

Současný výskyt pěti primárních melanomů u jednoho pacienta

Pařavová V.¹, Drlík L.¹, Slezáková L.¹, Pock L.²

¹Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Šumperk, a. s.
přednosta prim. MUDr. Lubomír Drlík

²Bioptická laboratoř s. r.o., Plzeň
odborná vedoucí lékařka prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.

SOUHRN

Autoři popisují případ muže, u kterého byl diagnostikován nodulární melanom současně se dvěma superficiálními melanomy a dvěma melanomy in situ. Vznik vícečetných primárních melanomů je vzácnou, ale dobře poznanou nemocí s incidencí 1,75–8,5 % ve skupině pacientů s již diagnostikovaným melanomem. Diagnóza maligního melanomu zvyšuje riziko dalšího primárního melanomu. K časnému zachytu následného melanomu je důležité během dalšího sledování pacientů provádět vždy vyšetření celého kožního povrchu.

Klíčová slova: maligní melanom – vícečetný výskyt – mutace CDKN2A

SUMMARY

Coincidence of Five Primary Melanomas in One Patient

The authors describe a case of a man who was simultaneously diagnosed with nodular melanoma, two superficial and two in situ melanomas. Development of multiple primary melanomas is a rare but well recognized disease, with an estimated incidence ranging from 1.75% to 8.5% in melanoma patients. The diagnosis of primary melanoma increases the risk of additional primary melanomas. A total skin examination has therefore to be performed during follow up of melanoma patients for early detection of further malignant melanomas.

Key words: melanoma – multiple occurrence – CDKN2A mutation

Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 4, p. 164–167

ÚVOD

Výskyt vícečetných melanomů, vzniklých synchronně nebo i po mnoha letech od stanovení diagnózy prvního melanomu, u jednoho pacienta není výjimkou. Tuto skutečnost potvrzují zkušenosti autorů a přehled literárních pramenů. U pacienta uvedeného v tomto sdělení bylo v krátké době diagnostikováno pět primárních maligních melanomů. Případy duplicitních nebo mnohočetných melanomů představují na našem pracovišti řádově procenta nově zjištěných melanomů. Nejvyšší počet byl zaznamenán v roce 2013, kdy bylo zjištěno 6 případů duplicitních melanomů při počtu 55 nově diagnostikovaných případů melanomu (10,9 %).

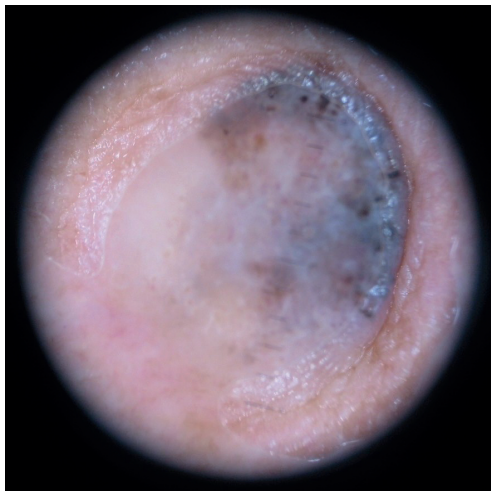
POPIS PŘÍPADU

Pacient (78 let) s negativní rodinnou anamnézou kožních nádorů, celoživotním povoláním topič, se v prosinci

2011 dostavil na vyšetření pro recidivu ekzému na bérkách. Při prohlídce byl zachycen na dorzální straně pravé paže



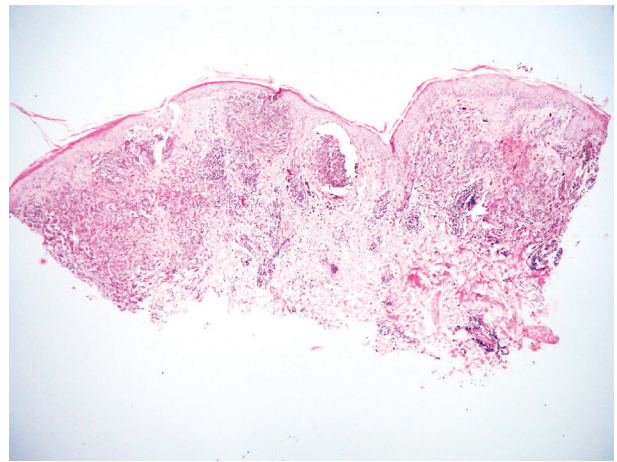
Obr. 1. Klinický nález nodulárního melanomu



