

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2015

LENKA VALTOVÁ

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Ošetřovatelství B5341

Lenka Valtová

Studijní obor: Všeobecná sestra 5341R009

**STÁVAJÍCÍ A NOVÉ TRENDY PŘI ONEMOCNĚNÍ
MALIGNÍM MELANOMEM**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Inka Třešková, Ph.D.

PLZEŇ 2015

POZOR! Místo tohoto listu bude vloženo zadání BP s razítkem. (K vyzvednutí na sekretariátu katedry.) Toto je druhá číslovaná stránka, ale číslo se neuvádí.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 31. 3. 2015

.....

vlastnoruční podpis

Poděkování

Děkuji MUDr. Ince Třeškové, Ph.D. a prof. MUDr. Jindřichu Fínkovi, Ph. D. za odborné vedení práce, poskytování rad a materiálních podkladů.

Děkuji paní Aleně Haváčkové, pracovníci vědecké knihovny v Plzni a Mgr. Janě Hercové, pracovníci národní lékařské knihovny v Praze za zpracování rešerše.

Anotace

Příjmení a jméno: Valtová Lenka

Katedra: Ošetřovatelství

Název práce: Stávající a nové trendy při onemocnění maligním melanomem

Vedoucí práce: MUDr. Inka Třešková, Ph.D.

Počet stran – číslované: 59

Počet stran – nečíslované (tabulky, grafy): 19

Počet příloh: 3

Počet titulů použité literatury: 62

Klíčová slova: maligní melanom, maligní kožní nádor, marker, imunoterapie

Souhrn:

Pro bakalářskou práci jsem si zvolila téma Stávající a nové trendy při onemocnění maligním melanomem. V teoretické části jsem se věnovala zpracování historie, etiologie, epidemiologie, typům onemocnění, zabývala jsem se diagnostikou, která je v dnešní době cílem mnoha výzkumů. Zabývala jsem se i novým trendem, který zahrnuje vyšetřování nádorových markerů a podávání nového léku vemurafenibu, jenž je prozatím v ČR indikován v rámci výzkumu. V praktické části jsem zpracovala kazuistiky dvou respondentů, kde jsem se zaměřila na rizikové faktory způsobující onemocnění, které jsem chtěla porovnat s literaturou. Poukázala jsem na možnou indikaci léku vemurafenibu u jednoho z respondentů. U maligního melanomu je velmi důležitá edukace laické veřejnosti v oblasti prevence a časně diagnostiky tohoto onemocnění, neboť pouze včasné stanovená diagnóza je základním předpokladem úspěšné léčby. Vytvořením edukačního letáku bych chtěla přispět k primární prevenci.

Annotation

Surname and name: Valtová Lenka

Department: Nursing and Midwifery

Title of thesis: The current and new trends in malignant melanoma

Consultant: MUDr. Inka Třešková Ph.D.

Number of pages – numbered: 59

Number of pages – unnumbered (tables, graphs): 19

Number of appendices: 3

Number of literature items used: 62

Keywords: Keywords: malignant melanoma, malignant skin tumor, tumor marker, immunotherapy

Summary:

This is a brief thesis description, without any description and used methods, but with result. For my Bachelor's thesis I chose the topic “The current and new trends in malignant melanoma”. The theoretical part is devoted to history, etiology, epidemiology, types of disease and diagnostics that is the aim of the scientific research currently. In this section I also mentioned the issue of tumor markers and new therapeutic modality (namely Vemurafenib) that is the matter of research currently. The practical part is devoted to case reports of two patients and it is focused on risk factors of the malignant melanoma and these are confronted with literature data. I pointed out the possible treatment with Vemurafenib in one of the patients. The public education in prevention and early diagnosis of malignant melanoma is very important in this disease because only early diagnosis is essential for successful treatment. Creating the educational leaflet I wanted to help in primary prevention of malignant melanoma.

OBSAH

ÚVOD.....	9
1 HISTORIE.....	10
2 PREVENCE MELANOMU.....	11
2.1 Druhy prevence.....	11
2.2 Evropský den melanomu.....	12
2.3 Stan proti melanomu.....	13
3 EPIDEMIOLOGIE.....	14
4 ETIOLOGIE.....	15
5 TYPY MELANOMU.....	17
6 DIAGNÓZA.....	19
7 PROGNÓZA.....	20
8 SENTINELOVÁ UZLINA.....	22
9 TERAPIE.....	23
9.1 Chirurgická léčba.....	23
9.2 Radioterapie.....	23
9.3 Adjuvantní terapie.....	24
9.4 Biologická léčba.....	25
10 METASTATICKÝ MELANOM.....	26
11 NOVÉ TRENDY, TERAPIE.....	27
11.1 Ipilimumab.....	27
11.2 Vemurafenib.....	28
11.2.1 Klinické studie s vemurafenibem.....	29
11.2.2 Aktuální možnosti použití vemurafenibu.....	30
12 MARKERY TUMORU.....	32
13 ZPRACOVÁNÍ PRAKTICKÉ ČÁSTI.....	34

14	KAZUISTIKA RESPONDENTA ČÍSLO 1.....	37
14.1	Anamnéza.....	37
14.2	Faktory podílející se na vzniku maligního melanomu.....	38
14.3	Vývoj a průběh onemocnění, katamnéza.....	39
15	KAZUISTIKA RESPONDENTA ČÍSLO 2.....	45
15.1	ANAMNÉZA.....	45
15.2	Faktory podílející se na vzniku maligního melanomu	46
15.3	Vývoj a průběh onemocnění	47
	DISKUZE	54
	ZÁVĚR.....	59

ÚVOD

Maligní melanom je jedním z nejzhoubnějších kožních nádorů. Na celém světě se neustále incidence tohoto nádoru zvyšuje, v České republice je diagnostikováno o 5 % více případů každý rok (graf 1 - 6). Zásadní pro léčbu melanomu je včasná diagnostika a včasné chirurgické odstranění tumoru. Silná agresivita tohoto maligního onemocnění je způsobena místním invazivním růstem a tendencí k časnému metastazování.

Maligní melanom je vysoce metabolicky aktivní nádor, který produkuje celou řadu enzymů, cytokinů, růstových hormonů a jiných molekul. Pokročilý maligní melanom stále patří k diagnózám s velmi vážnou prognózou a omezenými léčebnými možnostmi. Standardní léčba chemoterapií, případně v kombinaci s interferonem alfa nebo interleukinem-2 významně neprodlužuje přežití nemocných. Intenzivní výzkum umožnil vývoj nových léků z oblasti imunoterapie i cílené léčby. Z moderní imunoterapie zatím nejvýznamnějších výsledků dosáhl ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka), z pole cílené léčby pak vemurafenib (inhibitor aktivované BRAF kinázy). Výsledky aktuálních klinických studií jsou velmi povzbudivé. Stále však není dořešena řada zásadních otázek. V každém případě lze říci, že dochází k významnému pokroku v léčbě tohoto závažného onemocnění. Specifika léčebných odpovědí vyžadují úpravu kritérií pro jejich hodnocení. Nové léky s sebou přinášejí i nové vedlejší účinky.

Teoretická část

1 HISTORIE

Melanom v termínu "černá rakovina" použil již Hippokrates v 5. století (1) (2). Nalezené metastázy byly popsány u mumií Inků starých přes 2400 let. První zmínka v publikované literatuře je z roku 1787 a popisuje nádorovou masu od Johna Huntera. Preparát je uložen v Hunteově muzeu a histologické vyšetření z roku 1968 potvrdilo melanomovou diagnózu.

Určení prvního autora popsání melanomu jako klinické jednotky je neurčité. V úvahu přichází pan Dupuytren, chirurg, jehož teorie spočívá na inoperabilitě, protože nemocnému není pomoci, v druhém případě pan Laenneca, který jako první použil melanom jako název a současně první rozpoznal metastázy v mediastinálních uzlinách a játrech. Současně určil melanom v plicích a uvedl nesouvislost s tuberkulózou, která byla nejčastější příčinou úmrtí té doby.

Pan Samuel Cooper v roce 1840 uvedl, že jedinou účinnou léčbou je odstranění "černé rakoviny", pokud to umožňuje velikost a lokalizace. První případ pacienta s černou pletí byl popsán v roce 1899.

Případů melanomu a nových doporučovaných postupů začalo přibývat na začátku 20. století. Pozdní diagnostika a velmi špatná prognóza se objevovaly ještě počátkem minulého století. Po odstranění melanomu přežívalo 5 let méně než 50 % pacientů.

První zmínky pocházející z Čech jsou z roku 1858, kdy byla popsána melanogenurie u nemocných s melanomem generalizovaným (1).

2 PREVENCE MELANOMU

Podle slov profesora Ackermana by na melanom žádný člověk zemřít nemusel, protože jeho výskyt je kožní, je tedy možné zachytit ho v počínající růstové fázi, to znamená v době plně vyléčitelné. Hlavní příčinou, proč tato situace ještě nenastala, je velmi malá informovanost, nedostatečná péče o své zdraví, neochota přeměny oblíbeného stylu života většiny obyvatelstva (1).

2.1 Druhy prevence

Primární prevencí můžeme incidenci melanomu snížit. Základní podmínkou je dodržování zásad správného opalování všemi obyvateli. Aby tato situace mohla nastat, je velmi žádoucí správná informovanost obyvatelstva. Hlavními nástroji primární prevence je edukace pomocí informačních brožur, vzdělávacích programů, rozhlasu, televize. Informace by měly být krátké, pochopitelné a často opakované.

Sekundární prevencí rozumíme časnou diagnózu melanomu už v počínající fázi onemocnění, jejímž důsledkem je snížení mortality. Brzké rozpoznání maligního melanomu by nemělo být velkým problémem, protože jak již v roce 1978 zaznamenal Davis, melanom píše na kůži svým vlastním inkoustem vzkaz, který je pro každého viditelný a čitelný. Samovyšetřování kůže by mělo být podmínkou rozpoznání každého z nás. Základním předpokladem je včasná a správná péče a odeslání při podezření do névové poradny či na jiné specializované pracoviště, kde diagnóza melanomu bude potvrzena či vyloučena.

Chemoprevence nádoru znamená podávání syntetických či přírodních látek s cílem zamezit vzniku onkologického onemocnění nebo přechodu premaligního ložiska v maligní. V současnosti jsou v chemoprevenci zkoušeny například slatiny pro jejich schopnost ovlivnění ras onkogenů a apoptózy. Slatiny také obnovují a zlepšují endoteliální funkce, snižují stres a zánětlivé změny vyvolané UV ozářením. K pravděpodobné účasti kyslíkových radikálů v patogenezi melanomu se zkouší mnohé látky s antioxidačními účinky. Hlavními představiteli jsou vitamíny a beta karoten pro svůj antioxidační a fotoprotektivní působení (1).

2.2 Evropský den melanomu

Každoroční Evropský den melanomu byl vyhlášen proto, aby upozornil veřejnost na rizika této choroby. Maligní melanom stále zůstává jedním z nejčastějších zhoubných nádorů, jehož incidence se stále zvyšuje zejména u mladých lidí, přičemž nejvyšší nárůst je pozorován u žen ve věku 10–29 let. Přesto je nejsnáze detekovatelným nádorem. V ČR na maligní melanom zemře ročně kolem 300 osob. Za 13 uplynulých ročníků Evropského dne melanomu v ČR bylo již vyšetřeno více než 56 tisíc osob. Cílem dermatologů je odhalit maligní melanom včas, tedy ve stadiu, které má prognózu léčitelnosti právě s opačnou i vyšší úspěšností než u zmiňovaného případu. Včasná diagnostika znamená lepší prognózu a krédem všech dermatologů je, že žádný pacient by neměl na melanom zemřít.

EDM nabízí bezplatnou prohlídku pigmentových znamének analýzou digitálním dermatoskopem. Výsledek je sdělen hned na místě, zároveň jsou poskytnuty odborné rady lékaře a informační letáčky, jak chránit pokožku.

Evropský den melanomu má stejný cíl: je to celoevropská kampaň prevence kožních nádorů, při které se sdělují spoluobčanům informace o předcházení, včasné diagnostice a léčbě kožních nádorů. Tato kampaň byla zahájena v Belgii v roce 1999, od roku 2000 se za podpory Evropské akademie dermatovenerologie připojily další země. Česká republika se účastní Evropského dne melanomu od roku 2001. Za uplynulých 13 let bylo vyšetřeno více než 40.000 spoluobčanů a podezření na nejzhoubnější nádor - maligní melanom bylo v 500 případech, z toho se ve 130 z nich podezření potvrdilo dalším histologickým vyšetřením. Včasným odstraněním tohoto nádoru se tak pravděpodobně podařilo vyléčit nejméně 100 pacientů. Do Evropského dne melanomu se každoročně zapojuje na 100 kožních lékařů z celé České republiky, kteří právě v tento den, shodný v celé Evropě - obvykle první pondělí v květnu, nabízejí vyšetření kožních pigmentových znamének bezplatně ve svých ordinacích. V České republice se na organizaci podílely Česká dermatologická společnost ČLS JEP a Česká akademie dermatovenerologie, faktickým pořadatelem Evropského dne melanomu v ČR je Dermatovenerologická klinika UK 2. LF a Nemocnice Na Bulovce v Praze. Seznam kontaktů na lékaře, kteří se do projektu zapojili, je registrován na www.dermanet.cz nebo na www.melanoma.cz. (57)

(59)

2.3 Stan proti melanomu

Počet nových případů melanomu (incidence) každoročně přibývá a za posledních 40 let se zešestinásobil. Průměrně je v České republice zachyceno 19 nových případů na 100 000 obyvatel, říká MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D. Maximální pozornost se snažíme věnovat dětské populaci, jejíž chování na sluníčku je naprosto klíčové pro vznik kožních nádorů v dospělosti. I proto se letos soustředíme na vyšetřování rodin s dětmi a jejich edukaci. Hlavním cílem projektu je upozornit na rizika spojená se slunečním zářením.

V Praze ve Stanu proti melanomu zdarma vyšetřují v šesti ordinacích lékaři z Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Využívána je ruční i digitální dermatoskopie, která umožňuje archivaci snímků a počítačovou analýzu vyšetřovaného kožního útvaru. Premiéru tu navíc již měl i nejnovější videodermoskop se stonásobným zvětšením, se dvěma monitory a Full-HD rozlišením. Pacientům s nálezem na kůži je zajištěna návaznost na odborné pracoviště, na něž se vyšetřovaná osoba může obrátit. Každý úbytek ozonu znamená zvýšené množství UV záření dopadajícího na zemský povrch. I velmi malé odchylky v množství ozonu se mohou odrazit na lidském zdraví. Např. 10% úbytek ozonu znamená 20% nárůst UV záření na zemském povrchu a 40% nárůst vzniku kožní rakoviny.

Jaké další faktory než pouze letní cestování k moři a luxusní výlety za sluníčkem do Afriky nebo Tichomoří v zimě hrají roli při zvyšování počtu nových případů kožní rakoviny, ptá se prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc, MBA, přednosta Kožní kliniky FNKV a 3. LF UK, a zároveň si odpovídá: Jedním z podstatných faktorů, který dokumentuje více než čtyřicetiletá statistika Solární a ozonové laboratoře Českého hydrometeorologického ústavu v Hradci Králové, je trend ztenčování ozonové vrstvy nad naším územím z cca. 345 Dobsonových jednotek (DU) na konci 60. let minulého století na 320 DU v prvním desetiletí nového tisíciletí, tedy o 7 %.

