 osob, vloni počet vzrostl osmkrát, počet ambulancí se zvýšil o 70 a nalezených melanomů bylo dvakrát více. Co se zatím nepodařilo je, že neumíme říci, zda k nám skutečně lidé chodí dříve a co musíme logicky zlepšit je včasější záchyt melanomů, který poznáme jen podle tloušťky nádoru dle Breslowovy klasifikace. Tento den je určen pro každého. Především by měli ale přijít jedinci s velkým počtem pigmentových znamének (> 50), s fototypem I-II, s výskytem melanomu u pokrevních příbuzných, se sníženou obranyschopností a ti, kteří se v dětství na sluníčku opakovaně spálili.

Co příchozího v ordinaci čeká?

Po krátkém odebrání anamnézy dermatolog vyšetří celý povrch kůže. Podle potřeby doplní vyšetření použitím ručního, eventuálně digitálního dermatoskopu. Z anket v rámci Melanoma day vyplývá, že asi polovina dotázaných uvádí, že neví, co má hledat a nikdy o tom ani nepřemýšlela. Právě tato akce by mohla v příštích letech tuto problematiku změnit, vychovávat občany naší země k tomu, že „zdravé opalování neexistuje“ a zabránit tak zbytečným úmrtím.(13) Obsahem Evropského dne melanomu je tedy konkrétně:

- nabídka bezplatného vyšetření pigmentových znamének dermatologem
- distribuce tiskových materiálů s osvětovou tematikou ochrany před sluncem
- zřízení bezplatné telefonní linky, na které spoluobčané získají informace o adresách a ordinační době dermatovenerologů ve svém okolí
- zřízení webových stránek se shodnými údaji
- pořádání tiskových konferencí cílených k prevenci před ultrafialovým zářením
- prezentace problematiky fotoprotekce a melanomu ve veřejných sdělovacích prostředcích
- pořádání doškolovacích akcí pro dermatovenerology (fotobiologické semináře, dermatoskopické kurzy)
- od roku 2003 pořádání mezioborové konference "Pražský den melanomu" spolu s onkology a chirurgy (13)

Počet vyšetřených osob v České republice 2001- 2006 : Evropský den melanomu ČR



Graf 1: počet vyšetřených osob v České republice 2001-2006 : EMD ČR. Zdroj dat (27)

Rok	Počet vyšetřených	Melanom (počet)	Bazaliom	Spinaliom
2001	895	14	62	0
2002	1826	47	68	2
2003	2713	58	110	6
2004	3109	58	98	5
2005	4925	74	112	6
2006	6235	78	135	15

Tab. 8 Výsledky vyšetření osob v průběhu EDM. Zdroj dat(27)

10 Závěr

Zhoubný melanom a nemelanomové nádory kůže představují nejen pro Českou republiku, ale i pro ostatní vyspělé státy, závažný zdravotní i ekonomický problém. Incidence těchto nádorů rapidně stoupá a v dohledné době se nejeví možnost zastavení tohoto nepříznivého jevu. Melanom snáze vznikne u predisponovaných jedinců, avšak často si ho přivodíme sami neuváživým životním stylem či nedostatečnou informovaností o škodlivosti UV záření a dalších faktorů. V populaci stále ještě převládá trend opáleného - tedy zdravého těla. U mladých lidí vzrůstá popularita solárií, kde je podpora opalování ještě intenzivnější. Je proto velmi důležité přesunout celkový zájem na prevenci, a to především prevenci primární. Ta představuje nejdůležitější a nejefektivnější nástroj jak snížit incidenci kožních nádorů. Cílem je poskytnout široké veřejnosti srozumitelné a jasné informace o tomto problému všemi dostupnými informačními prostředky a prosadit mezi veřejností zásady správného opalování a samovyšetření s použitím pravidla ABCD(E).

Sekundární prevence je neméně zásadní, neboť umožní podchytit melanom v počátečním stadiu, zabrání jeho dalšímu růstu a sníží tím mortalitu na melanom.

Evropský den melanomu představuje osvětovou akci, která si pomalu získává popularitu mezi obyvateli, o čemž svědčí každoročně se zvyšující počet zájemců o vyšetření kůže. Melanom je nádor plně vyléčitelný v počínajících fázích nádorového růstu, proto je jeho včasné rozpoznání základní podmínkou úspěšné léčby.