Obr. 2. Dermatoskopický náález – asymetricky pigmentovaná léze, na č. 5–11 bílá, na č. 11–12 homogenně hnědá s několika hnědými globulemi, na č. 12–4 bezstrukturní šedomodrá s několika hnědými globulemi

růžovošedý tumor velikosti 1 cm (obr. 1). Dermatoskopický náález byl suspektní pro nodulární melanom, pro hypopigmentaci a částečnou regresi šlo o diagnosticky obtížný projev (obr. 2). Bylo provedeno histologické vyšetření z probatorní excize, které prokázalo v epidermis i korigu četná nepravidelná hnízda melanocytů s hyperchromními pleomorfními jádry a mitózami.

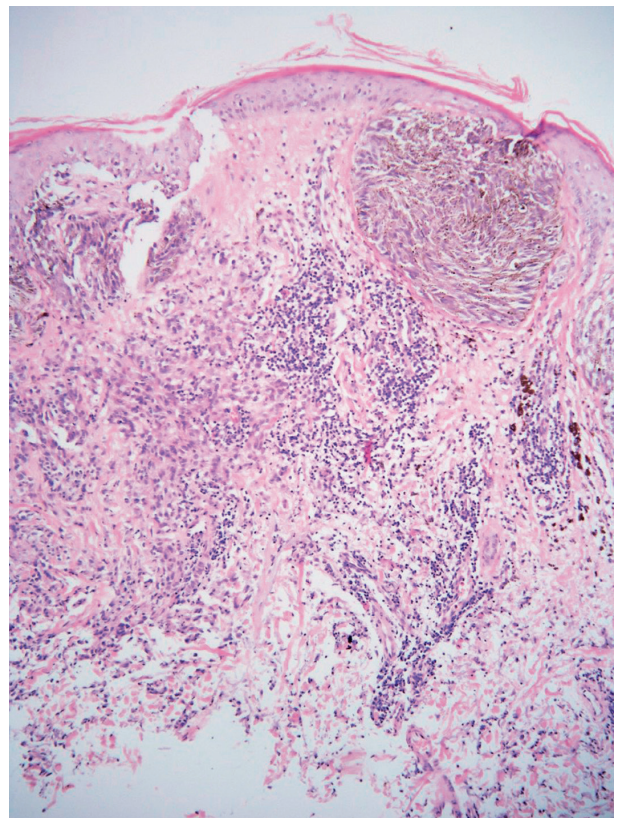
Závěr: Maligní melanom s vertikálním rozměrem 0,91 mm (obr. 3, 4). Klinicky byly nalezeny suspektní zvětšené uzliny v pravé axile, sonograficky jedna oválná hypoechogenní uzlina velikosti 32 x 17 mm bez výraznější vaskularizace. Sérový marker S-100 byl negativní. Na klinice plastické chirurgie byla provedena radikální excize s exenterací pravé axily. Histologicky byl určen nodulární maligní melanom Clark V, Breslow 9 mm se satelity do 3,5 mm, přítomna metastáza maligního melanomu, která téměř kompletně substituovala lymfatickou uzlinu, byl zachován pouze periferní sinus. Onkologická klasifikace byla pT4a, pN3. V lednu a únoru 2012 byla provedena excize dalších čtyř melanomů – na levém rameni melanoma in situ sekundárně vzniklý ve smíšeném či intradermálním melanocytárním névu, paravertebrálně vlevo melanoma in situ, paravertebrálně vpravo SSM Clark II, Breslow 0,53 mm sekundárně vzniklý v intradermálním melanocytárním névu a v levé bederní krajině SSM Clark II, Breslow 0,32 mm sekundárně vzniklý ve smíšeném névu (obr. 5, 6). Dále byly excidovány dva silně dysplastické névy. Klinicky a dermatoskopicky měly všechny popsané superficiální melanomy a melanomy in situ velmi podobný charakter. Další vyšetření vedená onkologu neprokázala vnitřní metastázy, byla zahájena imunoterapie interferonem alfa 5 dnů v týdnu 9 MIU po dobu měsíce, poté 3 x týdně 9 MIU po dobu 6 měsíců (ukončeno pro leukopenii). V srpnu 2012 byl zjištěn adenokarcinom prostaty a provedena transvezikální prostatektomie, posléze také excidován bazaliom levé paranazální oblasti.