Akce Stan proti melanomu je součástí celoevropské kampaně dermatologů, která má upozornit na nebezpečí výskytu rakoviny kůže a apelovat na důslednou prevenci. Co by nás mělo přivést do stanu? Světlá kůže, mnoho pih, větší množství mateřských znamének (> 50), kožní nádor v rodině, spálení v dětství, pravidelné dovolené u jižních moří nebo blízko rovníku, nově vzniklé pigmentové znaménko po 35. roku věku, měnící se mateřské znaménko. (58)

3 EPIDEMIOLOGIE

V současné době představuje maligní melanom závažný medicínský problém na celém světě (1). Melanom je nádor, který se vyvíjí z melanocytů, které vznikají z neurální lišty a migrují do epidermis, uvey, mozkových plen a sliznic (3). Melanom postihuje relativně mladou populaci a má tendenci k metastazování v časných stádiích. V posledních desetiletích se výrazně zvýšila incidence maligního melanomu v rozvinutých zemích. Nejvyšší incidence je v oblastech s největší sluneční aktivitou (Austrálie, Nový Zéland, apod.). V České republice představuje melanom šestou nejčastější malignitu u mužů a pátou u žen. Incidence maligního melanomu se za posledních 30 let postupně zvyšuje, naopak mortalita výrazněji nestoupá (4) (5) (6).

4 ETIOLOGIE

Na vzniku maligního melanomu se podílí celá řada faktorů. Svoji roli hrají hlavně genotyp, fenotyp a vlivy zevního prostředí (1).

Vliv slunečního záření

Největším rizikovým faktorem pro vznik maligního melanomu je UV záření. Expozice slunečnímu záření je jediným prokázaným faktorem zevního prostředí, které se významně podílí na vzniku maligního melanomu. Nejhorší je spálení kůže v dětském věku, ale spálení kůže kdykoliv během života může představovat riziko pro vznik maligního melanomu (4) (5). UV záření způsobuje genetické změny v kůži, porušuje kožní imunitní systém, apod. Chronická či mírná expozice UV záření navozuje mechanismy, které chrání před poškozením DNA, naopak intermitentní intenzivní expozice způsobuje genetické změny (6) (7) (8).

Genetické faktory

Dosud nebyl odhalen žádný specifický gen, který by byl přímo zodpovědný za vznik melanomu (1). Jak je známo, melanom se často vyskytuje v určitých rodinách. Nedávné studie identifikovaly několik genotypů, které mohou představovat riziko pro vznik maligního melanomu. Maligní melanom je spíše nahlížen jako genetická choroba (9). Pozitivní rodinná anamnéza dvojnásobně zvyšuje riziko jeho rozvoje. Byly identifikovány dva majoritní geny: CDKN2A a CDK4. Zatím nejvýznamnější mutace u sporadických melanomů postihuje BRAF ze skupiny RAF (4). Řada studií ukazuje na významnou genetickou heterogenitu ve skupině melanomů (7).

Fenotyp

Typickým pacientem s melanomem je běloch se světlou kůží, se špatnou opalovací schopností, se světlými očima a vlasy, často s pihami (5).

Ženské pohlavní hormony

Předchozí těhotenství, užívání hormonální antikoncepce či hormonální substituční léčby nebyly prokázány jako rizikové faktory vzniku maligního melanomu (8).

Socioekonomický status

Maligní melanom se více vyskytuje ve vrstvě obyvatel s vyššími příjmy, což souvisí s trávením volného času na dovolených u moře, a tudíž větší expozicí slunečnímu záření (8).

5 TYPY MELANOMU

Melanom má dvě fáze růstu, radiální a vertikální. Během radiální fáze rostou maligní buňky v radiálním směru v epidermis. S postupujícím časem většina melanomů progreduje do vertikální fáze růstu, ve které maligní buňky invadují dermis a získávají schopnost metastazovat (4).

Lentigo maligna melanoma

LMM vzniká z prekursorové léze lentigo maligna, vyskytuje se hlavně u starších osob a typicky se nachází v slunci exponovaných oblastech. Počáteční fáze růstu je horizontální, ale může progredovat do nodulární fáze se schopností invazivního růstu a metastazování. (1) (10).

Superficiálně se šířící melanom

Jedná se o nejčastější typ maligního melanomu. Je charakterizován nejprve horizontální fází růstu, která vykazuje změny v tvaru, velikosti a barvě. Ve většině případů vzniká na zdravé kůži. Méně často se vyvíjí v prekursorové lézi, jako je například dysplastický névus. Tato radiální fáze růstu, ve které léze zůstává tenká, trvá poměrně dlouhou dobu, ale poté bývá následována vertikální fází růstu, kdy se léze ztlušťuje a stává se nodulární (3) (11).

Nodulární melanom

Jedná se o nejagresivnější formu maligního melanomu, která je charakterizována rychlou progresí a časným metastazováním. Prognóza je často špatná. Chybí zde horizontální fáze růstu, léze je od počátku symetrická, pevná, často uniformně kolorovaná či bez přítomnosti pigmentu. Klinická i dermatoskopická diagnóza je obtížná (1) (11) (12).

Akrolentiginózní melanom

Objevuje se na akrálních částech dlaní a plosek a v subunguální lokalizaci. Při vzniku tohoto typu maligního melanomu není prokázána spojitost s expozicí slunečnímu záření. Je to nejčastější typ melanomu, který je diagnostikován u asijské a černošské populace. Často je diagnostikován pozdě, a to vzhledem k jeho snadné záměně za trofickou ulceraci, hyperkeratózu nebo subunguální hematom, které mohou imitovat jeho vzhled (1) (13).

Desmoplastický melanom

Je to vzácný typ melanomu, který imituje jizevnatou tkáň. Často se prezentuje jako nepigmentovaná papula. Je spojen s vysokým procentem lokálních recidiv. Diagnóza je velmi obtížná (13).

Slizniční melanom

Jedná se o vzácný typ melanomu, který postihuje respirační, gastrointestinální a urogenitální sliznice. Při nálezů těchto lézí musíme vždy vyloučit metastatický původ těchto ložisek (1).

6 DIAGNÓZA

Kožní léze jsou snadno diagnostikovány pouhým pohledem. Toto by mohlo znamenat časné odhalení kožních tumorů, realita je ovšem odlišná. Zatím neexistuje screeningový program pro diagnostiku kožních tumorů. Přesná diagnostika a časné odhalení maligního melanomu zlepšuje 5 letý interval přežití (14) (15).

V roce 1985 byla představena mnemotechnická pomůcka ABCD (později ABCDE) jako analytická metoda k posouzení vývoje melanomu. Tato pomůcka ovšem nedokáže rozlišit některé dysplastické névy od melanomu, ani nedokáže rozpoznat časná vývojová stadia melanomu (4) (14).

- A (asymmetry) – léze s asymetrickým tvarem,
- B (border) – léze s asymetrickými okraji,
- C (color) – léze s tmavou barvou, často různé barvy pigmentace,
- D (diameter) – léze větší než 6mm,
- E (evolving) – vývoj v čase – změna velikosti, okrajů, tvaru, barvy, povrchu, subjektivní pocity.

Při klinickém vyšetření využíváme dermatoskopii či digitální dermatoskopii, fotografii, apod. Dermatoskopie je neinvazivní způsob vyšetřování, který využívá zvětšovací techniku. Tyto metody nejsou diagnostické, ale pouze významně zlepšují diagnostickou přesnost ve srovnání s pouhým vyšetřením pohledem. Přesná diagnóza je potom stanovena na základě histologického vyšetření (11) (16).

7 PROGNÓZA

Porozumění souvislostem mezi prognostickými faktory a biologickým chováním maligního melanomu je hlavním cílem výzkumu v oblasti maligního melanomu (17).

Věk

U starších pacientů se častěji vyskytuje tlustší a ulcerovaný nádor. Řada studií považuje věk za nezávislý prognostický faktor. Pacienti starší 65 let vykazují kratší bezpříznakové období a kratší období celkového přežití (18).

Pohlaví

Některé studie prezentují lepší prognózu u žen než u mužů (18).

Anatomická lokalita

Nádory s axiálním umístěním mají horší prognózu než nádory na končetinách (19).

Tloušťka nádoru dle Breslowa

V roce 1970 patolog Alexander Breslow popisuje hloubku invaze jako prognostický faktor u maligního melanomu (4). Hloubka tumoru je měřena v milimetrech směrem od granulózní vrstvy epidermis k nejhluběji uložené nádorové buňce (18). Se vzrůstající tloušťkou nádoru signifikantně klesá interval přežití (20).

Clarkova klasifikace

Clarkova hodnota popisuje hloubku invaze. Řadu let tato hodnota sloužila jako prognostický faktor a byla zahrnuta v několika stagingových systémech. Dnes se využívá pouze při hodnocení T1b nádorů, a to ve vzácných případech, kdy mitotický index nemůže být popsán (20).

Ulcerace

Ulceraci definoval Balch jako nepřítomnost intaktní epidermis ležící nad významnou částí tumoru. Tento faktor koreluje s tloušťkou tumoru (18). Přítomnost ulcerace znamená nepříznivý prognostický faktor. Pacienti s ulcerovaným melanomem mají nižší interval přežití ve srovnání s pacienty s neulcerovanými nádory rovnocenné tloušťky. (20).

Regrese

Regredující melanom reaguje na imunitní systém těla zmenšováním své velikosti. Tento fakt poukazuje na melanom jako na imunogenní tumor (7). Regrese je považována za negativní prognostický faktor (18).

Mitotický index

Mitotický index je měřen jako počet mitóz na milimetr čtvereční. Vysoký počet mitóz znamená nepříznivý ukazatel dalšího vývoje nádoru (20).

Mikrosatelity

Mikrosatelity jsou malá hnízda nádorových buněk, která se oddělila od hlavní nádorové masy. Mikrosatelity znamenají horší prognózu onemocnění (18).

Tumor infiltruující lymfocyty

Tumor infiltruující lymfocyty (TILs) jsou krevní buňky bílé řady, které opustily cévní řečiště a migrovaly do nádorové masy. U melanomu jsou zodpovědné za smrt nádorových buněk a mohou navodit spontánní regresi nádoru. TILs u melanomu s vertikální fází růstu je silný, ovšem nezávislý prognostický faktor spojený s lepším přežíváním nemocných (21).

Postižení lymfatických uzlin

Stav sentinelové lymfatické uzliny je nejdůležitějším prognostickým faktorem rekurence nádoru a celkového přežití nemocných (11). Melanom se šíří do regionálních lymfatických uzlin u 70 % nemocných (4).

8 SENTINELOVÁ UZLINA

Vyšetření sentinelové lymfatické uzliny je minimálně invazivní stagingová metoda, která se provádí v jedné době s excízi tumoru. Biopsie sentinelové uzliny slouží k identifikaci první postižené uzliny a je prováděna hlavně u pacientů se středním až vysokým rizikem lymfatických metastáz. Dokonce i pacienti s horší prognózou mohou benefitovat z dokončení nodální disekce či systémové adjuvantní terapie (22).

Ačkoliv v problematice sentinelové uzliny existuje celá řada sporů, vyšetření sentinelové uzliny představují metodu přesnou, minimálně invazivní a detekce metastázy v sentinelové uzlině zůstává nejdůležitějším prognostickým faktorem. Je zapotřebí dalším výzkumem zdokonalit systém, který nám pomůže identifikovat nemocné, kteří budou nejvíce benefitovat z biopsie sentinelové (23).

9 TERAPIE

9.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je hlavní zásadou v léčbě primárního melanomu. Časná diagnóza je spolu s časnou chirurgickou léčbou v současné době jedinou kurativní léčbou (24). Volba optimálního resekčního okraje závisí na tloušťce primární melanomové léze. Na základě velkých studií bylo zjištěno, že resekční okraj větší než 3cm neznamena zlepšení ve smyslu lokální recidivy, bezpříznakového období nebo celkového přežití (25). V současné době je resekční okraj 1cm považován za dostatečný u melanomů s Breslow tloušťkou <1 mm, u melanomů >2mm se volí resekční okraj 2-3cm .

Chirurgická léčba je taktéž metodou volby u jednotlivých lokálních metastáz. Většina lokálních recidiv se objevuje v prvních dvou letech od stanovení diagnózy a je spojena s horším intervalem celkového přežití. (26)(27).

Chirurgická léčba je také prováděna u pacientů s jednotlivou vzdálenou metastázou, ale vyléčeno je pouze 5 % z nich (28). Nemocní, u nichž je zvažován chirurgický zákrok pro metastatický melanom, jsou nejprve podrobeni celkovému vyšetření, které zahrnuje celotělové PET/CT (29). Vhodnými kandidáty k chirurgickému výkonu jsou nemocní s jednotlivou metastázou plic, mozku, střeva, míchy či jater (24). Chirurgická léčba může také sloužit jako paliativní léčba u vybrané skupiny nemocných se symptomatickými metastázami (29).

9.2 Radioterapie

Lokálně invazivní melanom přináší riziko lokálního či vzdáleného relapsu. Pro nemocného je velice důležitá regionální kontrola nemoci. U melanomů, které vykazují vysoké riziko lokoregionální či vzdálené recidivy, je velice důležitá adjuvantní léčba (30).

Role radioterapie jako primární či adjuvantní léčby je sporná (31). Melanom je považován za relativně radiorezistentní tumor (29).

Některé studie ukazují na benefit pooperačního ozáření spádové lymfatické oblasti jako prevence lokální recidivy u metastatického postižení lymfatických uzlin po provedené lymfadenektomii (30).

Radioterapie je také využívána jako paliativní léčba, a to nejčastěji u léčby kostních metastáz. Vzhledem k nedostatku relevantních dat se nelze vyjádřit k efektivnosti radioterapie v této indikaci. U nemocných s metastázou mozku můžeme využít klasickou chirurgickou resekci či stereotaktickou radioterapii. Lokální kontrola nemoci byla zlepšena pooperačním ozářením mozku. Medián přežití u nemocných s metastázou mozku je 2 měsíce, při pooperačním ozářením se prodlužuje na 4-6 měsíců (24) (28).

9.3 Adjuvantní terapie

Maligní melanom je jednou z nejvíce odolných malignit vůči adjuvantní léčbě. Časná diagnóza a chirurgické odstranění je v dnešní době jedinou kurativní intervencí (32). Melanom je imunogenní nádor a terapeutického efektu může být dosaženo zvolenou imunoterapií (7). Interferon alfa je hlavním lékem adjuvantní terapie a je v Evropě indikován u stadia II a III v různých schématech. V České republice se využívá 12měsíční schéma standardně dávkovaného Interferonu alfa při léčbě vysoce rizikových nemocných (33)(34).

9.4 Biologická léčba

Vývoj nových léků umožnil klinický výzkum procesů kancerogeneze na genové a molekulární úrovni, které dnes známe pod pojmem cílená (biologická) léčba. Dnes se do této oblasti řadí především tzv. malé molekuly (nejčastěji tyrozinkinázové inhibitory), i když pod tímto pojmem je často prezentována i léčba založená na protilátkách, které patří spíše do oblasti imunoterapie. Obecným principem cílené léčby je zásah do konkrétní patologicky aktivované signální dráhy, která je příčinou maligního chování takto postižené buňky (35).

10 METASTATICKÝ MELANOM

Melanom je dobře léčitelný ve svých časných stádiích, ovšem mortalita nemocných s pokročilým onemocněním zůstává vysoká vzhledem k absenci efektivní terapie. Důležité je uvědomění si imunogenicity nádorových buněk maligního melanomu. Byla pozorována i kompletní spontánní remise u nemocných s melanomem. Interakce imunitního systému a tumoru ukazuje slibný směr možné intervence (36).

Chemoterapie

Hlavní význam chemoterapie je paliativní. Cílem je prodloužení života bez zhoršení jeho kvality.

Dakarbazin je jediná cytotoxická látka, která byla schválena pro léčbu metastatického melanomu, a to i přes její nevelkou účinnost. Kombinace různých cytotoxických látek může vést k lepším výsledkům než monoterapie dakarbazinem, ale ani tak není docíleno významného zvýšení intervalu přežití (25) (37).

