

## FIFTH WORLD CONFERENCE ON MELANOMA 28.2.-3.3.2001, BENÁTKY

XXXI Review Meeting W.H.O. Melanoma Group

V. FAIT, V. VAGUNDA

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Místem konání světové konference o melanomu se v letošním roce staly italské Benátky. Samotný program pokrýval prakticky celou problematiku melanomu, jak z pohledu klinického, tak z pohledu základního výzkumu. Konference byla organizována tak, že během dopolední probíhal jednotný program, vyžádané přednášky předních odborníků, odpolední program pak byl rozdělen na jednotlivé sekce, takže bylo možno si zvolit problematiku nejbližší vlastnímu zaměření.

Z pohledu klinika byly v popředí diagnostické techniky, rozsáhlá část prostoru byla věnována problematice sentinelových biopsií, zaslouženou pozornost měla epidemiologie a metody primární a sekundární prevence melanomu. V upravené podobě byl představen návrh nové TNM klasifikace melanomu. Probrána byla pochopitelně i terapie, především v problematických oblastech, zejména imunoterapie.

V oblasti klinické diagnostiky se v současnosti objevují poměrně dobře propracované pokusy, jak zpřesnit klinickou a dermatoskopickou diagnostiku spojením s výpočetní technikou. Počítač tedy může částečně zastoupit zkušenost vyšetřujícího a za pomoci zhodnocení dermatoskopických znaků při srovnání s případy, které jsou uloženy v paměti a určit pravděpodobnou diagnózu. Současně může sloužit i ke skladování záznamů s možností přesného srovnávání vývoje jednotlivých morf. Ač se jistě jedná o do budoucna velmi slibnou techniku, prozatím ji nelze jednomyslně doporučovat. Při primární diagnostice nemůže mít lepší výsledky než zkušený klinik, zajímavé je pro sledování. Bylo konstatováno, že dokud tyto přístroje nebudou mít zásadní výhodu proti lidskému oku (tedy například posuzování i v jiných spektrálních oblastech) nebudou schopny nabídnout jednoznačně lepší výsledky než klinické vyšetření. Nicméně snaha o zakomponování dalších způsobů pozorování již byla zahájena, takže pravděpodobně v dohledné době budou existovat přístroje nových generací. Koncept sentinelové uzliny zásadním způsobem rozšířil uvažování onkologů a nastolil mnohé zásadní otázky ohledně prognostického významu mikrometastáz a terapeutických implikací. U melanomu je technika sentinelové biopsie používána nejdéle. Co se metodiky samotné týče, jako nejlepší je doporučována kombinace radionavigované chirurgie s vitálním barvivem, pochopitelně včetně lymfoscintigrafie před zákrokem. Bylo konstatováno, že metoda je poměrně dobře reprodukovatelná, všechna pracoviště, kde je metoda používána, hlásí téměř shodné výsledky. Tomu odpovídalo i sdělení o výsledcích na našem pracovišti. Stav sentinelové uzliny téměř jednoznačně určuje stav regionálních uzlin, tedy negativní uzlina znamená, že disekce regionální lymfatické oblasti pacientovi nepřinese benefit. Stav sentinelové uzliny je jednoznačně nejsilnějším prognostickým faktorem, nicméně tradiční prognostické faktory, tedy především tloušťka melanomu a ulcerace jsou nadále velmi silnými (a nezávislými!) prognostickými faktory. Tedy u tlustých resp. ulcerovaných melanomů je i při negativním nálezu v sentinelové uzlině prognóza velmi špatná. V současné době bude zahájena studie, která by měla blíže zkoumat osud pacientů s pozitivním nálezem v sentinelové uzlině v závislosti na velikosti a typu postižení sentinelové uzliny.