11 Souhrn

V první části diplomové práce jsem se věnovala historii a etiopatogenezi maligního melanomu. Zmínila jsem se zde o účincích UV záření, ztenčující se ozónové vrstvě, s čímž souvisela i problematika UV indexu a minimální erytémové dávky. Dále zde byly uvedeny důsledky opalování a problematika solárií. Krátce jsem nastínila určování kožních fototypů a související riziko vzniku melanomu. V této části jsem též pojednala o vývoji melanocytů a syntéze melaninu, o familiárních a genetických faktorech, podílejících se na vzniku maligního melanomu.

Druhou část práce jsem věnovala klinické diagnóze, léčbě a následné dispenzarizaci pacientů s melanomem.

Třetí část byla zaměřena na nemelanomové zhoubné nádory – tedy bazaliom a spinaliom, jejich klinický a histologický obraz, diagnózu, terapii a prognózu.

V závěrečné části mé diplomové práce byla podrobně probrána prevence kožních nádorů. Uvedla jsem principy primární a sekundární prevence, dále chemoprevenci a význam sanskrinů. Krátce jsem se zde zmínila o Evropském dni melanomu.

12 Summary

In the first part of this diploma thesis I discuss the history and aetiopathogenesis of malignant melanoma. Then I come to the problem of UV radiation, decreases of the ozone layer, which is concerned with UV index and minimal erythema doses. The following chapters are concentrated on the outputs of sunbathing and the problems of the use of solariums. Very briefly I deal with different skin fototypes and their role for the development of malignant melanoma.

Furthermore I come to the development of melanocytes, synthesis of melanin, familiar and genetics factors which are important for malignant melanoma.

The target of the second part is the description of clinical diagnosis, treatment and dispensariation of patients with melanoma.

The third part aims to non-melanoma skin tumours, which are bazal cell carcinoma and squamos cell carcinoma, their clinical, histological characteristics, diagnosis, treatment and prognosis.

In the last part of my diploma thesis I deeply respond the prevention of skin tumours. I try to point out the principles of primary and secondary prevention, chemoprevention and sunscreens.

Last but not least I briefly mention the European Melanoma day.

13 Seznam použité literatury

Monografie:

- (1) Vosmík František, *Dermatovenerologie*, Karolinum Praha 1999, s.279-300, ISBN 80-7184-633-3
- (2) Krajsová Ivana, *Melanom*, Maxdorf Jesenius, 2006, ISBN 80-7345-096-8
- (3) Klener P., *Klinická onkologie*, Avicenum, 1989, s.259-262, ISBN80-7262-151-3
- (4) Otto Braun- Falco, Gerd Plewig, *Dermatológia a venerológia*, prvé slovenské a české vydanie, Osveta, 1995, s.831(kap.26), s.1236-1244(kap. 58.), ISBN 80-8063-080-1
- (5) L.Carlos Junkiera a kol., *Základy histologie*, a LANGE book 1999, s.343-344, ISBN 80-85787-9
- (6) Donald P. Lookingbill, James G. Marks, *Principles of dermatology*, Second edition, Sounders company, 1993,s. 94-98 (kap. 7), s.79-81 (kap. 6), s. 81-84 (kap.6), ISBN 0-7216-4290
- (7) Plewig G., H. C. Korting, *Fortshritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Springer, 1994, ISBN 3-540-58262-2
- (8) Stobo, Hellman, *The Principles and Practise of Medicine*, A LANGE book, 1996, s.977-982, ISBN 0-8385-7963-9

Články v odborných časopisech:

- (9)Pizinger K., Metastázy do kůže, *Česko-slovenská dermatologie*, ročník 83, 2008, No.1, s. 7-8
- (10)Raus M., Retrospektivní analýza souboru pacientů s diagnózou spinocelulárního karcinomu vyšetřených, léčených a sledovaných na kožním oddělení Nemocnice Břeclav v letech 1994 - 2004, *Čes. – slov. Derm.* 82, 2007, No.1, s.16-25
- (11)Vantuchová I., Hodnocení bazocelulárního karcinomu vzhledem k histologickému typu, věku, pohlaví a lokalizaci, *Čes. – slov. Derm.* 82, 2007, No.3, s. 140-145
- (12)Vojáčková a kol., Výskyt druhé primární malignity v souboru nemocných s maligním melanomem sledovaných na FN Bulovka, Retrospektivní analýza, *Čes. – slov. Derm.* 80, 2005, No.3, s. 169-172
- (13)Hercogová Jana, Evropský den melanomu v České republice, *Čes. – slov. Derm.* 80, 2005, No.3, 183-184
- (14)Krajsová I, Význam vyšetření sentinelových uzlin u melanomu, *Čes.- slov. Derm.* 80, 2005, No.3, s. 140-146
- (15)Schmeidelbergerová R., Retrospektivní analýza souboru pacientů s dg. maligního melanomu dispenzarizovaných na oddělení FN Bulovka v letech 1989- 2000, *Čes. – slov. Derm.* 78, 2003, No.3, s.104
- (16)Minariková E. a kol, Klinické využití S- 100 proteinu jako nádorového markeru maligního melanomu, *Čes. - slov. Derm.* 78, 2003, No. 4, s. 156-158