Imunoterapie

V posledních letech byla vedena celá řada studií zaměřených na imunoterapii u maligního melanomu (38).

Nespecifická stimulace protinádorové imunitní odpovědi - IFN- α , Interleukin 2.

IFN- α , jak bylo výše diskutováno, prodlužuje bezpříznakový interval, ale studie neprokázaly signifikantní vliv na interval celkového přežití (39). IL-2 je potentním imunitním modulátorem, který stimuluje aktivaci a proliferaci T-lymfocytů (25) (39).

11 NOVÉ TRENDY, TERAPIE

V systémové léčbě metastatického maligního melanomu zažíváme nevídaný rozvoj. Kromě využití nových molekul v rámci cílené protinádorové léčby je zaznamenán obrovský boom zejména v možnostech ovlivnění mechanismů protinádorové imunity. V roce 2011 FDA schválila užívání ipilimumabu jako léčebné modality u maligního melanomu (40). Maligní melanom se tak stává modelovou diagnózou pro řadu dalších onemocnění. Vývoj vakcíny, která by měla signifikantní klinický benefit, nebyl zatím u melanomu úspěšný (41).

11.1 Ipilimumab

CTLA-4 je povrchový receptor T buněk, který funguje jako kontrolní bod k regulaci imunitního systému. Blokáda CTLA-4 uvolňuje inhibici imunitního systému a umožňuje rozpoznat nádorové buňky jako buňky cizí. Ipilimumab je IgG1 monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptoru. Ipilimumab je první látkou vůbec, která vykazuje zlepšení intervalu celkového přežití u pacientů s maligním melanomem (38). Léčba anti-CTLA-4 je často spojena s řadou nežádoucích účinků, nejčastěji postihujících kůži (vyrážka, vitiligo, pruritus) a gastrointestinální trakt (colitis, průjem) (39). Některé studie naznačují, že kombinace chemoterapie a léčby anti-CTLA4 je efektivní u nemocných s pokročilým onemocněním (37).

Z uvedených klinických studií s ipilimumabem vyplývá několik skutečností. Četnost léčebných odpovědí u ipilimumabu v monoterapii nebo kombinaci se pohybuje do cca 15 %, stabilizace onemocnění dalších cca 20 %. Efekt léčby v obou případech na rozdíl od chemoterapie bývá často dlouhodobý a promítá se významně do prodloužení celkového přežití. Nástup účinku léčby nebývá rychlý jako u chemoterapie, aktivace imunitního systému může trvat řádově týdny až měsíce, o čemž svědčí dalších cca 10 % odpovědí i po 12. týdnu od započetí léčby. Na rozdíl od pacientů léčených chemoterapií byly v rámci přešetření pozorovány nové léze, které při dalších kontrolách regredovaly. Tato skutečnost byla impulzem pro vytvoření nových kritérií k hodnocení léčebné odpovědi – irRC (immune-related Response Criteria), která již připouští možnost nových lézí, aniž by šlo o progresi onemocnění. Zásadní je podle irRC celková měřitelná nádorová masa včetně nových lézí a její změny ve srovnání se vstupní hodnotou (42). Novou realitou, se kterou musíme počítat, je i změna charakteru nežádoucích účinků a jejich léčba. Je nutné

respektovat vydaná doporučení, abychom pacienta zbytečně nevystavili riziku úmrtí např. na střevní perforaci jako důsledek těžké autoimunitní kolitidy.

Délka trvání léčebné odpovědi byla ale u ipilimumabu signifikantně delší. U některých pacientů s parciální remisí docházelo k další regresi onemocnění i po 6 měsících od započetí léčby. Podobně jako v předchozích studiích bylo s časovým odstupem také pozorováno zmenšování nových lézí. V rameni ipilimumab + dakarbazin bylo zaznamenáno celkem 56,3 % nežádoucích účinků stupně 3 a 4, což bylo významně více než u samotného dakarbazinu – 27,5 % ($p < 0,001$). Nejčastějším imunitně podmíněným nežádoucím účinkem stupně 3 a 4 byla v rameni s ipilimumabem překvapivě hepatitida (31,6 % vs. 2,4 % u dakarbazinu). Příčinou byla pravděpodobně potenciace této toxicity dakarbazinem. Enterokolitida stupně 3 a 4 se vyskytla jen u 4,9 % pacientů léčených ipilimumabem, zatímco 0 % v případě samotného dakarbazinu. Při léčbě glukokortikoidy, případně mykofenolátem, při hepatitidě vedlejší účinky zdárně ustoupily. Na rozdíl od předchozí studie nedošlo k žádnému úmrtí (43). Obr. 1, 2, 3, 4.

11.2 Vemurafenib

Identifikace $BRAF^{V600}$ mutace, která je přítomna asi u poloviny diagnostikovaných melanomů, je klíčem k optimalizaci terapie a dosažení lepších výsledků. Významným inhibítorem BRAF kinázy je vemurafenib. U pacientů s metastatickým melanomem a pozitivní $BRAF^{V600}$ mutací vemurafenib přináší významné zlepšení míry odpovědi, prodlužuje bezpříznakový interval i interval celkového přežití (44). Obr. 5, 6.

Vemurafenib není jen selektivní inhibitor mutované B-raf, ale inhibuje i řadu jiných (45). Mutovaná forma B-raf se nachází přibližně u 40–60 % maligních melanomů, dále u některých typů karcinomů štítné žlázy (46). Porucha cesty je nesmírně důležitá v patogenezi nádorové invazivity, angiogeneze a metastazování. Výše zmíněná mutace V600E způsobuje konstituční aktivaci B-raf s následnou zvýšenou expresí genů v buněčném jádře, jejichž produkty pak účinně zasahují do procesu kancerogeneze. Je třeba si uvědomit, že mutace této signální dráhy jsou nesmírně složité a komplexní. Navíc je tato signální dráha „propojena“ s dalšími signálními cestami.

Vemurafenib je schopen vysoce specificky inhibovat mutovanou B-raf, což ho odlišuje od jiných inhibitorů B-raf. Léčba tímto kinázovým inhibítorem má však, kromě nežádoucích účinků, jež jsou typické pro kinázové inhibitory, některá další úskalí. Prvním

je vznik keratoakantomů a spinocelulárních karcinomů kůže, jejichž výskyt se dle různých studií pohybuje od 12–31 %. Objevují se nejvíce během prvních 8 týdnů léčby (47) (48) (49). Dalším úskalím je vznik rezistence na tento preparát u maligního melanomu původně citlivého na vemurafenib. Zatímco u spinocelulárního karcinomu a kožních lézí je patogeneze známa částečně, o etiologii vzniku rezistence existuje řada otázek. Pro vznik kožního karcinomu je zřejmě nutná mutace RAS-kinázy. Pokud je totiž tato kináza konstitučně mutací aktivována, dochází po podání vemurafenibu sice k inhibici B-raf, ale zároveň dochází ke stimulaci membránové části této kinázy s následnou dimerizací jiných příbuzných molekul B-raf a C-raf, které jsou aktivovány mutovanou molekulou RAS (50). Poté dochází ke zvýšené aktivaci a vzniku kožních lézí. (50) (51).

11.2.1 Klinické studie s vemurafenibem

Jednou z prvních studií, ve které se podával vemurafenib pacientům s maligním melanomem, byla multicentrická studie 1. fáze, která měla dvě části. V první části byla zkoumána tolerance léčby pacientem na zvyšující se dávky vemurafenibu. Do této části studie byli zařazeni pacienti především s maligním melanomem – 89 % (49 z 55 pacientů), pacienti s jinými malignitami byli ve výrazné menšině, všichni pacienti kromě pěti měli mutaci B-raf (V600E). Maximálně tolerovaná dávka z této fáze byla stanovena na 960 mg 2x denně. Toto dávkování se pak použilo ve druhé části studie (celkem 32 pacientů, všichni s mutací B-raf V600E), přičemž zde již byla zkoumána míra odpovědi nádoru na léčbu (response rate, RR). U 24 pacientů bylo dosaženo parciální remise nádoru, dva pacienti se dostali do kompletní remise (hodnoceno dle RECIST kritérií), tedy RR byl 81 %. V současné době máme výsledky dvou až tříletého sledování pacientů (follow-up), medián celkového přežití pacientů je 14,5 měsíce, negativními prognostickými faktory jsou zvýšená hodnota LDH a „bulky“ metastatické postižení (bulky – onemocnění s velkým rozsahem). I při dávce 960 mg 2x denně se vyskytla řada nežádoucích účinků léčby, některé si vynutily redukcí dávek vemurafenibu. Toxicita 2. a 3. stupně hodnocená dle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 3. verze) byla zaznamenána především u artralgií, vyrážky, fotosenzitivity, únavy, palmo-plantárních dysestézií a spinocelulárních karcinomů kůže. Karcinomy kůže byly zaznamenány u 31 % pacientů, všechny léze byly resekovány a nevedly k přerušení léčby (49).

Druhou větší studií zkoumající bezpečnost a účinnost vemurafenibu u pacientů s diseminovaným maligním melanomem byla studie 2. fáze – BRIM II. Primárním cílem

této studie, jejíž follow-up stále probíhá, je nejlepší celková míra odpovědi nádoru na léčbu (Best Overall Response Rate – BORR), sekundární cíle jsou bezpečnost, trvání léčebné odpovědi, období bez příznaků progresu onemocnění (Progression Free Survival – PFS) a celkové přežití (Overall Survival – OS). Do studie bylo zařazeno celkem 132 pacientů s předléčeným, diseminovaným maligním melanomem. Všichni měli mutaci B-raf V600E a neměli mozkové metastázy. Medián OS je v této studii 15,6 měsíce, BORR 52,3 % a OS v šesti měsících 77 %. Výskyt kožního spinocelulárního karcinomu byl zaznamenán ve 26 %. Nejvíce nežádoucích účinků bylo stupně 1 a 2, jednalo se o artralgie, vyrážku, fotosenzitivitu, únavu a alopecii, naprostá většina z nich byla reverzibilní po snížení či dočasném přerušení dávky (46) (48). Třetí studií je BRIM-III, což je multicentrická, randomizovaná studie 3. fáze, porovnávající léčbu vemurafenibem versus dakarbazinem („zlatý standard“ léčby diseminovaného maligního melanomu) u nepředlčených pacientů s metastatickým či lokálně pokročilým maligním melanomem s mutací B-raf V600E. I u této studie follow-up stále probíhá, celkem bylo zařazeno 657 pacientů, obě ramena studie jsou vyvážená, první pacienti vstoupili do studie na začátku roku 2010. Do této studie mohli být zařazeni pacienti s mozkovými metastázami, pokud tato ložiska byla léčena (radioterapií či chirurgicky) více než tři měsíce před zahájením studie, pokud nedošlo k jejich progresi a nebyla nutnost podávání kontinuálních kortikoidů. Response rate byl v rameni s vemurafenibem 48 %, v rameni s dakarbazinem 5 %. K dispozici jsou zatím interim analýzy, OS v šesti měsících je 84 % (rameno s vemurafenibem), resp. 64 % (rameno s dakarbazinem). Vemurafenib je spojen s relativním snížením rizika úmrtí v 63 % a v 74 % jak se snížením rizika úmrtí, tak s progresí onemocnění ve srovnání s dakarbazinem. Opět došlo k výskytu nežádoucích účinků uvedených výše (BRIM-II), 38 % pacientů vyžadovalo změnu dávek vemurafenibu. Výskyt kožního spinocelulárního karcinomu byl zaznamenán u 12 % pacientů. Všechny tyto léze se vyřešily jednoduchou excizí bez nutnosti modifikovat dávky vemurafenibu (47).

11.2.2 Aktuální možnosti použití vemurafenibu

Na základě těchto výsledků se vemurafenib může podávat v České republice v rámci programu „expanded access study“ (RO5185426, sponzoruje firma Hoffman-La Roche). Jedním z center, kde se tento preparát podává, je i Masarykův onkologický ústav v Brně (obr. 7, 8). Do studie jsou indikováni pacienti s metastatickým maligním melanomem, mutací B-raf V600E, linie léčby zatím není rozhodující. Mozkové metastázy

nejsou kontraindikací k léčbě, ale musí být asymptomatické, radioterapeuticky či neurochirurgicky ošetřené, bez známek progresu a nutnosti podání kontinuálních kortikoidů. Dále nyní ve světě probíhají studie kombinující vemurafenib s ipilimumabem, vemurafenib s různými cytostatiky či jinými kinázovými inhibitory (48).

12 MARKERY TUMORU

Nádorový marker je látka, molekula či proces, který je v nádorových podmínkách změněn kvalitativně či kvantitativně. Tato změna je poté detekovatelná pomocí chemické analýzy ve vzorku tkáně, krve, slin, moči, apod. jako identifikace přítomnosti nádorového procesu v těle. Nádorový marker je využíván ke zhodnocení prognózy či k monitoraci odpovědi organismu na zvolenou terapii. Nádorový marker je produkován samotným nádorem nebo okolní tkání jako odpověď na nádorové bujení (52) (53). Nádorové markery představují nový přístup ve sledování onkologicky nemocných a pomáhají v optimalizaci a monitoraci léčby. Zkouší se využívat jako nástroje k diferenciaci mezi benigním a maligním onemocněním, k určení stadia onemocnění a k časné detekci recidivy nádoru. Užití nádorových markerů v praxi závisí na typu nádoru a hlavně na stadiu onemocnění. Nádorové markery mohou být klasifikovány dle různých schémat, přičemž nejčastější je klasifikace založená na kombinaci jejich biochemických vlastností, tkáňového původu a funkci. Na základě biochemické klasifikace rozlišujeme tyto nádorové markery:

Onkofetální proteiny

Typickým představitelem této skupiny je karcinoembryonální antigen (CEA) a alfa - fetoprotein (AFP).

Tumor-asociované antigeny

Do této skupiny patří např. CA 15-3, CA 125, CA 19-9 a prostatický specifický antigen (PSA).

Enzymy

Do této skupiny patří např. prostatická kyselá fosfatáza, alkalická fosfatáza, neuron specifická enoláza, laktát dehydrogenáza či thymidin kináza.

Hormony

Do této skupiny spadají hormony produkované maligními endokrinními tumory, jako jsou parathyroidní hormon, insulin, prolaktin, katecholaminy, apod., ale i hormony s ektopickou produkcí jako jsou kalcitonin či parathyroidní hormon u karcinomu prsu atd. Ze všech hormonů je v této souvislosti nejvíce použitelný lidský choriový gonadotropin (β HCG). Apod.

Zatím neexistuje ideální nádorový marker, který by byl nositelem všech těchto charakteristik (47). Stanovení nádorových markerů může být nápomocné v celé řadě procesů: časná detekce tumoru, diferenciaci mezi benigním a maligním procesem, určení rozsahu nemoci, monitorace terapie, predikce či detekce recidivy onemocnění. Velice omezeně jsou nádorové markery využívány ve screeningu (prostatický specifický antigen), jelikož neexistuje marker s adekvátní senzitivitou a specificitou potřebnou k tomuto účelu. Některé nádorové markery jsou vhodnější pro sledování onemocnění, jiné pro detekci rekurence choroby (54).

Praktická část

13 ZPRACOVÁNÍ PRAKTICKÉ ČÁSTI

Formulace problému

Maligní melanom je jedním z nejzhubnějších kožních nádorů. Na celém světě se neustále incidence tohoto nádoru zvyšuje. V poslední době došlo k výraznému rozvoji diagnostiky a léčby. Právě včasná diagnostika a včasné chirurgické odstranění tumoru jsou zásadní pro dobrou prognózu nemocného. Silná agresivita tohoto maligního onemocnění je způsobena místním invazivním růstem a tendencí k časnému metastazování. Maligní melanom je celosvětovým závažným medicínským problémem, postihuje stále nižší věkové hranice, proto je třeba o této chorobě informovat laickou i odbornou veřejnost. Svoji práci jsem proto zaměřila na tuto stále aktuálnější problematiku. Jaké jsou stávající a nové poznatky u tohoto onemocnění?