Obr. 3. Histologický obraz z probatorní excize

V centru dvě velká hnízda pigmentovaných melanocytů a celkově nesouměrná architektura léze jsou při malém zvětšení znaky svědčící pro možnou malignitu (původní zvětšení 40x).

V dubnu 2013 bylo pro psychosyndrom, zhoršení chůze, řeči a inkontinenci provedeno CT mozku, které prokázalo metastatické ložiskové postižení frontálních laloků s expanzivním chováním. Byla zahájena paliativní radiotherapie, pacient zemřel v červnu 2013. Rodina nespolu-



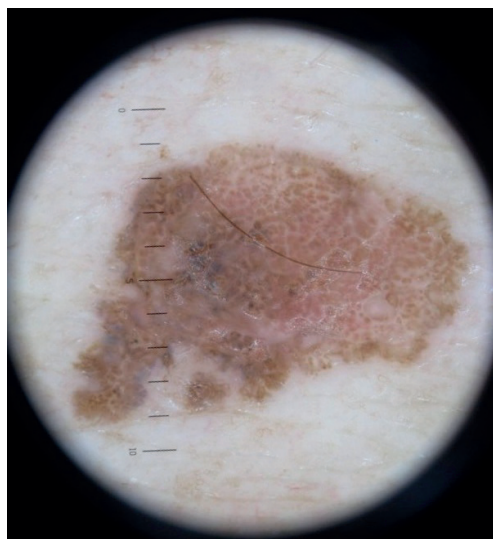
Obr. 4. Detail předchozího obrázku (obr. 3)

Je zaměřený na jedno ze subepidermálních hnízd pigmentovaných vřetenitých melanocytů, v korigu jsou chaoticky uspořádané nepigmentované melanocyty a infiltráty lymfocytů (původní zvětšení 100x).



Obr. 5. Asymetrická pigmentová léze

V dolní polovině hnědá, v horní šedočerná, nepravidelného tvaru – superficiálně se šířící melanom (složka šedočerná) sekundárně vzniklý ve smíšeném melanocytárním névu levé bederní krajiny.



Obr. 6. Dermatoskopický obraz

Nepravidelně konfigurovaný světle hnědý pigmentovaný projev s našedlými okrsky v dolním pólu, bílá homogenní pigmentace typu jizvení, inverzní pigmentová síť, na periferii nepravidelně hnědé globule.

pracovala, nebylo provedeno žádné klinické ani genetické vyšetření u přímých příbuzných.

DISKUSE

Původní popis mnohočetných melanomů pochází z roku 1952. Autoři v tomto sdělení konstatovali, že pacienti s mnohočetnými melanomy mají překvapivě delší přežití [12].

Riziko mnohočetných melanomů v populaci pacientů s melanomem se udává v rozmezí 1–8 % [1, 6, 15]. Pacienti s diagnostikovaným melanomem mají 30krát (ženy