Melanom je nádorem, u něhož je vyvíjen tlak na primární a sekundární prevenci. Výhodou u tohoto nádoru je to, že hlavní epidemiologický faktor je dobře definován a je preventabilní, další výhodou je to, že sekundární prevence může být poměrně jednoduchá – nádor je ve většině případů přístupný zraku. V této oblasti mají vedoucí postavení pochopitelně oblasti s nejvyšším výskytem melanomu, tedy Austrálie, Nový Zéland a jihozápad USA. Primární prevence probíhá především formou osvěty, jejíž výsledky byly pěkně demonstrovány snímky Australanů, sledujících tenisové utkání na začátku 20. století (všichni oblečení a v klobouku), v polovině 20. století (všichni v plavkách) a na začátku 21. století (opět všichni oblečení, v klobouku a s brýlemi). Přes tyto viditelné úspěchy se však dosud nepodařilo zvrátit rostoucí trend tohoto onemocnění, jistou dobu vládlo přesvědčení, že u mladých Australanů se trend snižuje, bylo ale zjištěno, že se jednalo o zkreslení, způsobené přílivem nebělošské populace. Tato fakta spolu s vysokou finanční náročností celoplošných preventivních akcí a v současnosti stále častěji se objevující pochybnosti o skutečném přínosu screeningových programů vedlo k zahájení rozsáhlé studie v Queenslandu, kde byla vytvářena města s podobnými demografickými, ale i geografickými, znaky a tato byla randomizována. V jedné části probíhají velmi intenzivní osvětové akce spolu s celoplošným screeningem, další část slouží jako kontrola. Po několika letech budou zhodnoceny rozdíly ve výskytu, po dalších letech pak budou hodnoceny i rozdíly v mortalitě.

Byl předložen návrh upravené TNM klasifikace melanomu. Návrh byl vytvořen na základě kritiky dosavadního modelu, s použitím výsledků rozsáhlého souboru pacientů, čímž byl vytvořen model, který je sice o něco složitější, v němž však stádium velmi přesně určuje prognózu. V kategorii T je jednoznačný důraz kladen na tloušťku melanomu, tedy na hodnotu, zatíženou nejmenší subjektivní chybou. Kategorie T1 má hraniční hodnotu 1mm. Z hodnocení byla vypuštěna úroveň invaze dle Clarka (kromě podkategorie u T1), přidáno bylo rozdělení dle přítomnosti nebo nepřítomnosti ulcerace. V kategorii N1 je nejdůležitějším prognostickým faktorem počet metastatických uzlin, tedy bylo vypuštěno hodnocení dle velikosti metastázy a změněno na hodnocení dle počtu. Přidáno bylo rozdělení na metastázy zjištěné sentinelovou biopsií (mikrometastázy) a metastázy jinak detekovatelné (klinicky, sonograficky), do kategorie N byly přidány metastázy intrasitní a satelity, které jsou takto chápány jako metastázy v lymfatické oblasti. Kategorie M1 byla rozdělena do tří skupin podle prognózy, dále byla jako nepříznivý prognostický faktor zohledněna hladina LDH.

Za nejlepší prognostický model pro melanom se považuje model který publikoval W.Clark Jr., rozšířený o prognosticky negativní význam ulcerace.

V oblasti terapie je relativní konsensus ohledně terapie primárního melanomu, která je vždy chirurgická, nejsou ani velké pochybnosti o rozsahu excise. Elektivní disekce v současnosti nejsou doporučovány. Sentinelová biopsie by měla být součástí stagingu minimálně u všech pacientů, u nichž je možný vstup do klinických studií. Při pozitivním nálezu v sentinelové uzlině je indikována disekce příslušné regionální lymfatické oblasti, jsou však pochybnosti o tom, zda je tento postup vždy nezbytný. Incidence dalších uzlinových metastáz při pozitivně sentinelové uzlině je cca 20%. U pacientů s Breslow nad 4,0 mm nebo s uzlinovými metastázami je doporučováno adjuvantní podání vysokodávkovaného interferonu alfa, není však standardem. WHO trial No. 16 ukázal, že inter-