Cíl výzkumu

Analyzovat rozdílnost stávající a nové léčby respondentů při onemocnění maligním melanomem.

Dílčí cíle

- 1) Zjistit kritéria pro zahájení léčby novým způsobem,
- 2) Zjistit možné predispoziční faktory, které vedly ke vzniku onemocnění u respondentů,
- 3) Vypracovat edukační leták s ohledem na získané informace.

Operacionalizace pojmů

Maligní melanom – je nejzhubnější nádorové onemocnění kůže, vzniká nekontrolovaným množением pigmentových kožních buněk – melanocytů.

Metastáza – oddělené nádorové buňky z mateřského ložiska, vytvářející se na jiném druhotném místě.

Markery – skupina látek, které mohou být vylučovány nádorovými buňkami. Jejich hladina v krvi může být obrazem odpovědi nádoru na léčbu nebo naopak časným

příznakem zhoršení onemocnění. Schopnost produkce markeru je u každého nádoru jiná, negativní výsledek vyšetření proto neznamená, že není přítomen nádor.

Imunoterapie – léčebné postupy podporující nebo využívající obranné mechanismy imunity k působení proti nádoru.

Výzkumné otázky

- 1) Prováděli respondenti během života primární prevenci?
- 2) Patří respondenti do rizikové skupiny pro vznik onemocnění?
- 3) Jaká je epidemiologie melanomu u posuzovaného respondenta?
- 4) Mají respondenti předpoklad pro zahájení nové léčby?

Druh výzkumu a výběr metodiky

Pro zpracování bakalářské práce jsem si vybrala kvalitativní výzkum, který mi umožnil získání kompletních informací o respondentovi před onemocněním i při léčbě.

Metoda

V odborné práci popisují případové studie formou kazuistiky, poukazují na rychlou a nebezpečnou progresi onemocnění. U první kazuistiky popisují stávající léčebnou modalitu, u druhé kazuistiky poukazují na novou nadějnou formu terapie. Zaměřila jsem se na rizikové faktory, které mohly vést ke vzniku onemocnění u respondentů. Práci jsem doplnila obrázky.

Výběr případu

První kazuistika poukazuje na problematiku maligního melanomu u stále mladších jedinců. Věk nemocných se bohužel posouvá do stále mladších věkových kategorií, nejsou výjimkou i nemocní dětského věku. Věk pacienta v době stanovení diagnózy byl v tomto případě 26 let. Dalším důležitým momentem pro výběr tohoto nemocného byl pro mě fakt, že se jednalo o zanedbání onemocnění pacientem, ale i praktickým lékařem, který na diagnózu maligního melanomu u takto mladého jedince nepomýšlel. Dále jsem chtěla poukázat na zařazení tohoto pacienta do studie týkající se nových nádorových markerů u maligního melanomu. U tohoto nemocného bylo zvoleno standardní léčebné schéma, nová terapie v dané době ještě nebyla k dispozici. Vzhledem k rychlé progresi onemocnění

došlo zanedlouho od stanovení diagnózy k úmrtí pacienta. Tento případ by měl být alarmující pro laickou i odbornou veřejnost.

Druhá kazuistika se věnuje také nemocnému, který onemocněl maligním melanomem v mladém věku. Diagnóza byla ovšem stanovena relativně včas, bylo provedeno i včasné chirurgické odstranění nádoru a včas zahájena příslušná terapie. Poukazuji zde hlavně na novou léčebnou modalitu inhibitory B-raf kinázy vemurafenibem, která byla u nemocného indikována na základě vyšetření mutace genu B-raf. Nemocný díky relativně včasné diagnostice a léčbě přežívá a žije plnohodnotný život.

Způsob získávání informací

Informace jsem do bakalářské práce získávala z větší části z dokumentace, kde jsem zjišťovala časovou osu všech vyšetření a operačního řešení a jejich. Část informací jsem získala polostrukturovaným rozhovorem. Za účelem rozhovoru jsem také oslovila ošetřující lékaře, onkologický tým. Rozhovory probíhaly vždy na místě bez dalších osob a za diskrétních podmínek v nemocničním prostředí. Respondent č. 1 nepodepsal informovaný souhlas, protože kazuistiku na stávající léčbu jsem prováděla v letech 2009 – 2012 a do doby zpracování bakalářské práce klient svému onemocnění podlehl. Respondent č. 2 podepsal informovaný souhlas, ve kterém se zmiňuji o absolutní anonymitě. Informovaný souhlas je v příloze.

Organizace výzkumu

Onemocněním se zabývám delší dobu, na téma bakalářské práce jsem se připravovala přibližně od roku 2009, kdy jsem začala se zpracováním kazuistiky. Druhou kazuistiku jsem začala zpracovávat v roce 2013 a ukončila jsem ji v lednu 2015. Spolupracovala jsem s lékaři, kteří o tyto dva pacienty pečovali. Všechny rozhovory probíhaly v soukromí a za přátelské atmosféry. Pomocí výzkumu jsem mohla zhodnotit dopad léčby stávající a nové, kritéria vzniku onemocnění. Pomocí letáku mohu přispět k edukaci a prevenci tohoto velmi zákeřného onemocnění.

14 KAZUISTIKA RESPONDENTA ČÍSLO 1

Respondent byl v březnu 2010 odeslán chirurgem na kožní kliniku pro nález pod vnitřním kotníkem pravé nohy. Pacient dlouhodobě pracující v zahraničí cca 7 let pozoroval rostoucí pigmentovou afekci, rozedřel si ji v botě. Chirurgem bylo provedeno odstranění nádoru, dle histologie se jednalo o ulcerovaný maligní melanom.

14.1 Anamnéza

Anamnéza rodinná

Matka i otec zdraví, 3 sourozenci zdraví

Anamnéza osobní

Respondent prodělal běžné dětské nemoci, v dětství žádný úraz, očkování pouze povinné, dispenzarizace žádná.

Anamnéza farmakologická

Léky trvale neužívá, na bolest zcela výjimečně Paralen 500mg.

Abúzus

10 – 20 cigaret denně, neužívá návykové látky, alkohol jen příležitostně, káva 1 – 2 denně.

Anamnéza alergologická

Alergie neprokázána, testy neabsolvoval.

Anamnéza pracovní

Respondent pracoval jako číšník v Anglii 7 let.

Anamnéza sociální

Respondent bydlel s rodiči.

14.2 14.2 Faktory podílející se na vzniku maligního melanomu

Kožní fototyp

Vlasy plavé, oči hnědé, kůže světlá s minimálním množstvím pih. Tvorba pih po slunění nepozorována. Excize mateřských znamének - žádná.

Etnický původ

Středoevropan, rodiče i prarodiče taktéž. Všichni žijí v ČR.

Schopnost se opálit

Respondent se opaloval velmi dobře, bez začervenání. Pobyt na slunci měl rád, déle jak 2 hodiny na slunci nepobýval. Ochranné krémy používal, při jejich výběru se řídil cenou, na značce respondentovi nezáleželo. Opálení mu dlouho vydrželo.

Tendence ke spálení

Větší či bolestivé spálení si nepamatoval ani z dětství.

Počet névů

Drobné světlé pihy minimálně po těle.

Dysplastické névy

Neměl.

Dovolené u moře

U moře při zaměstnání v Anglii pobýval dva měsíce v roce po dobu 7 let. Dříve necestoval, s rodiči byl v dětství jednou v Itálii, jednou v Maďarsku cca 14 dní.

Migrace

Ne, pouze dovolené.

Solárium

Solárium navštívil jednou ze zvědavosti.

Genetické faktory

Rodiče i prarodiče bez onkologického onemocnění.

14.3 14.3 Vývoj a průběh onemocnění, katamnéza

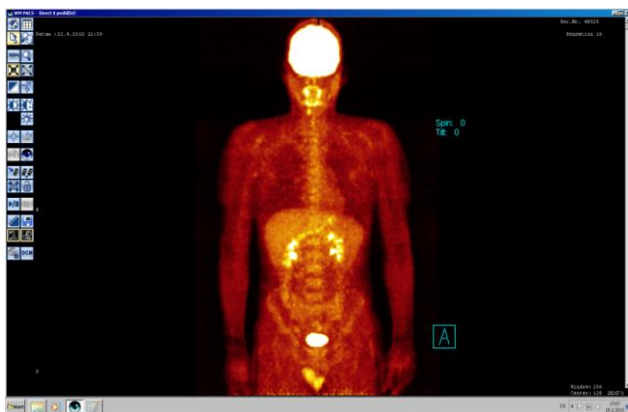
Březen 2010

Respondent přišel k radikální excizi a vyšetření sentinelové uzliny. Při lymfoscintigrafii se zobrazily dvě těsně vedle sebe uložené sentinelové uzliny v pravém třísele, jejich lokalizace byla označena. Kromě těchto uzlin se zobrazilo několik drobnějších uzlin vyššího řádu. Excize nádoru provedena s ochranným lemem 2 – 3 cm po svalovou fascii, která je intaktní. Velikost defektu 5 x 8 cm. Defekt kryt meshovaným štěpem z pravého stehna. Dále provedena excize 3x intradermálních névů a exstirpace označených sentinelových uzlin. Vše odesláno k histologickému posouzení. Dle histologie nález mikrometastázy v sentinelové uzlině. Po týdnu byl respondent propuštěn do domácího léčení. Objednáno PET/CT vyšetření. Hojení operačních ran per primam intentionem.

Duben 2010

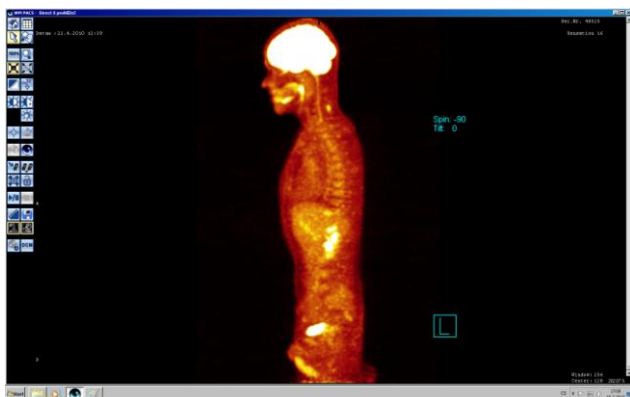
Provedeno PET/CT s nálezem ojedinělých uzlin v axilách, obou tříselech, v pánvi a v okolí a. poplitea dx. s hraničním zvýšením metabolické aktivity – spíše se jednalo o reaktivně změněné uzliny (reakce na operační zákrok). V ostatním rozsahu vyšetření bez akumulujících ložisek (obr. 7,8). Kontrola na kožní klinice, doporučeno pooperační ozáření pravého třísla, respondent odeslán na onkologickou a radioterapeutickou kliniku.

Obrázek 7 PET/ CT vyšetření – duben 2010



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 8 PET/ CT vyšetření – duben 2010



Zdroj: FN Plzeň

Květen 2010

U nemocného bylo indikováno ozáření pravého třísla a adjuvantní podávání interferonu alfa. Nemocný zařazen do databáze čekatelů na ozáření. K ambulantní léčbě byl pozván telefonicky. K zahájení imunoterapie se respondent dle domluvy dostavil za dva dny, zahájena imunoterapie Roferonem. Podána úvodní dávka 6 MIU, dále 9 MIU 3x týdně. Po aplikaci měl respondent trochu třesavku a zimnici, bolesti kloubů. Po třetí aplikaci již dobrá tolerance. Cítil se dobře, váha stabilní, chuť k jídlu měl. Kontrolní odběry v červnu 2010 bez významné patologie.

Červen 2010

Pacient orientován místem i časem, po imunoterapii míval teploty a zimnice, bolesti kloubů přetrvávaly, jiné potíže neměl. V obou tříslech hmatné drobné elastické uzliny. Bylo zahájeno ozáření. Doporučen Wobenzym preventivně 3 – 0 – 3. Ozáření zahájeno (5x), pacienta ozářená kůže svědila, byla zarudlá, bez deskvamace. Tolerance radioterapie dobrá. Doporučeny oplachy řepíkem a mast s panthenolem.

Červenec 2010

Po ozáření se objevovaly puchýřky a řezání v třísle, postradiační dermatitida středního stupně, doporučen Hydrokortison ung., tolerance radioterapie obvyklá. Řezání ozářené kůže přetrvávalo, sloupnutí kůže, vlhká deskvamace, uzliny nehmatné. V druhé polovině měsíce ozáření ukončeno, místa deskvamace bylo nutno natírat brilantovou zelení, při vysušení Hydrocortison ung., oplachy řepíkem, kůže větrána.

Srpen 2010

Respondent se cítil dobře, nová ložiska nebyla patrná, ozařované pole zhojeno, léčba Roferonem 9 MIU pokračovala.

Září 2010

Respondent nově pociťoval tah v třísele, uzliny nehmatné, tříselo mírně oteklé. Roferon toleroval, občas po něm zimnice. Podle USG v tříselech ojedinělé lymfatické uzliny benigního vzhledu do 10 mm v podélné ose. Patologické uzliny v pánvi ani tříselech nebyly diferencovány. Respondentovi byla doporučena lymfodrenáž a Wobenzym.

Říjen 2010

Tah v třísele přetrvával, došlo ke zlepšení, léčba Roferonem pokračovala, nově občasná nauzea.

Listopad 2010

Roferon dobře tolerován, předpokládaná délka aplikace byla 48 týdnů, nauzea občasná, tah v třísele trval.

Prosinec 2010

Uzliny nehmatné, tříselo a končetina bez známek recidivy.

Únor 2011

Stav stejný, bez známek recidivy, Roferon nadále. Kontrola na kožní klinice prokázala nový aktivní tmavě hnědý 4 – 5 mm névus na zádech vlevo od hrudní páteře, na sálku provedena excize.

Březen 2011

Stav po excizi na zádech - zhojena per primam, Roferon 6 MIU 3x týdně. Objednáno PET/CT.

Duben 2011

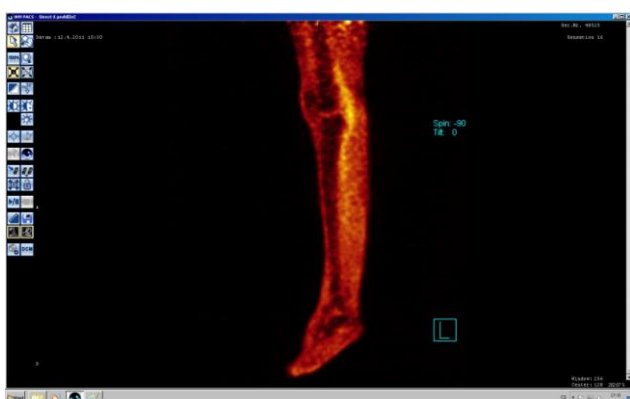
Respondent ukončil léčbu Roferonem. PET/CT vyšetření popisovalo spíše reaktivní nález v uzlinách v popliteální krajině a inkuině vpravo, vývoj drobnoložiskového postižení v plicích, jednalo se o mnohočetné plicní metastázy (obr. 9, 10). Respondent se cítil dobře, měl zvětšené uzliny v pravém třísele a ztrátu cití na stehně PDK, následně byl odeslán k neurologickému vyšetření s výsledkem senzitivní léze inkompletní v zóně nervus obturatus a femoralis dx.

