

Príbeh malígneho melanómu

Malígny melanóm patrí aj v súčasnosti k jedným z najobávanejších a najzákernejších nádorov. Môže vzniknúť prakticky v akejkoľvek lokalizácii, či už na koži, slizniciach, vyskytuje sa aj na očnej spojovke, uveálnom trakte oka. Nádor vzniká malígnou transformáciou melanocytov. Ide o bunky, ktoré majú pôvod v neurálnej lište a ktorých primárnou úlohou je produkcia melanínu – pigmentu, ktorý zohráva dôležitú ochrannú funkciu proti pôsobeniu ultrafialového žiarenia na kožu (1).

Prognóza malígneho melanómu veľmi závisí od štádia, v ktorom bola choroba diagnostikovaná. Pri skorých štádiách je jeho chirurgické odstránenie často postačujúce a nie je potrebná žiadna ďalšia liečba. Choroba sa stáva vážnejšia v okamihu, keď nádor rastie invazívne a vznikajú vzdialené metastázy (2). Práve liečba metastázujúceho malígneho melanómu je aj v súčasnosti neľahkou výzvou pre onkológa, predstavovala a predstavuje dôležitú a zaujímavú oblasť výskumu. Hľadanie nových potenciálnych terapeutických cieľov a metód liečby, ktoré by prispeli k zlepšeniu prežívania pacienta, je úlohou pre aktuálny výskum. Malígny melanóm je zákerný nádor z rôznych pohľadov. Problémom môže byť aj lokalizovanie primárneho tumoru, keďže nezriedka tento stráca schopnosť produkcie pigmentu a stáva sa klinicky neviditeľný. Práve diagnostika a liečba amelanotického malígneho melanómu je problematická. Nádor sa totiž často prejaví až vznikom vzdialených metastáz. Problémom v liečbe sú aj neskoré metastázy, ktoré sa môžu nezriedka prejavíť až po dlhých rokoch od diagnostiky a liečby primárneho tumoru.

Malígny melanóm trápil ľudskú spoločnosť od dávnehoveku. Nádory, ktoré majú charakteristický čierny pigment a boli mimoriadne prognosticky nepriaznivé, opísali už Hippokrates a Rufus z Efezu. Jeden z prvých historicky doložených prípadov malígneho melanómu pochádza z predkolumbovskej Ameriky. Archeológovia tu našli lebky Inkov s početnými čiernymi ložiskami v kalve, o ktorých už v súčasnosti vieme, že ide o metastázy malígneho melanómu (3). Skutočný výskum malígneho melanómu, ako aj iných nádorov však prichádza až s objavením sa modernej medicíny. V 17. – 18. storočí opísali Nathaniel Highmore a Théophile Bonet vo svojich medicínskych pozorovaniach čierne tumory v tele (4). Z 18. storočia pochádza presne zdokumentovaný prípad pacienta

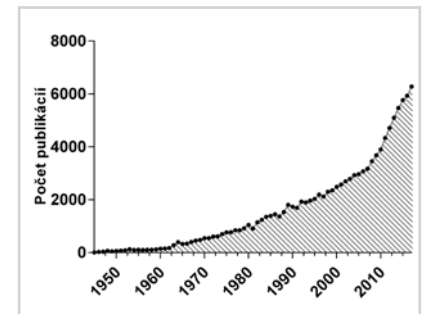
s malígnym melanómom. Anglický chirurg John Hunter opísal prípad 35-ročného muža s tumorom za uhlom sánky, ktorý pôsobil ako zväčšená lymfatická uzlina. Pacient navštívil lekára kvôli tomu, že sa ložisko zväčšovalo, spôsobovalo mu problémy a muselo byť preto odstránené. Operácia bola úspešná, po troch rokoch však tumor recidivoval a musel byť opätovne odstránený. Tento recidivujúci tumor bol vybratý doktorom Hunterom a následne bol vyšetrený. V publikácii z roku 1805 sa opisuje, že tumor bol biely s uniformným vzhľadom, mäkký až špongiovitý, s ložiskami tmavej farby (5). Nádor je aj v súčasnosti exponátom Hunterian Museum v Londýne. Oveľa neskôr, v dvadsiatom storočí, sa pristúpilo k histologizácii tumoru a bola dokázaná prítomnosť metastázy malígneho melanómu (6). Pravdepodobne metastázy malígneho melanómu do pľúc opísal v roku 1819 aj Rene Laennec (7). Z tohto obdobia pochádza aj širšia štúdia Williama Norrisa, všeobecného lekára z Londýna, ktorý systematicky opísal 8 prípadov malígneho melanómu (8). Súčasne udáva, že jediná šanca na liečbu pacienta je skoré odstránenie nádoru, v prípade diseminácie tumoru je prognóza nepriaznivá (3, 9).