**Kategorie:**

Kategorie T	Tloušťka	Ulcerační
T1	do 1,0 mm	a) bez ulcerace a invaze I a II b) s ulcerací nebo invaze III a IV
T2	1,01-2,0mm	a) bez ulcerace b) s ulcerací
T3	2,01-4,0mm	a) bez ulcerace b) s ulcerací
T4	nad 4,0 mm	a) bez ulcerace b) s ulcerací
Kategorie N	Počet metastatických uzlin	Velikost uzlinových metastáz
N1	1 uzlina	a) mikrometastáza b) makrometastáza
N2	2-3 uzliny	a) mikrometastázy b) makrometastázy
N3	4 nebo více uzlinových metastáz nebo paket nebo intransitní nebo satelitní metastázy s uzlinovými metastázami	c) intransitní metastázy nebo satelity bez uzlinových metastáz
M klasifikace	Místo	Sérová LDH
M1a M1b M1c	Vzdálené kožní, podkožní nebo uzlinové metastázy Plicní metastázy Ostatní viscerální metastázy Jakékoliv vzdálené metastázy	Normální Normální Normální Zvýšená

**Stádia:**

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Jakékoliv T	N3	M0
IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1a-c

feron alfa 2a, v dávce 3 miliony jednotek 3x týdně po dobu 3 roků, nezlepšil u pacientů s uzlinovými metastázami disease-free ani celkové přežití. Při výskytu relapsů, ať již lokoregionálních nebo vzdálených je vždy na prvním místě chirurgická terapie, která i při vzdálených orgánových metastázách při kompletním odstranění významně zlepšuje přežití pacientů. Za relativně standardní proceduru je považována izolovaná perfuze končetin melphalanem při vícečetných lokoregionálních relapsech.

V řadě přednášek byla prezentována oblast biologie, patologie a prognostických faktorů melanomu.

Poruchy mezibuněčných interakcí na úrovni melanocyty-keratinocyty zahrnují patologický status E-cadherinu, desmogleinu, conexinu. Mutace beta catenininu má stimulační efekt pro

růst melanomu, kde se dále uplatňuje N-cadherin, c-met, IL-8. Nejdůležitějším faktorem autokrinní stimulace je basický FGF. V parakrinní stimulaci (melanom-stroma) dominuje VEGF. IGF stimuluje růst cestou MAP kinasy. MCP-1 produkovaný melanomovými bb. stimuluje monocyty k produkci VEGF a IL-8, až při vyšší hladině MCP-1 se začíná uplatňovat protinádorová imunitní reakce. Adhesní molekuly - integriny, fibronectin, tenascin, gangliosidy, ICAM-1, MelCAM/MUC18, CD44, CSPG se účastní v invazi melanomu, prognostický význam je prokazován zejména u beta3 integrinu.

Mutace (onko)genů ras, myb, myc, fos, jun - nalezeny především v liniích, v některých pracích se prokazuje vztah k prognóze melanomu. Proliferace (Ki67, cykliny a jejich regulátory) je významně vyšší ve vertikální růstové fázi melanomu, nezávislý prognostický význam v některých studiích. Ztráta exprese melastatinu znamená horší prognózu. Naopak blokáda signálování cestou EGFR a LDP-341 proteasomový inhibitor zvyšuje apoptózu.

U sentinelových uzlin se multivariální analýzou prokazuje prognostický význam nejen počtu pozitivních uzlin, ale i morfometricky stanovené plochy tumoru. Při nálezu dalších pozitivních uzlin je dále prognosticky významný průměr největšího metastatického fokusu. Molekulární uzlinový staging PCR technikou (tyrozinasa) ukazuje prognostický význam - horší prognosa při pozitivě v podskupině histopatologicky negativních uzlin. Rozšiřuje se c-DNA microarray technika pro genomicky orientovanou diagnostiku s napojením na analytické computerové technologie pro dekódování kombinací dat. Více sympozií bylo věnováno tradičně obtížné histopatologické diferenciální diagnostice lézí jako Spitz névus (Spitzoidní melanom), atypický halo névus, kongenitální névus s proliferativními noduly, desmoplastický, névoidní, subunquální a myxoidní melanom. Při nemožnosti jednoznačného posouzení malignity se doporučuje odebrat a vyšetřit sentinelovou uzlinu. Pracovní skupina patologů při WHO Melanoma Programme, vedoucí prof. M. Mihm, předložila brožurku Histopathologic diagnosis of melanoma. Mezi její další aktivity patří studie prognostické významnosti TIL a studie přesnosti diagnostiky radiální růstové fáze melanomu.