Obrázek 9 PET/ CT vyšetření – duben 2011



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 10 PET/ CT vyšetření – duben 2011



Zdroj: FN Plzeň

Květen 2011

U respondenta se zahájila léčba chemoterapeutická - Mustophoran (cytostatikum) 1., 8., 15. den. Cítil se dobře, uzliny se zmenšily. Chemoterapie toleroval. Respondent odeslán na kožní kliniku na kontrolu névů, névy klidné, bez nutnosti excize. Jizva v pravém třísle byla tužší, palpačně citlivá.

Červen 2011

Respondent chemoterapii toleroval, cítil se slušně, ale unaveně, bez krvácivých projevů.

Červenec 2011

Respondent chemoterapii toleroval, cítil se slušně, ale unaveně, bez krvácivých projevů, uzliny nehmatné, v třísle zatuhnutí.

Srpen 2011

Chemoterapie pokračovala, uzliny nehmavné, v třísle zatuhnutí, otok pravého bérce, respondent se cítí slušně, objednáno PET/CT.

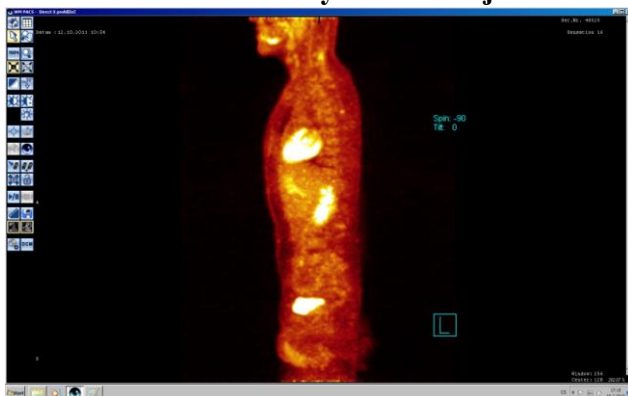
Září 2011

Stav idem, chemoterapie toleroval.

Říjen 2011

Respondent chemoterapii toleroval, po skončení měl bolesti hlavy, jiné potíže neudával. Závěr PET/CT vyšetření prokázalo progresi počtu, velikosti i metabolické activity ložisek metastáz v plicích. Nově byla patrná metabolicky aktivní, zvětšená uzlina epikardiálně vpravo (obr. 11, 12).

Obrázek 11 PET/ CT vyšetření – říjen 2011



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 12 PET/ CT vyšetření – říjen 2011



Zdroj: FN Plzeň

Listopad 2011- březen 2012

Respondent byl léčen na onkologii v Praze.

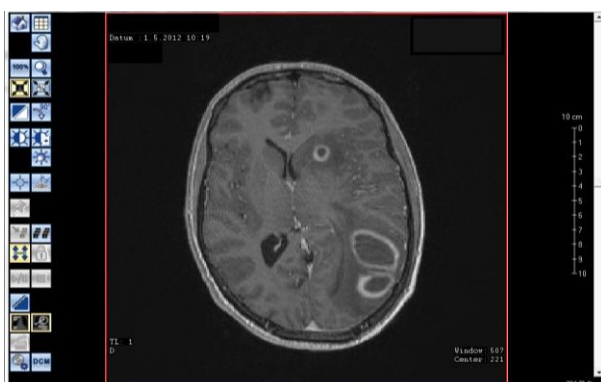
Duben 2012

Respondent byl hospitalizován na interním oddělení pro zmatenost, plně při vědomí, bez poruchy hybnosti, psychická alterace. CT mozku prokázalo 9 metastáz, největší 53 x 26 mm s kolaterálním edémem, střední čára přesunuta doprava o 10 mm. Prohlubovala se fatická porucha, bolest hlavy, per os nepřijímal, zahájila se antiedematózní léčba. Zvažována byla operační intervence na neurochirurgii, doplněno MR mozku. Závěr MR prokázalo více než 20 ložisek, největší postižení v levé mozkové hemisféře.

Květen 2012

Z neurochirurgického hlediska intervence nebyla indikována pro generalizaci maligního melanomu s mnohočetným postižením mozku a plic, podle výsledku MR (obr. 13) Exitus letalis. Katamnéza již není možná.

Obrázek 13 Vyšetření MR – květen 2012



Zdroj: FN Plzeň

15 KAZUISTIKA RESPONDENTA ČÍSLO 2

Od března 2007 pozoroval respondent na stehně mírně začervenalý névus, který jako by občas mírně svědíl. Po 4 měsících, kdy se névus zvětšil do výšky, zašel na kožní kliniku, kde byla provedena excize a histologické vyšetření névu, při kterém byl diagnostikován nodulární maligní melanom na levém stehnu (Breslow 2,8 mm).

15.1 Anamnéza

Anamnéza rodinná

Matka žije, 68 let, DM I. stupně, hypertenze, otec žije, 70 let, CA prostaty, bratr zdravý, sestra zdráva. Je rozvedený, v péči má 13letého syna. Babička zemřela v 89 let, dědeček zemřel v 88 letech na CA plic.

Anamnéza osobní

Respondent prodělal běžné dětské nemoci, v 7 letech appendektomie, ve 12 letech distorze kotníku, v 15 letech lehká komoce po pádu na hřišti, očkovan proti klíšťové encefalitidě a chřipce, obě od 10/2005. Sledován na oční a kožní ambulanci.

Anamnéza farmakologická

Léky trvale neužívá, při nachlazení Paralen, mukolytika, expektorancia, na občasnou bolest kloubů po sportu Ibuprofen 400 mg, Veral ung. Lokálně.

Abúzus

Nekouří cca 10 let, neužívá návykové látky, pivo 2 x týdně, destiláty minimálně a příležitostně, černá silná káva denně ráno.

Anamnéza alergologická

Alergie neprokázána, testy neabsolvoval, mírné slzení očí na jaře a v prašném prostředí.

Anamnéza pracovní

Pacient pracuje jako topenář, noční služby nemá, stres v práci málokdy.

Anamnéza sociální

Pacient bydlí v nově postaveném domku v malé vesnici v přírodě se svou rodinou.

15.2 Faktory podílející se na vzniku maligního melanomu

Kožní fototyp

Vlasy v dětství velmi blond, nyní místy prošedivělé, barva popelavá, oči šedivé, kůže světlá s velkým množstvím cca 1 mm velkých pih. Tvorbu névů pozoroval respondent po 20. roce života, rok od roku přibývají.

Etnický původ

Středoevropan, rodiče i prarodiče taktéž. Předci byli ze Slovenska a Rakouska.

Schopnost se opálit

Respondent po pobytu na slunci hnědne až po delší době, cca 2 - 4 dny, pokud se na slunci zdržuje více jak 3 hodiny. Opalování se věnuje, vyhledává je. Na slunci sportuje, hraje rád míčové hry na písku. Opalovací prostředky proti slunci používá, faktor 20, krémy do 200 Kč. Ochranný krém používá pouze před sportem, ne při práci a chůzi na slunci.

Tendence ke spálení

U moře se spálil cca 10x, puchýře neměl, ale bolest cítil. Pokožka byla červená a za tři dny začala hnědnout. U moře se slunci nevyhýbá. Na slunci v ČR se nespálil.

Počet névů

Nejvíce névů má pacient na horních končetinách a horní partii zad. Minimální množství na břiše a DK. Névy na obličeji jsou viditelné pouze v létě, malé množství.

Dysplastické névy

Respondent občas pozoruje sytější barvu některé z pih, žádné se nezvětšují, nesvědčí a nemění tvar. V dětství si nechal 3x odstranit velkou tmavou pihu, vždy na zádech. Rok si nepamatuje, udává kolem 8 – 10 let.

Dovolené u moře

K moři jezdí respondent 1 – 2x ročně cca na 14 dní, a to cca 15 let. Jeho oblíbenou lokalitou je Francie, Itálie, rád jezdí i do Egypta. Do jiných tropických oblastí nejedí. V zimě jezdí do Francie a Rakouska, obličej slunci nevystavuje.

Migrace

Ne, pouze dovolené.

Solárium

Nikdy v soláriu nebyl.

Genetické faktory

Onkologické onemocnění u dědečka z matčiny strany – CA plic, rodiče bez onkologického onemocnění.

15.3 Vývoj a průběh onemocnění

Červen 2007

Respondent se dostavil na dermatovenerologickou kliniku pro kongenitální pigmentový projev, poslední dva roky pozoroval jeho zvětšování a vyvyšování. Ložisko se nacházelo na levém stehně, kaudálně od prvotního lehce hnědého původně světlého névu. Névus byl nepravidelný, velikosti 3x2 cm, při okrajích načernalý, ve spodní části načernalý vyvýšený nodulus velikosti 6 mm. Respondent odeslán na oddělení plastické chirurgie k excizi.

Červenec 2007

Na předoperační lymfoscintigrafii se zobrazily ve stejnou dobu a zhruba se stejnou intenzitou dvě uzliny v levé inguině, obě označeny na kůži. Respondentovi provedena excize superficiálně se šířícího maligního melanomu s vertikální komponentou a sentinelové uzliny v celkové anestezii. Dle histologického vyšetření potvrzena diagnóza maligního melanomu, obě uzliny bez metastázy. Stehno zhojeno per primam, třísla zhojeno per sekundam, kde punkcí odstraněno 15 ml sanguinolentní lymfy s negativním bakteriologickým vyšetřením vzorku.

Srpen 2007

Respondent se cítil dobře, jizvy zhojené a klidné, uzliny bez hmatné rezistence. Respondent objednan k zahájení imunoterapie Roferonem na říjen 2007.

Říjen 2007

Respondent hospitalizován na dermatovenerologické klinice k zahájení imunoterapie. Dle RTG plic vyšší postavení obou polovin bránice, lehce více vpravo. Parenchym byl přehledný bez ložiskových změn. Lehce zmnožená byla bronchovaskulární kresba, srdce nerozšířené. Dle USG břicha normální nález bez patologických změn. Celková terapie: Roferon 9 MIU s.c. 5x týdně po dobu 1 měsíce, poté Roferon 6 MIU s.c. 3x týdně. Další kontrola leden 2008.

Leden 2008 – říjen 2009

Respondent bez potíží, léčba Roferonem ukončena 10/09, uzliny nehmatné, jizvy zhojené.

Leden 2011

Respondent sledoval rozvoj rezistence cca dva měsíce 5 cm nad jizvou stehna v podkoží. Kůže kolem klidná, rezistence 2x1 cm. Extirpace kožní metastázy provedena v místní anestezii. Histologické vyšetření prokázalo metastázu maligního melanomu. Rána zhojena per primam. V rámci biopsie provedeno vyšetření přítomnosti mutace B-raf genu z DNA. Respondentovi byla doporučena radioterapie levého stehna, vzhledem k bydlišti lépe Karlovy Vary, Sokolov. Respondent si péči dle spádové oblasti zajistil sám.

Červen 2011

Kontrola na kožní ambulanci popsala 3 jizvy na levé straně stehna, prostřední místo ještě léčeno radioterapií v Karlových Varech, v podkoží mírné zduření.

Listopad 2011

Respondentovi na levé straně stehna zůstala postradiační změna růžové barvy, palpačně tužší. Uzliny nehmatné. Na zádech se před měsícem objevil hrbol, palpačně nebolestivý, velikosti 2,5 cm, volně pohyblivý proti spodině. Doporučena kontrola na onkologii v Karlových Varech, excize projevu na zádech na spádové chirurgii včetně histologického vyšetření.

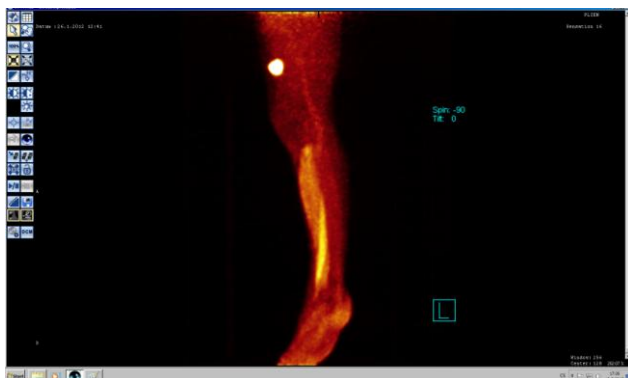
Prosinec 2011

Respondent byl po vynětí hrbolu na zádech, jizva s dehiscencí 2 cm, okolí klidné bez známek recidivy. Uzliny nehmatné. Na přední straně pravého stehna byla hmatná rezistence 3 – 4cm, pohyblivá proti spodině, dle USG metastáza maligního melanomu. Dále dle USG uzliny nezvětšeny, některé uzliny vlevo měly hypoechogennější parenchym, jednoznačně maligní uzliny nebyly definovány. Axily vpravo bez patologické změny, ve vrcholu axily vlevo byla jedna uzlina atypická, v ní patrné laločnaté ložisko 9 mm s náznakem sféricity, podezření na maligní infiltraci. Kontrola nutná. Doporučeno PET/CT.

Leden 2012

PET/CT prokázalo vysoce metabolicky aktivní metastázu do oblasti musculus vastus medialis pravého stehna a metastázu do jedné uliny v pravém tříse (obr. 14, 15). Respondent odeslán k chirurgické intervenci do karlovarské nemocnice.

Obrázek 14 Vyšetření PET/CT – leden 2012



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 15 Vyšetření PET/CT – leden 2012



Zdroj: FN Plzeň

Únor 2012

Excize uzliny a maligního melanomu pravého stehna. Zhojeno per primam. Respondent kontrolován v nemocnici v Karlových Varech. Cítil se dobře, potíže neudával.

Říjen 2012

Vyšetření PET/CT neprokázalo akumulující neoplazii.

Březen 2013

Respondent v pořádku, uzliny nezvětšené, cítil se dobře, hmatné rezistence neměl, drobné névy po těle beze změn. Kontrolní RTG plic prokázal jen diskrétně zmnoženou bronchitickou kresbu, parenchym bez ložisek. Srdce nerozšířené, lehce vyšší postavení pravé poloviny bránice.

Květen 2013

Dle PET/CT nebyl průkaz akumulující viabidní neoplázie, nález byl ve shodě s předchozím PET/CT vyšetřením.

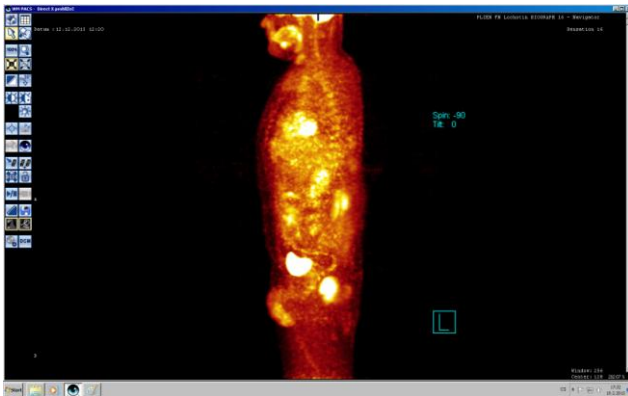
Listopad 2013

Dle USG třísel v třísle vpravo v hloubce 6 mm nad tříselným vazem patrná laločnatá 14x3x13 mm uzlina, v třísle mediálně byly spíše benigní uzliny podobného tvaru asi 17 mm velké. Nad velkými cévami a lehce mediálně byla v hloubce 6 mm hypoechogenní uzlina spíše sférického tvaru, bez patrného prokrvení, zde maligní infiltrace možná. Vlevo byly elipsoidní uzliny do 16 mm, spíše benigního původu. Doporučeno PET/CT.