S rozvojom nových laboratórnych metód stúpa aj záujem o výskum malígneho melanómu. Kým pred 50 rokmi bolo za rok publikovaných 455 článkov o malígnom melanóme, minulý rok toto číslo stúplo na viac ako 10-násobok a za rok pribudlo 6 285 článkov v databáze Pubmed (obr. 1). Napriek intenzívnemu výskumu a zavádzaniu nových diagnostických a terapeutických postupov incidencia malígneho melanómu neustále rastie. Veľmi vysoké hodnoty dosahuje najmä v dobre rozvinutých krajinách, čo čiastočne môže súvisieť aj s kvalitnou diagnostikou a so zachytením nádorov. **Slovenská republika patrí v rámci Európy medzi krajiny s vyššou incidenciou malígneho melanómu. Tá sa za posledných**

VYPRACOVAL

MUDr. Pavol Janega, PhD.
riaditeľ, **MEDIREX GROUP**
ACADEMY n. o.

30 rokov zdvojnásobila (10). V porovnaní s ostatnými krajinami máme aj vyššiu mortalitu. Slovensko je v súčasnosti v Európe na treťom mieste (obr. 2) za Nórskom a Slovinskom v mortalite na malígny melanóm (10, 11).



Obr. 1: Počet publikácií o malígnom melanóme v databáze Pubmed za jednotlivé roky.



Obr. 2: Mortalita na malígny melanóm v rámci Európy. Slovenská republika je na treťom mieste v mortalite na malígny melanóm v rámci Európy po Nórsku a Slovinsku. Hnedá farba vyznačuje krajiny s mortalitou vyššou ako 5,2/100 000. Žltá farba vyznačuje krajiny s mortalitou vyššou ako 3,8/100 000 (ASR, Európsky vekovo štandardizovaný index). Spracované podľa ECIS (21).