20krát) vyšší riziko vzniku druhého melanomu, než je riziko vzniku melanomu u běžné populace [10, 16]. Až v 50 % bývá druhý melanom nalezen během prvního roku follow-up, průměrný interval je 22,6 měsíců [6, 9, 18]. Pokud se diagnostikuje druhý melanom v řádu několika měsíců od diagnózy prvního melanomu, jde prakticky o synchronní mnohočetné melanomy, které měly být zachyceny již při prvním vyšetření [4, 11]. Pacienti s melanomem by měli být celoživotně sledováni nejen k odhalení viscerálních, uzlinových a kožních metastáz, ale také pro riziko vzniku nových primárních tumorů. Při každé dispenzární kontrole je nutné vyšetření celého kožního povrchu [1, 18]. U pacientů s mnohočetnými melanomy klesá tloušťka následně zjištěných melanomů [3, 15]. To je dáno zvýšenou observací. Prognóza přežití je srovnatelná s pacienty s jedním melanomem [3, 8, 11, 15]. Incidence mnohočetných melanomů roste s pozitivní rodinnou anamnézou a/nebo s dysplastickými névy. Podle literárních pramenů 21 % pacientů s vícečetnými melanomy mělo pozitivní rodinnou anamnézu na melanom (ve srovnání s 12 % pacientů s jedním melanomem). 38 % pacientů s mnohočetnými melanomy mělo dysplastické névy ve srovnání s 18 % pacientů s jedním melanomem. Výskyt tří a více atypických név zvyšuje riziko mnohočetných primárních melanomů až 4krát [19]. Pro pacienty s pozitivní rodinnou anamnézou nebo s dysplastickými névy je riziko duplicitního melanomu 14 až 23,7 % [17]. U pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou vzniká melanom o 10 roků dříve než v běžné populaci [5]. Vznik maligního melanomu je důsledkem vlivů zevního prostředí vyvolávajících somatické mutace a genetických faktorů [7]. Dědičná mutace CDKN2A tumor-supresorického genu, který kóduje protein p16 (INK4a) a cyklin dependentní kinázu 4 (CDK4), zvyšuje náchylnost ke vzniku melanomu, karcinomu pankreatu, ledvin a prsu. Například kumulativní riziko karcinomu pankreatu u pacientů s mutací CDKN2A bylo stanoveno pro věk 75 let 17 % [2, 7, 20]. Mutace lokusu CDKN2A je častější u pacientů s familiárním melanomem (35,5 %) oproti pacientům bez pozitivní rodinné anamnézy (8,2 %) a také častější u pacientů s více než dvěma melanomy (39,1 %) ve srovnání s pacienty jen s dvěma melanomy (10 %) a jedním melanomem (2 %) [14, 18]. Pacienti s mnohočetnými melanomy nebo familiárním výskytem jsou indikováni pro screening této mutace [1, 13, 14, 16]. Měli by být zařazeni do speciálního programu follow-up s celotělovým fotografováním a digitální dermatoskopií [14].

ZÁVĚR

Počty zjištěných dalších melanomů u pacientů v dispenzární péči po operaci melanomu mnohonásobně převyšují incidenci melanomu v populaci. Při follow-up pacientů se zjištěným melanomem je nutné zaměřením mimo detekce možných metastáz původního nádoru také na pečlivé vyšetření kožního povrchu a sliznic, provádění oftalmologických kontrol k vyloučení očního melanomu.

To vše je důležité zejména u pacientů s povrchově se šířícími melanomy, kteří mají delší dobu přežití a tím i větší pravděpodobnost vzniku druhého melanomu během dalšího života. V těchto případech prohlídka kožního povrchu má větší význam nežli vyhledávání uzlinových či viscerálních metastáz. Je také třeba mít na zřeteli vznik jiných nádorů – především karcinomů ledvin a pankreatu. Stejně tak vyplývá vhodnost celoživotní dispenzární péče u pacientů po operacích i jen melanomů in situ. V případech vícečetných melanomů nebo rodinném výskytu melanomu jsou indikovány také odběry na genetické vyšetření – mutaci genu CDKN2A. Je předpokládán prospěch pro tyto osoby z hlediska časného zachytu melanomu, dysplastických névů, bazaliomů, při zjištění genetických mutací i vnitřních nádorů. Na druhé straně je také významná spolupráce s onkology, kteří při kontrolách svých (nedermatologických) pacientů prohlížejí celý kožní povrch a podezřelé případy odesílají dermatologovi. Ve skupině onkologicky nemocných je jednoznačně vyšší počet zjištěných melanomů a jiných kožních nádorů než v běžné populaci – stejně jako vnitřních tumorů u pacientů s melanomy [13, 17, 21]. Lze očekávat, že technologický pokrok spolu s genetickým výzkumem otevře další možnosti léčby i porozumění patogenezi melanomu [7, 8].