Prosinec 2013

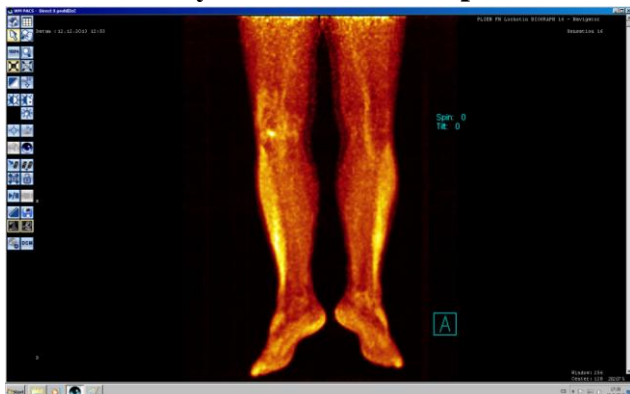
PET/CT popisovalo v dolním laloku levé plíce v S9 a v S10 nově patrná dvě drobná ložiska. Ložisko v S 10 bylo původně podezřelé z malignity. V obou tříslech spíše pouze reaktivní lymfadenopatie (obr. 16, 17). Na kožní klinice doporučeno vyšetření na hrudní ambulanci se zvážením operačního řešení a onkologické konzilium. Vyjádření hrudního chirurga: Při velikosti uvedených ložisek 34 mm jsou tato při eventuelní operaci jen velmi obtížně identifikovatelná, respektive velmi pravděpodobně nebudou nalezena. Z tohoto důvodu není operace indikována. V úvahu by přicházela při zvětšení ložisek na alespoň 8 mm. Respondent byl doporučen k onkologické léčbě, kde dle mutace V600 genu B-raf bylo možno zahájit léčbu vemurafenibem.

Obrázek 16 Vyšetření PET/CT – prosinec 2013



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 17 Vyšetření PET/CT – prosinec 2013



Zdroj: FN Plzeň

Leden 2014

Podán návrh na zahájení terapie lékem vemurafenibem. Zdůvodněním zahájení léčby byl generalizovaný melanoblastom s prokázanou mutací genu B-raf, bez mozkových metastáz. Termín zahájení léčby byl ihned po schválení s dávkováním 960 mg 2x denně, předpokládaná doba podávání byla dlouhodobá.

Únor 2014

Respondent se dostavil na onkologickou a radioterapeutickou kliniku ke kontrole a k zahájení léčby.

Duben 2014

Respondent se dostavil ke kontrole, cítí se dobře, při jízdě autem si spálil kůži od sluníčka. Léčbu vemurafenibem toleroval se snesitelnou bolestí kloubů.

Květen 2014

USG břišní stěny popisovalo vazivový pruh v podkožním tuku šíře 2x2 mm a délce 50 mm, který byl podkladem hmatné rezistence, mohlo se jednat o žílu, která byla v minulosti trombotizovaná. USG třísel popisovalo uzliny benigního vzhledu se zachovalou strukturou hilu s normální vaskularizací. Vpravo největší velikosti 17x 6 mm, vlevo 12x 8 mm.

Červenec 2014

Provedeno CT vyšetření po podání jodové kontrastní látky. Nález v plicním parenchymu byl stacionární v porovnání s PET/CT vyšetřením. Čerstvé změny nebyly patrné.

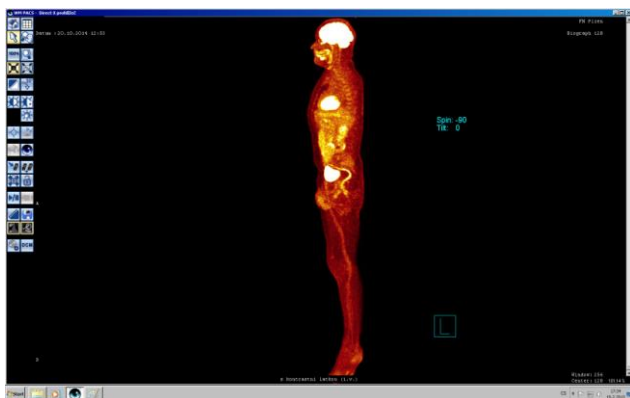
Srpen 2014

Respondent se dostavil ke kontrole v dobrém stavu, plíce bez výpotku, tříslna volná, léčba vemurafenibem pokračovala ve stejných dávkách. Objednáno PET/CT vyšetření.

Říjen 2014

Závěr PET/CT vyšetření: V rozsahu celotělového vyšetření bez jednoznačné akumulující se viabidní neoplázie. Bez podstatné změny s posouzením minulého vyšetření (obr. 18, 19).

Obrázek 18 Vyšetření PET/CT – říjen 2014



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 19 Vyšetření PET/CT – říjen 2014



Zdroj: FN Plzeň

Listopad 2014

Beze změn.

Leden 2015

Katamnéza: Respondent se dostavil ke kontrole, drobný exantém po těle, léčbu toleruje s občasnou řidší stolicí, celkový nález beze změny. Cítí se dobře, i přes všechny články a knihy věří ve své uzdravení, protože se prostě musí uzdravit.

DISKUZE

Maligní melanom je jedním z nejzhubnějších nádorů, představuje závažný celosvětový medicínský problém. Jedná se o nádor se sklonem k časnému zakládání metastáz a s nepředvídatelným chováním. Maligní melanom se ve většině případů vyskytuje na kůži, která je samovyšetření i vyšetření lékařem snadno přístupná, a tudíž bychom mohli tyto nádory diagnostikovat včas. Bohužel praxe je i v dnešní době opačná. Stále velké procento melanomů je diagnostikováno v pozdních stádiích. Chyba je na straně laiků, kteří mají malé povědomí o tomto nádorovém onemocnění, podceňují jeho zákeřnost a agresivitu a i přes důslednou osvětu ze strany České dermatologické společnosti je stále chování lidí v tomto směru značně rizikové. Na vrub dnešní uspěchané doby lze také přičíst, že se také lidé snaží o rychlé zhodnocení svého stavu a začínají nejdříve s dostupnou léčbou bez konzultace lékaře. Až při dlouhotrvající kožní afekci se rozhodnou pro návštěvu lékaře, často ve značně pokročilém stadiu onemocnění. Bohužel je toto onemocnění podceňováno i lékaři, kteří na maligní melanom nemyslí a podceňují vyšetření kožního povrchu.

Diagnostika maligního melanomu je v řadě případů jednoznačná, ovšem v řadě případů může činit diagnostické potíže a maligní melanom může být zaměněn za jiné kožní afekce, například veruku či běžnou drobnou nehojící se lézi. Proto by měli být všichni nemocní odesláni do specializovaného centra pro diagnostiku a léčbu maligního melanomu. Z hlediska prognózy je zásadní včasná a přesná diagnostika a včasná kompletní excize tumoru a vyšetření sentinelové uzliny, a to nejlépe současně. Jedině včasným rozpoznáním maligního melanomu v prognosticky příznivém stadiu IA můžeme nemocným nabídnout kurativní léčbu, naopak léčba pokročilého melanomu je zatím bohužel neúspěšná.

Pro téma své bakalářské práce „Nové a stávající trendy při onemocnění maligním melanomem“ jsem se rozhodla záměrně, protože se dlouhodobě zajímám o pacienty s tímto onemocněním. V teoretické části své práce jsem se zaměřila na daný problém obecněji, přičemž začínám historií, poukazuji na epidemiologii a etiologii, na rizikovou oblast vzniku onemocnění, která je dlouhodobě popisována v literatuře, na chirurgickou léčbu, radioterapii, adjuvantní terapii a biologickou léčbu. Část teorie patří melanomovému onemocnění s metastázami, léku ipilimumabu a vemurafenibu. Tyto léky

v současné době patří do nových trendů léčby maligního melanomu, na které jsem chtěla cíleně upozornit.

V praktické části se zabývám dvěma kazuistikami respondentů, u kterých popisuji anamnézu, rizikové faktory, průběh a vývoj onemocnění. Porovnání kazuistik obou respondentů včetně v literatuře popisovaných predispozičních faktorů jsem přehledně zobrazila v tabulce č.1.

Kazuistika č. 1 představuje 26letého nemocného, u kterého byla několik let pozorována progrese a změny pigmentového ložiska nohy až ulcerace. Nemocný podstoupil kompletní chirurgickou i onkologickou léčbu již pokročilého maligního melanomu a svému onemocnění podlehl 2 roky po stanovení diagnózy.

Kazuistika č. 2 popisuje 40letého nemocného, který kožní lézi na stehně sám sledoval dva roky, po stanovení diagnózy byl ihned odeslán do melanomového centra, kde prodělal kompletní chirurgickou a onkologickou léčbu superficiálně se šířícího melanomu, byla využita i nová léčebná možnost ve formě vemurafenibu. Pacient vede plnohodnotný život.

Kazuistika č. 1 popisuje maligní melanom u mladého člověka, který svému onemocnění podlehl krátce po stanovení diagnózy. Jedná se o typický případ podcenění kožní léze pacientem, který několik let měnícímu se kožnímu ložisku nevěnoval pozornost a lékaře navštívil až v pokročilé formě onemocnění, která je velmi těžko ovlivnitelná současnými léčebnými možnostmi. Bohužel na diagnózu maligního melanomu u mladého člověka nebylo pomýšleno. Stejně tak jsou ložiska akrolentiginózního melanomu mylně považována za chronické ulcerace a oblast nohy je často při vyšetřování opomíjena, proto jsou akrolentiginózní melanomy diagnostikovány ve většině případů v pozdních stadiích. Často dochází k dlouhodobé léčbě chronické ulcerace bez pomýšlení na nádorovou etiologii ložiska. U tohoto nemocného se dle histologie jednalo o povrchově ulcerovaný maligní melanom, Breslow index 1,7 mm a nález metastázy v lymfatické uzlině. Právě postižení lymfatické uzliny je v tomto případě hlavním nepříznivým prognostickým faktorem. I přes radioterapii, imunoterapii a chemoterapii došlo k progresi onemocnění s tvorbou metastatického procesu na plicích a mozku a nemocný i přes terapii umírá. V tomto případě platí, že při včasném odstranění kožní afekce by se nádorové buňky nestačily rozšířit do lymfatického systému a nemoc by nejspíše mohla být příznivě ovlivněna současnými terapeutickými modalitami. Co se týče predispozičních faktorů

popisovaných v literatuře, u tohoto konkrétního případu by hrály zřejmě velmi malou roli. Dle nich byl respondent ve velmi malém ohrožení nemocí. Dle mého názoru není možné stanovit hranici bezpečné expozice na slunci, nespecifických a specifických příčin je jistě velmi mnoho a vzájemně spolu souvisejí. Co je pro jednoho bezpečné, v žádném případě neplatí o druhém. Respondent č. 1 primární prevenci nepodcenil a ani nepatřil do rizikové skupiny. Přesto se v jeho těle stalo něco, co spustilo maligní proces. Všichni lékaři, rodina, známí, kteří patřili do respondentova života, by si jistě přáli znát odpověď na otázku PROČ. Koho by napadlo, že takový na oko nevinný defekt může způsobit smrt! Bylo by jistě zajímavé u tohoto pacienta vyšetřit přítomnost mutace B-raf genu z DNA, což se ale v dané době ještě neprovádělo. Tento nemocný byl také zařazen do studie hodnotící nové nádorové markery u maligního melanomu, které by bylo možné využít jako prognostické faktory k definování rizika progresu choroby a celkové prognózy u jednotlivých respondentů. Nádorové markery jsou látky produkované vlastním nádorem nebo organismem jako odpověď na nádorové bujení, které můžeme detekovat v séru imunoanalytickými metodami. Jejich perioperační hladiny mohou vypovídat o charakteristice maligního melanomu z hlediska jeho agresivity a tendence k časně místní nebo systémové recidivě. Kombinací těchto faktorů s dalšími nádorovými markery a klinickými prognostickými faktory můžeme nalézt optimální prognostické schéma mající vliv na zkvalitnění dispenzární péče a adjuvantní onkologické léčby u nemocných s maligním melanomem. Zatím neexistuje ideální nádorový marker, který by byl nositelem všech těchto charakteristik. Stanovení nádorových markerů může být nápomocné v celé řadě procesů: časná detekce tumoru, diferenciace mezi benigním a maligním procesem, určení rozsahu nemoci, monitorace terapie, predikce či detekce recidivy onemocnění.

Kazuistika č. 2 popisuje maligní melanom u nemocného ve středních letech, který do jisté míry také podcenil měnící se pigmentový projev, avšak k lékaři se dostavil ještě relativně včas a po prodělání kompletní léčby byla u něj zahájena terapie inhibitory B-raf kinázy, vemurafenibem. Dle histologického vyšetření se jednalo o nodulární melanom, Breslow index 2,8mm, bez postižení sentinelové lymfatické uzliny. Nepříznivým prognostickým faktorem je zde nodulární forma melanomu, ovšem příznivým prognostickým faktorem je negativita sentinelové uzliny, to znamená, že se nádorové buňky ještě nestihly rozšířit do lymfatického systému. U respondenta bylo po první operaci dlouhé bezpříznakové období, ale za zhruba 4 roky byla diagnostikována lokální recidiva ve formě kožní metastázy a následně i metastatické postižení plic. I přes nepříjemnou

onkologickou léčbu - imunoterapii a radioterapii se respondent cítí dobře a žije plnohodnotný život. Co se týče rizikových faktorů, tento respondent do rizikové skupiny pro vznik maligního melanomu podle literatury patří, expozici slunečnímu záření se sice spíše stranil, ale během života se několikrát vážně spálil. Maligní melanom se vyvinul z névu, který měl respondent na kůži mnoho let. Zásadním momentem bylo vyšetření mutace genu B-raf a zahájení terapie inhibitorem B-raf kinázy, vemurafenibem (Zelboraf), která zatím zabraňuje výrazné progresi onemocnění. Zelboraf se používá k léčbě dospělých pacientů s melanomem, který se rozšířil do dalších částí těla nebo který nelze odstranit chirurgicky. Lze ho použít pouze u pacientů, jejichž nádor má změnu (mutaci) genu „B-raf“. Tato změna může vést k rozvoji melanomu a je kritériem pro zahájení nové léčby. U tohoto nemocného byla mutace prokázána a terapie Zelborafem indikována. Přípravek Zelboraf se zaměřuje na bílkoviny, které jsou produkovány modifikovaným genem, a tak zpomaluje nebo zastavuje rozvoj rakoviny. Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Zelboraf nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Jedná se o závažné alergické reakce: otok obličeje, rtů nebo jazyka, obtíže s dýcháním, vyrážka, pocit na omdlení. Velmi časté vedlejší účinky: mohou postihnout více než 1 osobu z 10, vyrážka, svědění, suchá nebo šupinatá kůže, kožní problémy včetně bradavic, určitý typ kožního nádoru (kožní dlačdicobuněčný karcinom), spálení kůže od slunce, zvýšená citlivost na sluneční záření, ztráta chuti k jídlu, bolest hlavy, změny vnímání chuti, průjem, zácpa, pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, vypadávání vlasů, bolest kloubů nebo svalů, bolest svalů a kostí, bolest končetin, bolest zad, pocit unavenosti, horečka, otok obvykle na nohou (periferní otok), změny výsledků jaterních testů, kašel. Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob, typy kožních nádorů (bazocelulární karcinom, nový primární melanom), palmoplantární syndrom (tj. zčervenání, olupování nebo tvorba puchýřů na kůži rukou a chodidel), zánět oka (zánět duhovky), obrna lícního nervu (forma lícni obrny, která je často vratná), pocity brnění a pálení v rukou a nohou, zánět kloubů, zánět vlasových míšků, pokles hmotnosti, změny výsledků jaterních testů (zvýšení ALT, alkalické fosfatázy a bilirubinu), závratě, změny elektrické aktivity srdce (prodloužení QT intervalu), zánět podkožní tukové tkáně. Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob, alergické reakce, které mohou zahrnovat otok obličeje a obtíže s dýcháním, blokáda průtoku krve v části oka (uzávěr žíly v sítnici), problémy s nervy, které vedou k pocitům bolesti, ztrátě vnímání anebo svalové slabosti (periferní neuropatie), zánět krevních cév, změny výsledků jaterních laboratorních testů nebo poškození jater včetně jejich závažného poškození, do té míry, že nejsou schopna plně vykonávat svou funkci, typ nádoru (spinocelulární karcinom v jiné

než kožní lokalizaci, snížený počet bílých krvinek (neutropenie). Výskyt nežádoucích účinků při podávání léku Vemurafenibu u pacienta č. 2 byl prozatím exantém na těle, průjem a bolesti kloubů. Respondent více než roční léčbu Zelborafem toleruje velmi dobře.