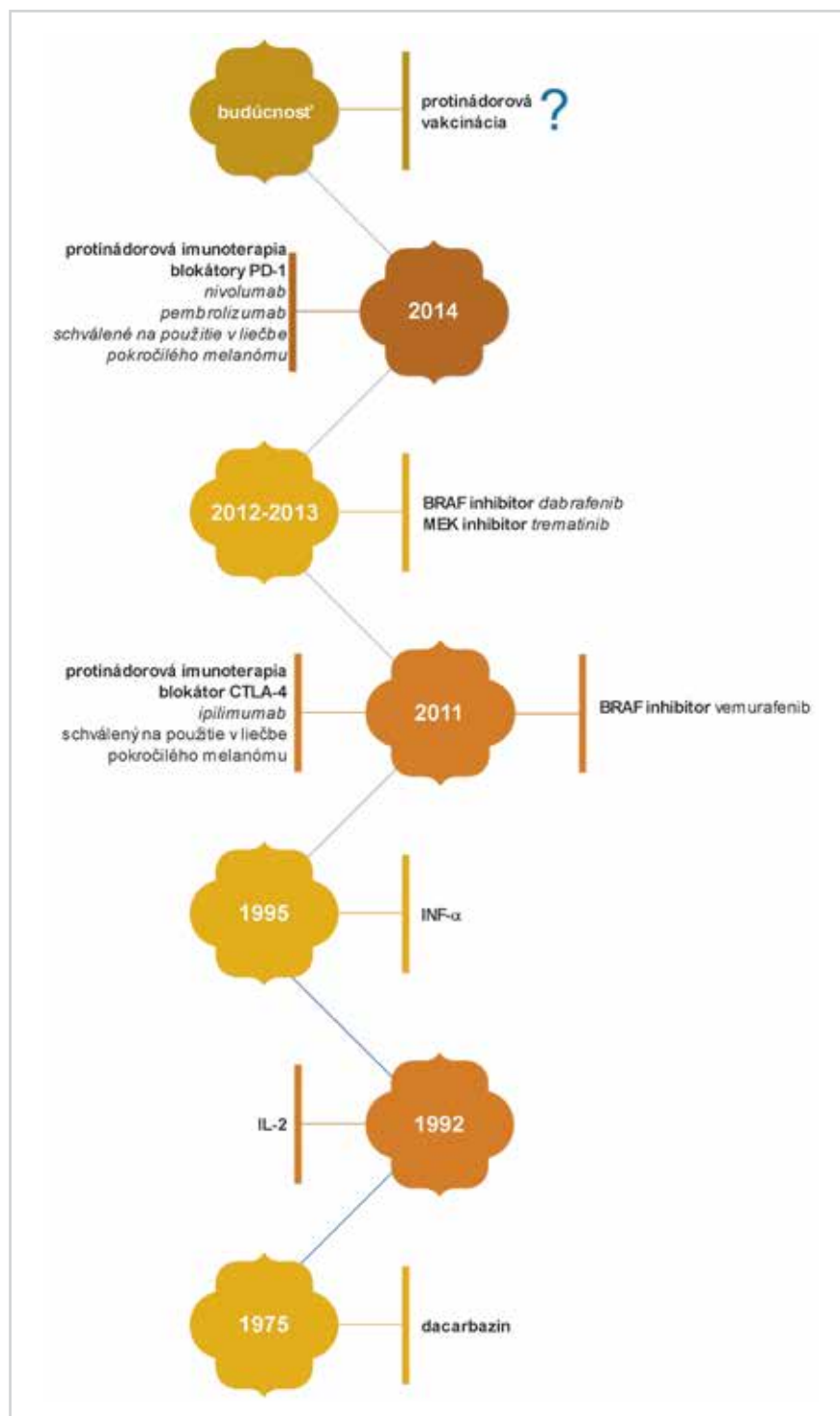
Malígný melanóm patrí k chorobám s multifaktoriálnou etiológiou a so známymi rizikovými faktormi. Jednozračnou predispozíciou je typ pokožky citlivej na slnko. Ľudia, ktorí majú tendenciu k spáleniu pokožky, opáleniu do „červena“, majú jednoznačne zvýšené riziko vzniku malígneho melanómu. Často sa u nich stretávame aj s mnohopočetnými névami a s prítomnosťou dysplastických névov. Predispozičným faktorom sú aj červené vlasy, modré oči a prevládajúci fenotyp kože typu Fitzpatrick I (12). Malígný melanóm patrí k nádorom, pri ktorých poznáme aj niektoré genetické predispozičné znaky (13). Tie však nie sú také závažné, ako napríklad v prípade nádorov čreva. V každom prípade pozitívna rodinná anamnéza melanómu, najmä ak je opakovaná a niekoľkonásobná, zvyšuje riziko vzniku nádoru v ďalších generáciách a u iných členov rodiny. Opísané boli niektoré polymorfie génov vedúce k náchylnosti k vzniku melanómu (vrátane CDKN2A, CDK4, MC1R a ďalších, ešte nedefinovaných zárodočných mutácií) (14). **Na rozvoji malígneho melanómu majú kľúčovú úlohu najmä environmentálne faktory, ako sú pravidelné využívanie solária, opakované spálenie sa na slnku, dlhodobý pobyt v oblastiach s výraznou dávkou slnečného žiarenia, prípadne na miestach so známou poruchou ozónovej vrstvy (napríklad Austrália alebo Nový Zéland).** Nádor je preventabilný, vyhýbanie sa priamemu slnečnému žiareniu či používanie protektívnych prípravkov znižuje riziko jeho vzniku u predisponovaných ľudí. Nie vždy však súvisí s expozíciou slnku. Môže vzniknúť aj nezávisle, napríklad na slizniciach, ktoré slnečnému žiareniu vystavené nie sú.