LITERATURA

1. BLACKWOOD, M. A., HOLMES, R., SYNNE-STVEDT, M. et al. Multiple primary melanoma revisited. *Cancer*, 2002, 15, 94, 8, p. 2248–2255.
2. BORG, A., SANDBERG, T., NILSSON, K. et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Natl. Cancer Inst.*, 2000, 2, 92, 15, p. 1260–1266.
3. BOWER, M. R., SCOGGINS, C. R., MARTIN, R. C. et al. Second primary melanomas: incidence and outcome. *Am. Surg.*, 2010, 76, 7, p. 675–681.
4. CARLI, P., DeGIORGIO, V., CHIURAGI, A. et al. Multiple synchronous cutaneous melanomas: implications for prevention. *Int. J. Dermatol.*, 2012, 41, 9, p. 583–585.
5. CONRAD, N., LEIS, P., ORENGO, I. et al. Multiple primary melanoma. *Dermatol. Surg.*, 1999, 25, 7, p. 576–581.
6. FERRERES, J. R., MORENO, A., MARCOVAL, J. Multiple primary melanoma. *Act. Dermosif.*, 2009, 100, 5, p. 414–419.
7. HILL, V. K., GARTNER, J. J., SAMUELS, Y. et al. The genetics of melanoma: recent advances. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2013, 14, p. 257–279.
8. HWA, C., PRICE, L. S., BELITSKAYA-LEVY, I. et al. Single versus multiple primary melanomas: old questions and new answers. *Cancer*, 2012, 118, 17, p. 4184–4192.
9. JOHNSON, T. M., HAMILTON, T., LOWE, L. Multiple primary melanomas. *JAAD*, 1998, 39, 3, p. 422–427.
10. LANDTHALER, M., BRAUN-FALCO, O., BERNREITER, F. et al. Multiple primary malignant tumors in patients with malignant melanoma of the skin. *Hautarzt*, 1992, 43, 1, p. 11–13.
11. LAPINS, J., EMTESTAM, L., HEDBLAD, M. A. Synchronous multiple primary melanoma are often missed. Increased attention to the patient's entire skin is required for early diagnosis. *Lakartidningen*, 2013, 110, 8, p. 410–412.
12. PACK, G. T., SCHARNAGEL, I. M., HILLYER, R. A. Multiple primary melanoma. *Cancer*, 1952, 5, 6, p. 1110–1115.
13. POLLIO, A., TOMASI, A., PELLACANI, G. et al. Multiple primary melanomas versus single melanoma of the head and neck: a comparison of genetic, diagnostic, and therapeutic implications. *Melanoma Res.*, 2014, 24, 3, p. 267–272.
14. PUIG, S., MALVEHY, J., BADENAS, C. et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 1, 23, 13, p. 3043–3051.
15. SAVOIA, P., QUAGLINO, P., VERRONE, A. et al. Multiple primary melanomas: analysis of 49 cases. *Melanoma Res.*, 1998, 8, 4, p. 361–366.
16. SCHMID-WENDTNER, M. H., BAUMERT, J. et al. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 145, 6, p. 981–985.
17. SLINGLUFF, C. L. jr., VOLLMER, R. T., SEIGLER, H. F. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery*, 1993, 113, 3, p. 330–339.
18. SOLÍS-ARIAS, M. P., LAMMOGLIA-ORDIALES, L., TOUSSAINT-CARIE, S. et al. Melanoma primario múltiple (MMP) sincrónico: caso clínico y revisión de la literatura. *Gac. Med. Mex.*, 2014, 150, 1, p. 101–105.
19. TITUS-ERNSTOFF, L., PERRY, A. E., SPENCER, S. K. et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch. Dermatol.*, 2006, 142, 4, p. 433–438.
20. VASEN, H. L., GRUIS, N. A., FRANTS, R. R. et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int. J. Cancer*, 2000, 15, 87, 6, p. 809–811.
21. VOJÁČKOVÁ, N., HEJEMANOVÁ, I., SCHMIED-BERGEROVÁ, R., HERCOGOVÁ, J. Výskyt druhé primární malignity v souboru nemocných s maligním melanomem sledovaných na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a FN Na Bulovce. Retrospektivní analýza. *Čes.-slov. Derm.*, 2005, 80, 3, s. 169–172.

Do redakce došlo dne 24. 4. 2015.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Veronika Paťavová
Dermatovenerologické oddělení
Šumperská nemocnice, a.s.
Nerudova 41
787 52 Šumperk
e-mail: veronika.patavova@centrum.cz