Vlastní doporučení pro praxi zní:

Pozdní stanovení diagnózy v celosvětové populaci je největším a stále přetrvávajícím problémem. Proto i já bych svou bakalářskou prací a edukačním letákem chtěla přispět k primární prevenci. Jako doporučení všech dermatovenerologů a ostatních lékařů, tak i moje doporučení zní: Při jakékoliv změně kožního névu, při počátečním svědění, nárůstu, změně barvy, nejasnosti stávajícího či nového ložiska navštivte kožního specialistu a nechte si znaménko či útvar vyšetřit. Jde o neinvazivní nebolestivé vyšetření, které zabere několik minut, ale získat můžete roky života. Nezapomeňte na preventivní prohlídky vzít svou rodinu, vždyť utrpení člověka je utrpením celé rodiny, na které nelze zapomenout.

ZÁVĚR

Maligní melanom se stává velmi aktuálním tématem vzhledem k celosvětovému nárůstu incidence a posunu do stále nižších věkových skupin. Je velmi důležité o tomto problému informovat laickou i odbornou veřejnost. Hlavním cílem bakalářské práce tedy bylo poukázat na agresivitu tohoto maligního onemocnění skrze kazuistiky dvou respondentů, které jsem sledovala po celou dobu od diagnostiky po léčbu.

V teoretické části se věnuji obecným charakteristikám tohoto onemocnění, zaměřuji se hlavně na predispoziční faktory maligního melanomu, které poté zhodnocuji ve výzkumných otázkách. Praktická část se skládá ze dvou kazuistik. Tyto případy zřetelně demonstrují aktuální témata v problematice maligního melanomu. První kazuistika demonstruje stále častější vznik tohoto onemocnění v mladém věku, podcenění či neznalost onemocnění v rámci laické i odborné veřejnosti, diagnostiku již pokročilého onemocnění, které již nebylo možné ovlivnit stávajícími léčebnými možnostmi. Věnuji se zde i současným výzkumným záměrům, konkrétně se týkajících nádorových markerů u maligního melanomu, které by mohly vést ke zkvalitnění péče o onkologicky nemocné pacienty. Druhá kazuistika má za cíl poukázat na novou nadějnou terapeutickou modalitu, zabývám se jmenovitě inhibitorem B-raf kinázy, vemurafenibem, což je nejnovější terapeutikum, které dle posledních studií prodlužuje bezpříznakový interval i interval celkového přežití. Tímto poukazuji i na lepší vyhlídky nemocných s pokročilým melanomem, kterým již můžeme nabídnout možnost určitého ovlivnění jejich nemoci.

Nedílnou součástí mé teze je i poukázání na lidské neštěstí u obou případů, které je ovšem do jisté míry zbytečné, pokud by jedinci byli lépe obeznámeni s problematikou maligního melanomu a včas zaznamenali změny kožní léze a tyto změny nepodcenili a dostavili se k vyšetření kožního povrchu k odborníkovi, který by je odeslal do specializovaného centra. U maligního melanomu obzvláště platí, že čím časnější diagnóza a chirurgické odstranění nádoru s příslušnou léčbou, tím lepší prognóza. Bohužel při diagnostice pokročilého onemocnění je prognóza nemocných špatná.

Byla bych ráda, kdyby moje práce pomohla k lepšímu povědomí o tomto nádorovém onemocnění. Tomuto cíli také věnuji edukační leták. V boji s maligním melanomem jsou naprosto zásadní hlavně preventivní opatření, snaha o neustálou osvětu, správná a včasná diagnostika a léčba. **Melanom píše na kůži svým vlastním inkoustem vzkaz, který je pro každého viditelný a čitelný!**

SEZNAM ZDROJŮ

1. KRAJSOVÁ, Ivana. *Atlas kožního melanomu: klinika, morfologie, stadium a prognóza*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2008, 244 s. ISBN 9788073451516.
2. CHIN, L., G. MERLINO a R. A. DEPINHO. Malignant melanoma: modern black plague and genetic black box. *Genes & Development* [online]. 1998, vol. 12, issue 22, s. 3467-3481 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1101/gad.12.22.3467.
3. FIKRLE, T., K. PIZINGER, H. SZAKOS, P. PANZNEROVA, B. DIVISOVA a S. PAVEL. Digital dermatoscopic follow-up of 1027 melanocytic lesions in 121 patients at risk of malignant melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2012, vol. 27, issue 2, s. 180-186 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04438.x.
4. ATHANASIADIS, E. I., K. ANTONOPOULOU, F. CHATZINASIOU, C. M. LILL, M. M. BOURDAKOU, A. SAKELLARIOU. A Web-based database of genetic association studies in cutaneous melanoma enhanced with network-driven data exploration tools. *Database*. 2014-01-09, vol. 2014, issue 0, bau101-bau101. DOI: 10.1093/database/bau101.
5. TUCKER, Margaret A. Melanoma Epidemiology. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [online]. 2009, vol. 23, issue 3, s. 383-395 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.03.010.
6. MILLER, Arlo J. a Martin C. MIHM. *Melanoma*. ISBN 10.1056/nejmra052166.
7. STANTON, Warren R., et al. Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. *Health Promotion International*, 2004, 19.3: 369-378.
8. VRANOVA, Jana, Monika ARENBERGEROVA, Petr ARENBERGER, Antonin VRANA, Jozef ZIVCAK, Hana KOLAROVA a Jozef ROSINA. Malignant melanoma in the czech republic: incidence and mortality according to sex, age and disease stage. *Biomedical Papers* [online]. 2012 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.5507/bp.2012.081.
9. LACY, Katie E, Sophia N KARAGIANNIS, Frank O NESTLE, Peter ELSNER a Frank O. NESTLE. *Immunotherapy for melanoma*. ISBN 10.1007/978-3-642-02035-3_137.
10. MACKIE, R. M., A. HAUSCHILD a A. M. M. EGGERMONT. *Epidemiology of invasive cutaneous melanoma*. ISBN 10.1093/annonc/mdp252.

11. OLSEN, C. M., H. J. CARROLL a D. C. WHITEMAN. *Familial Melanoma: A Meta-analysis and Estimates of Attributable Fraction*. ISBN 10.1158/1055-9965.epi-09-0928.
12. KRŠKA, Zdeněk. *Chirurgická onkologie*. DOI: 978-80-247-4284-7.
13. MCKENNA, Jeffrey K., et al. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatologic surgery*, 2006, 32.4: 493-504.
14. DUMMER, R, M GUGGENHEIM, AW ARNOLD, R BRAUN a R VON MOOS. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Medical Weekly*. s. -. DOI: 10.4414/smw.2011.13320.
15. ERKURT, Mehmet, Ismet AYDOGDU, Irfan KUKU, Emin KAYA a Yalcin BASARAN. Nodular melanoma presenting with rapid progression and widespread metastases: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2009, vol. 3, issue 1, s. 50-. DOI: 10.1186/1752-1947-3-50
16. Chamberlain A, Ng J. Cutaneous melanoma, atypical variants and presentations. *Aust Fam Physician*. 2009 Jul;38(7):476-82.
17. MARGHOOB, Ashfaq A, Alon SCOPE, Irfan KUKU, Emin KAYA a Yalcin BASARAN. The Complexity of Diagnosing Melanoma: a case report. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009, vol. 129, issue 1, s. 11-13. DOI: 10.1038/jid.2008.3
18. DEMIERRE, Marie-France, Michael S. SABEL, Kim A. MARGOLIN, Adil I. DAUD a Vernon K. SONDAK. State of the science 60th anniversary review: a case report. *Cancer*. 2008-10-01, vol. 113, S7, s. 1728-1743. DOI: 10.1002/cncr.23643.
19. VAN KEMPEN, Léon C, Michael S. SABEL, Kim A. MARGOLIN, Adil I. DAUD a Vernon K. SONDAK. 5th Canadian Melanoma Conference: research frontiers. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2011, vol. 11, issue 6, s. 845-848. DOI: 10.1586/era.11.62.
20. SPATZ, Alan, et al. The biology of melanoma prognostic factors. *Discovery medicine*, 2010, 10.50: 87-93.
21. *Interní Med.* 2003; 4: Vyšetření sentinelové uzliny u maligního melanomu, MUDr. Petr Beneš, prof. MUDr. Jindřich Macháček CSc, MUDr. Jan Cincibuch, MUDr. Karel Cwiertka, MUDr. Pavel Koranda Ph.D.
22. Krajsová I, Vítková I, Šuk J, et al. Význam vyšetření sentinelových uzlin u melanomu: I. Obecný přehled. *Čes-slov Derm.* 2005; <http://www.internimedica.cz/pdfs/int->

/2006/07/09.pdf80: 140–146.

23. DICKSON, Paxton V., Jeffrey E. GERSHENWALD a Lyn M. DUNCAN. Staging and Prognosis of Cutaneous Melanoma: impact on dermatopathology practice and patient management. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2011, vol. 20, issue 1, s. 1-17. DOI: 10.1016/j.soc.2010.09.007.
24. TESTORI, A., P. RUTKOWSKI, J. MARSDEN, L. BASTHOLT, V. CHIARION-SILENI, A. HAUSCHILD a A. M. M. EGGERMONT. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* [online]. 2009-07-17, vol. 20, suppl 6, vi22-vi29 [cit. 2015-03-10]. DOI: 10.1093/annonc/mdp257.
25. PIRIS, Adriano, Martin C. MIHM a Lyn M. DUNCAN. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2011, vol. 38, issue 5, s. 394-400. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2011.01699.x.
26. MOHR, P., A. M. M. EGGERMONT, A. HAUSCHILD a A. BUZAID. Staging of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* [online]. 2009, vol. 20, suppl 6, vi14-vi21 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1093/annonc/mdp256.
27. EIGENTLER, T. K., F. MEIER, U. KEILHOLZ, A. HAUSCHILD, C. GARBE, Claus GARBE, Selma UGUREL, Katharina C. KÄHLER, Axel HAUSCHILD a Dirk SCHADENDORF. Systemische Therapie des metastasierten Melanoms. *Der Onkologe* [online]. 2010, vol. 16, issue 12, s. 277-292 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1007/978-0-387-69219-7_20.
28. GROTZ, Travis E., Svetomir N. MARKOVIC, Lori A. ERICKSON, William S. HARMSSEN, Marianne HUEBNER, David R. FARLEY, Barbara A. POCKAJ, John H. DONOHUE, Franklin H. SIM, Clive S. GRANT, Sanjay P. BAGARIA, Thomas C. SHIVES, Charles M. BALCH a James W. JAKUB. Mayo Clinic Consensus Recommendations for the Depth of Excision in Primary Cutaneous Melanoma. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2011, vol. 86, issue 6, s. 522-528 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.4065/mcp.2011.0059.
29. MARSDEN, J. R., J. A. NEWTON-BISHOP, L. BURROWS, M. COOK, P. G. CORRIE, N. H. COX, M. E. GORE, P. LORIGAN, R. MACKIE, P. NATHAN, H. PEACH, B. POWELL a C. WALKER. Revised U. K. guidelines for the management of

cutaneous melanoma 2010. *British Journal of Dermatology* [online]. 2010, vol. 163, issue 2, s. 238-256 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09883.x.

30. GARBE, Claus, Axel HAUSCHILD, Matthias VOLKENANDT, Dirk SCHADENDORF, Wilhelm STOLZ, Uwe REINHOLD, Rolf-Dieter KORTMANN, Christoph KETTELHACK, Bernhard FRERICH, Ulrich KEILHOLZ, Reinhard DUMMER, Günther SEBASTIAN, Wolfgang TILGEN, Gerold SCHULER, Andreas MACKENSEN a Roland KAUFMANN. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Research* [online]. 2008, vol. 18, issue 1, s. 61-67 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1097/cmr.0b013e3282f0c893..

31. STROM, Tobin, Jimmy J. CAUDELL, Dale HAN, Jonathan S. ZAGER, Daohai YU, C. Wayne CRUSE, Suroosh S. MARZBAN, Jane L. MESSINA, Andy M. TROTTI, Vernon K. SONDAK a Nikhil G. RAO. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* [online]. 2013, vol. 120, issue 9, s. 1369-1378 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1002/cncr.28412.

32. BIBAULT, Jean-Emmanuel, Sylvain DEWAS, Xavier MIRABEL, Laurent MORTIER, Nicolas PENEL, Luc VANSEYMORTIER a Eric LARTIGAU. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiation Oncology* [online]. 2011, vol. 6, issue 1 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1186/1748-717x-6-12.

33. LEVITT, Seymour H., M. SIA, T. ROSEWALL a TP. WARDE. Primary treatment of early breast cancer with conservation surgery and radiation therapy. The effect of adjuvant chemotherapy. *Cancer* [online]. 1985, vol. 55, S9, s. 15-25 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1159/000139874.

34. MOCELLIN, S., S. PASQUALI, C. R. ROSSI a D. NITTI. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2010, vol. 102, issue 7, s. 493-501 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1093/jnci/djq009.

35. FLAHERTY, Keith. T, Uma YASOTHAN a Peter KIRKPATRICK. Vemurafenib. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. 2011, vol. 10, issue 11, s. 811-812 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1038/nrd3579.

36. ASCIERTO, Paolo A a John M KIRKWOOD. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *Journal of Translational Medicine* [online]. 2008, vol. 6, issue 1 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1186/1479-5876-6-62.
37. AMARIA, R. N., K. D. LEWIS, R. GONZALEZ, Mariya MITEVA, Pascale MARIANI, Vincent SERVOIS a Sophie PIPERNO-NEUMANN. Therapeutic options in cutaneous melanoma: latest developments. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* [online]. 2011, vol. 3, issue 5, s. 166-181 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1159/000328333.
38. HALAMA, Niels, Inka ZOERNIG a Dirk JAEGER. Advanced Malignant Melanoma: Immunologic and Multimodal Therapeutic Strategies. *Journal of Oncology* [online]. 2010, vol. 2010, s. 1-8 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1155/2010/689893.
39. WALKER, Michael J. Dacarbazine remains the reference standard treatment for metastatic melanoma. *Evidence-based Oncology* [online]. 2000, vol. 1, issue 1, s. 23-24 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1054/ebon.2000.0015.
40. PIÉRARD, Gérald E., François AUBIN a Philippe HUMBERT. Ipilimumab, a Promising Immunotherapy with Increased Overall Survival in Metastatic Melanoma?. *Dermatology Research and Practice* [online]. 2012, vol. 2012, s. 1-4 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1155/2012/182157.
41. HERSEY, P., L. BASTHOLT, V. CHIARION-SILENI, G. CINAT, R. DUMMER, A. M. M. EGGERMONT, E. ESPINOSA, A. HAUSCHILD, I. QUIRT, C. ROBERT a D. SCHADENDORF. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Annals of Oncology* [online]. 2009, vol. 20, suppl 6, vi35-vi40 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1093/annonc/mdp254.
42. SCHROHL, A.-S., Nils BRÜNNER, Mads HOLTEN-ANDERSEN, Fred SWEEP, John FOEKENS, Manfred SCHMITT a Michael J. DUFFY. Tumor markers: From laboratory to clinical utility. *Molecular & Cellular Proteomics* [online]. 2003, s. 189-207 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1007/978-1-59745-169-7_9.
43. BERNEBURG, Mark. Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011, vol. 365, issue 15, s. 1448-1450 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.3410/f.11406958.12428055.
44. ROBERT, C., L. THOMAS, C. GARBE, C. LEBBE, J. F. BAURAIN, A. TESTORI, M. MAIO, T. CHEN, A. HOOS a J. WOLCHOK. 9318 POSTER Phase 3 Randomized

Study of Ipilimumab (IPI) Plus Dacarbazine (DTIC) Vs DTIC Alone as First Line Treatment in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. *European Journal of Cancer* [online]. 2011, vol. 47, S657-S658 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1016/s0959-8049(11)72527-8.