Z hľadiska prognózy a prežívania pacientov je veľmi dôležité posúdenie vzdialených metastáz, kľúčové je vyšetrenie tzv. sentinelovej uzliny. Ide o uzlinu, ktorá je prvá v rámci lymfatickej drenáže postihnutého miesta. Historicky sa ako najdôležitejší prognostický faktor ukázala byť hĺbka infiltrácie nádorových buniek do podkožia v milimetroch (tzv. Breslowov index), prvýkrát opísaný v roku 1970 (15). Tento aj v súčasnosti, za takmer 50 rokov, predstavuje najdôležitejší faktor pre posúdenie prognózy choroby a je súčasťou všetkých oficiálnych diagnostických a terapeutických schém.

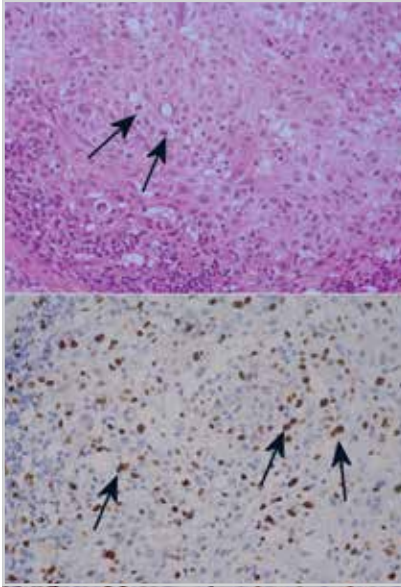
Problém v liečbe predstavuje terapia pokročilého tumoru. Ešte donedávna boli možnosti liečby výrazne limitované. Od roku 1975 máme k dispozícii dacarbazín,

ktorý sa používa dodnes. Neskôr sa pridala terapia IL-2 a INF α (4, 9). Kľúčové však boli objavy na začiatku tohto storočia, ktoré prispeli k identifikácii molekulárnych dráh, ktoré sú zasiahnuté pri vzniku malígneho melanómu.

Asi najznámejší mechanizmus vzniku malígneho melanómu je sprevádzaný aktiváciou mitogén-aktivovanej proteínkinázovej (MAPK) dráhy. Tá zahŕňa aktiváciu proteínov RAS/RAF, ako aj aktiváciu MEK/ERK dráhy. Táto dráha je kľúčová pre rastovú fázu melanómu (16). Viac ako 50 % melanómov má aktivačnú mutáciu génu



Obr. 3: Stručná história kľúčových okamihov v liečbe malígneho melanómu.



Obr. 4: Malígný melanóm histologicky. Malígný melanóm je výrazne heterogénny, charakterizuje ho nálež polymorfných buniek, s mitózami (šípka), ako aj s vysokou proliferačnou aktivitou (Ki67, šípka). Je to sprevádzané početnými mutáciami, ktoré vedú k vzniku nádorových neoantigénov aktivujúcich imunitný systém organizmu.

BRAF, z čoho tvorí asi 80 % mutácia BRAF V600E (resp. V599E) (17). Práve tento objav bol veľmi dôležitý pre modernú liečbu malígneho melanómu a umožnil zavedenie BRAF blokátorov – *vemurafenibu* v roku 2011 a *dabrafenibu* v roku 2012. Tie boli nasledované blokátormi proteínu MEK – *trematinibom* v roku 2012 a *cobimetinibom* v roku 2014 a sú štandardom v liečbe pokročilého melanómu, pri ktorom sa preukázala aktívna mutácia BRAF (2).