(17)Fikrle K., Digitální dermatoskopie při vyšetření pigmentových projevů kůže, Čes. – slov. Derm. 78, 2003, No.4, s. 173-176

(18)Bowers B. a kol., Bazocelulární karcinom- guideline for the Management of Basal Cell Carcinoma, Čes. - slov. Derm. 81, 2006, No.2, s. 165-179

Články v elektronických časopisech:

(19)Gallagher R. P., Sunscreens in melanoma and skin cancer prevention, *CMAJ*, [online], 2005, 3, 173, [cit.20.10. 2008] Dostupné na WWW:

<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/3/244>

(20)Huncharek M. et al., Use of Topical Sunscreens and the Risk of Malignant Melanoma: A Meta-Analysis of 9067 Patients From 11 Case-Control Studies, *Am J Public Health*. [online], 2002, 92(7), 1173–1177 [cit.20.10. 2008], Dostupné na WWW:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1447210>

(21)Feskanich D., Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women *British Journal of Cancer* [online], 2003, 88, 1381–1387, [cit.20.10. 2008], Dostupné na WWW:

<http://www.nature.com/bjc/journal/v88/n9/full/6600882a.html>

(22)Jason K Rivers, Is there more than one road to melanoma? *The Lancet*, [online], 2004, 728-730, [cit. 5.9. 2008] Dostupné na WWW:

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)15649-3/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)15649-3/fulltext#article_upsell)

(23)Thompson J., Kefford R., Cutaneous melanoma, *The Lancet*, [online], Vol.365, Issue 9460, Pages 687-701, 2005, [cit. 7.10. 2008] Dostupné na WWW:

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)17951-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)17951-3/fulltext)

(24)Chudnovsky Y., Melanoma genetics and the development of rational therapeutics, *J Clin Invest*, [online], 2005, 813-824, [cit. 15.8. 2008] Dostupné na WWW:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1070435>

(25)Dixon S., Waters S., Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial, *British Journal of Cancer*, [online], 2006, 94, 492–498, [cit. 7.10. 2008] Dostupné na WWW:

<http://www.nature.com/bjc/journal/v94/n4/full/6602973a.html>

(26)Eichmüller S., Entwicklung von spezifischen Immuntherapien in der Dermato-Onkologie, *Akt Dermatol*, [online], 2006, 32, 78-85, Uni Heidelberg. [cit. 15.11.2008]
Dostupné na WWW:
<http://www.thieme-connect.de/ejournals/abstract/derma/doi/10.1055/s-2005-921156>

WWW stránky:

- (27)<http://www.melanoma.cz>
- (28)<http://www.melanomy.cz>
- (29)<http://www.chmi.cz/meteo/ozon/Uv-co.html>
- (30)http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/en/index1.html
- (31)http://www.sci.muni.cz/~dobro/ozon_1.htm
- (32)<http://www.meteo.opatnet.cz/view.php?cislocclanku=2005112701>
- (33) <http://www.melanomy.cz/?touch=prevence>
- (34)<http://www.tzb-info.cz/t.py?t=2&i=3426&h=1&th=56>
- (35) <http://www.hautkrebs.de>
- (36) <http://www.dermatology.cz/kozni-nadory/>
- (37)<http://www.CZADV.cz>
- (38)<http://www.linkos.cz/pacienti/melanom.php>
- (39)http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel1_2/Kap_1_2_2.pdf
- (40)http://www.prevencenadoru.cz/mouprev/section_show.jsp?s=926&selIdDoc=48
- (41)http://www.sprechzimmer.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=564/
- (42) <http://www.dradio.de/dlf/sendungen/forschak/637839/>
- (43) <http://www.aerztewoche.at/viewArticleDetails.do?articleId=1944>
- (44) http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel1_2/Kap_1_2_3.pdf
- (45) <http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/tr03.htm>
- (46) <http://www.krebsgesellschaft.de/melanom,16258.html>
- (47) <http://de.wikipedia.org/wiki/Melanom>
- (48) <http://www.svod.cz>