V súčasnosti je veľmi intenzívne skúmanou a klinicky overanou metódou protinádorová imunoterapia. Práve malígný melanóm predstavuje nádor s výraznou heterogenitou polymorfných buniek (obr. 4), ktorá je sprevádzaná novotvorbou nádorových antigénov. Tie vyvolávajú aktiváciu imunitného systému, ktorý sa podieľa na protinádorovej odpovedi. Fyziologickou vlastnosťou organizmu je schopnosť regulovať imunitnú odpoveď a inhibovať ju v situáciách nadmernej aktivity. Produkciu proteínov, ktoré sú schopné túto inhibíciu vyvolať, unikajú nádory pozornosti imunitného systému. Tieto poznatky prispeli k zavedeniu inhibítorov kontrolných bodov imunitnej odpovede do terapeutických postupov. V roku 2011 bola

v liečbe pokročilého malígneho melanómu schválená molekula *ipilimumab*, protilátka proti CTLA-4 receptoru, nasledovaná ďalšími liekmi z tejto skupiny – *nivolumabom* a *pembrolizumabom*, inhibítormi molekuly PD1. Perspektívna môže byť aj protinádorová vakcinácia, ktorá bola a v súčasnosti sa klinicky testuje vo viacerých štúdiách (18, 19, 20).

Aj keď malígný melanóm ešte stále predstavuje závažnú onkologickú diagnózu, výskum v posledných rokoch otvoril nové možnosti jeho liečby. Je to nádor, pri

ktorom môžeme takpovediac „v priamom prenose“ sledovať zavádzanie výsledkov výskumu do praxe, liekov prinášajúcich priamy benefit pacientom. Výskum prináša nádej, že v budúcnosti nebude tento nádor predstavovať až taký závažný problém.

Podakovanie

Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií, ITMS 26240120038, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(5).
2. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. Melanoma – NCCN Evidence Blocks. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2018; Version 2.2018 – February 21, 2018: 173.
3. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966; 19(5):607–610.
4. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res* 2012; 22(2):114–122.
5. Home E. Observations on Cancer: Connected with Histories of the Disease. 1805: Bulmer and Company.
6. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl* 1968; 43(4):218–239.
7. Laennec RTH. De l'auscultation médiante. 1819; Paris: J.A.Brosson et J.S.Chaudé.
8. Norris W. Eight cases of melanosis: with pathological and therapeutical remarks on that disease. 1857; London: Longman, Brown, Green, Longmans, and Roberts: 13.
9. Lee C, Collichio F, Ollila D, et al. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol* 2013; 31(2):141–147.
10. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, et al. The European Cancer Observatory: A new data resource. *Eur J Cancer* 2015; 51(9):1131–1143.
11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374–1403.
12. Mihm MC, Jr., Sober AJ. Melanoma before and after Thomas B. Fitzpatrick. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2): xxxii-xxxiii.
13. Janega P, Szemes T, Minarik G. Malígný melanóm – nové aspekty výskumu NewsLab 2017; 8(1):44–47.
14. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Massengill JB, et al. Melanoma candidate genes CDKN2A/p16/INK4A, p14ARF, and CDK4 sequencing in patients with uveal melanoma with relative high-risk for hereditary cancer predisposition. *Melanoma Res* 2011; 21(3):175–179.
15. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172(5):902–908.
16. Junkins-Hopkins JM. Malignant melanoma: molecular cytogenetics and their implications in clinical medicine. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(2):329–332.
17. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892):949–954.
18. Ridolfi L, de Rosa F, Fiammenghi L, et al. Complementary vaccination protocol with dendritic cells pulsed with autologous tumour lysate in patients with resected stage III or IV melanoma: protocol for a phase II randomised trial (ACDC Adjuvant Trial). *BMJ Open* 2018; 8(8): e021701.
19. Chondronasiou D, Eidsen T, Stam AGM, et al. Improved Induction of Anti-Melanoma T Cells by Adenovirus-5/3 Fiber Modification to Target Human DCs. *Vaccines (Basel)* 2018; 6(3).
20. Bol KF, Mensink HW, Aarntzen EH, et al. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5):939–947.
21. ECIS. European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2018, for all countries. 2018 [cited 2018 August, 1]; <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.