45. FLAHERTY, Keith T., Igor PUZANOV, Kevin B. KIM, Antoni RIBAS, Grant A. MCARTHUR, Jeffrey A. SOSMAN, Peter J. O'DWYER, Richard J. LEE, Joseph F. GRIPPO, Keith NOLOP a Paul B. CHAPMAN. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010-08-26, vol. 363, issue 9, s. 809-819. DOI: 10.1056/NEJMoa1002011.

46. FANG, Lei, Anke S LONSDORF a Sam T HWANG. Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2008, vol. 128, issue 11, s. 2596-2605 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1038/jid.2008.101.

47. JOHANNESSEN, Cory M., Jesse S. BOEHM, So Young KIM, Sapana R. THOMAS, Leslie WARDWELL, Laura A. JOHNSON, Caroline M. EMERY, Nicolas STRANSKY, Alexandria P. COGDILL, Jordi BARRETINA. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*. 2010-11-24, vol. 468, issue 7326, s. 968-972. DOI: 10.1038/nature09627.

48. EMILE, Carole. Vemurafenib (Zelboraf®), première thérapie ciblée dans le mélanome métastatique. *Option/Bio* [online]. 2012, vol. 23, issue 474 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1016/s0992-5945(12)71303-x.

49. ANDREWS, Stephanie a Stephanie ANDREWS. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Management and Research* [online]. 2012 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.2147/cmar.s31873.

50. KOPPER, László a Melinda HAJDÚ. Tumor stem cells. *Pathology & Oncology Research* [online]. 2004, vol. 10, issue 2, s. 69-73 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1007/bf02893458.

51. Immunotech ideas. *Nature* [online]. 1986, vol. 324, issue 6094, s. 284-288 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1038/324284a0.

52. MALATI, T. Whether western normative laboratory values used for clinical diagnosis are applicable to Indian population? An overview on reference interval. *Indian Journal of*

Clinical Biochemistry [online]. 2009, vol. 24, issue 2, s. 111-122 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1007/s12291-009-0022-1.

53. KLENER, P., ŠŤASTNÝ, M. Posuzování léčebné odpovědi u zhoubných nádorů a potřeba úpravy kritérií pro hodnocení účinnosti imunoterapie. *Remedia*, 2010, 20, s. 332–336.

54. HAYES, D. F., R. C. BAST, C. E. DESCH, H. FRITSCHÉ, N. E. KEMENY, J. M. JESSUP, G. Y. LOCKER, J. S. MACDONALD, R. G. MENNEL, L. NORTON, P. RAVDIN, S. TAUBE a R. J. WINN. Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Markers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 1996, vol. 88, issue 20, s. 1456-1466 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.1093/jnci/88.20.1456.

55. HEIDORN, Sonja J., Carla MILAGRE, Steven WHITTAKER, Arnaud NOURRY, Ion NICULESCU-DUVAS, Nathalie DHOMEN, Jahan HUSSAIN, Jorge S. REIS-FILHO, Caroline J. SPRINGER, Catrin PRITCHARD a Richard MARAIS. Kinase-Dead BRAF and Oncogenic RAS Cooperate to Drive Tumor Progression through CRAF. *Cell*. 2010, vol. 140, issue 2, s. 209-221. DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.040.

56. XING, Mingzhao. Prognostic utility of BRAF mutation in thyroid cancer. *Journal of Cancer Science & Therapy* [online]. 2011, vol. 03, S4, s. 161-173 [cit. 2015-02-15]. DOI: 10.4172/1948-5956.10000s4.

Internetové zdroje

57. ŠTEFANOVÁ, Veronika. Evropský den melanomu přinesl velký zájem o vyšetření i v Nemocnici Na Bulovce. In: *Rozhlas.cz: Český rozhlas - zprávy* [online]. 2014 [cit. 2014-12-12]. Dostupné z: <http://www.rozhlas.cz/zpravy/regiony/_zprava/evropsky-den-melanomu-prinesl-velky-zajem-o-vysetreni-i-v-nemocnici-na-bulovce--1349458>.

58. Navštivte Stan proti melanomu. In: ORDINACE.CZ, Redakce. *Ordinace.cz* [online]. 2014 [cit. 2015-02-05]. Dostupné z: <<http://www.ordinace.cz/clanek/navstivte-stan-proti-melanomu/>>.

59. Evropský den melanomu 2014. In: *MOU.cz - Masarykův onkologický ústav* [online]. 2014 [cit. 2014-01-13]. Dostupné z: <<https://www.mou.cz/evropsky-den-melanomu-2014/t4304>>.

60. LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. *Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib)*. In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

61. *Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 2014 [cit. 2014-09-18]. Dostupné z: <www.linkos.cz>.

62. EU. *European medicines agency* [online]. 1995-2015 [cit. 2015-03-10]. Dostupné z: <<http://www.ema.europa.eu/>>.

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled predispozičních faktorů pro vznik maligního melanomu respondentů obou kazuistik

Tabulka 1 Přehled predispozičních faktorů pro vznik maligního melanomu respondentů obou kazuistik

Posuzované aspekty	Pacient č. 1	Pacient č. 2
Věk	26 let	46 let
Doba před 1. vyšetřením	7 let	2 roky
Rodiče s onkol. onem.	Ne	Ano
Chronická medikace	Ne	Ne
Kouření	Ne	Ne
Alergie	Ne	Mírná
Zaměstnání	Číšník	Topenář
Fototyp	II.	II.
Etnický původ	Středoevropan	Středoevropan
Schopnost opálení	Velmi dobře	Špatné, červenání
Délka opalování	2 hodiny	Ne
Ochrana faktorem	Ano	Ano
Spálení kůže	Ne	Cca 10x
Dysplastické névy	Ne	Ne
Dovolené u moře/rok	8 týdnů	4 týdny
Migrace po světě	Ne	Ne
Solárium	Ne	Ne

Zdroj: Vlastní zpracování.

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Zhoubný melanom kůže, vývoj v čase

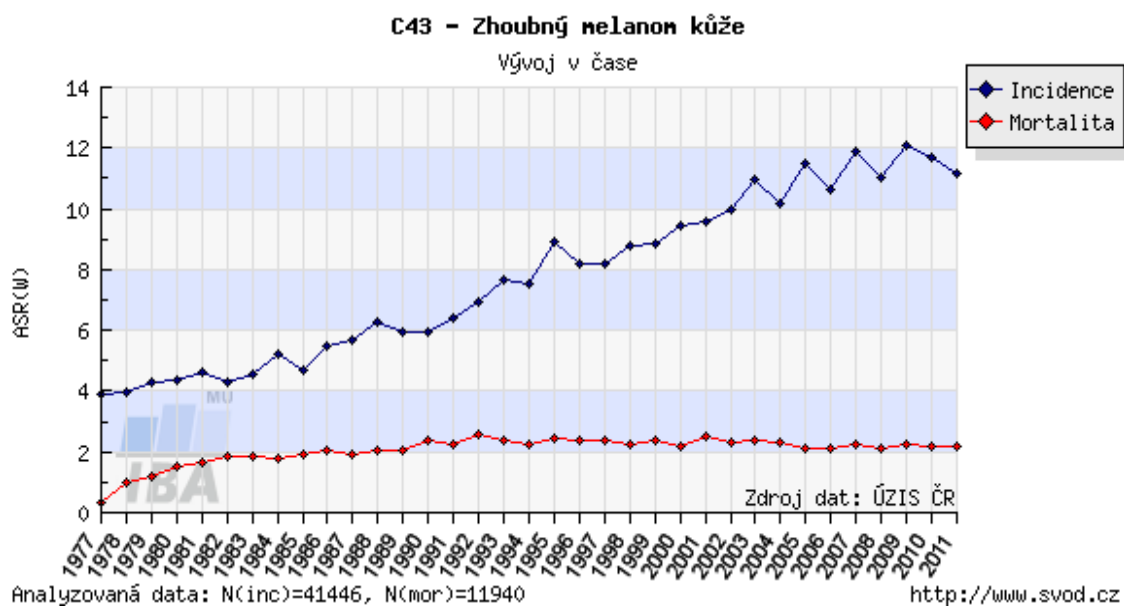
Graf 2 Zhoubný melanom kůže, incidence, regionální přehled

Graf 3 Zhoubný melanom kůže, incidence, věková struktura

Graf 4 Zhoubný melanom kůže, vývoj zastoupení klinických stádií

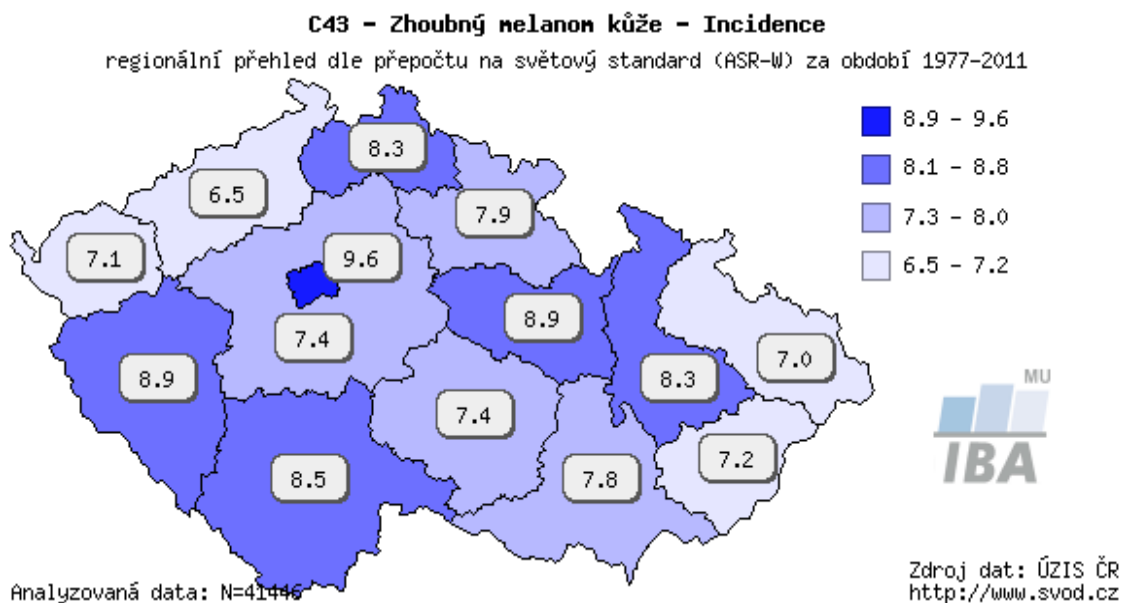
Graf 5 Zhoubný melanom kůže, srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa

Graf 1 Zhoubný melanom kůže, vývoj v čase



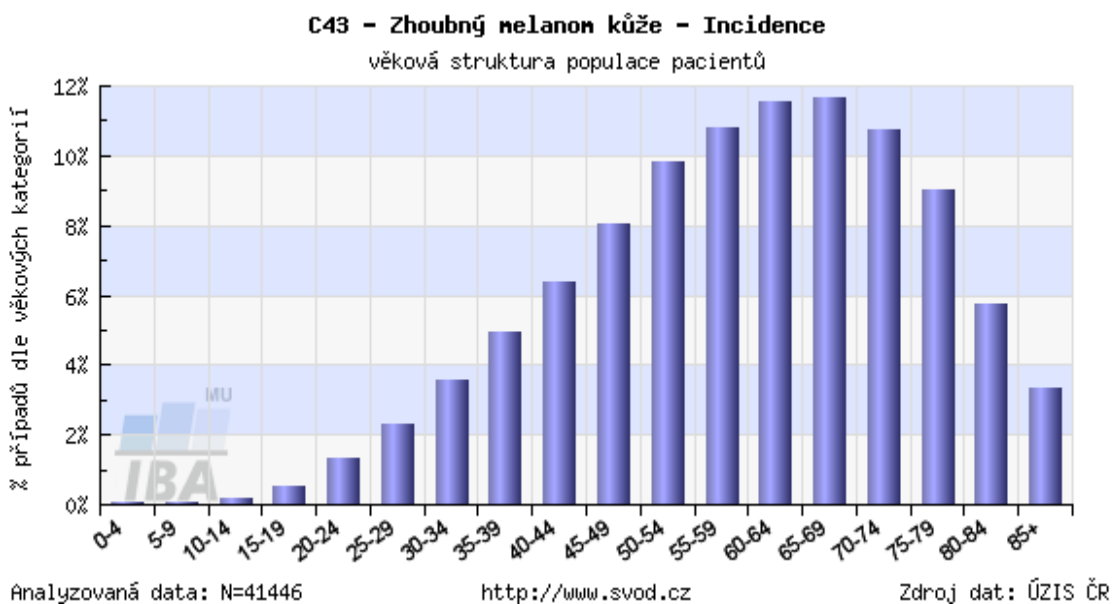
Zdroj: www.svod.cz

Graf 2 Zhoubný melanom kůže, incidence, regionální přehled



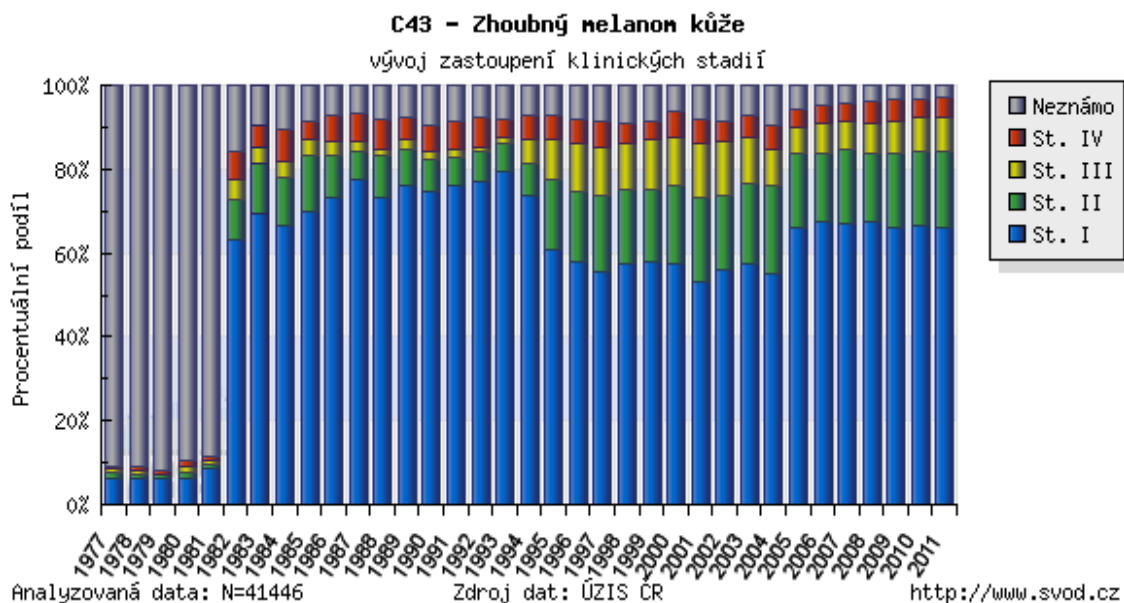
Zdroj: www.svod.cz.

Graf 3 Zhoubný melanom kůže, incidence, věková struktura



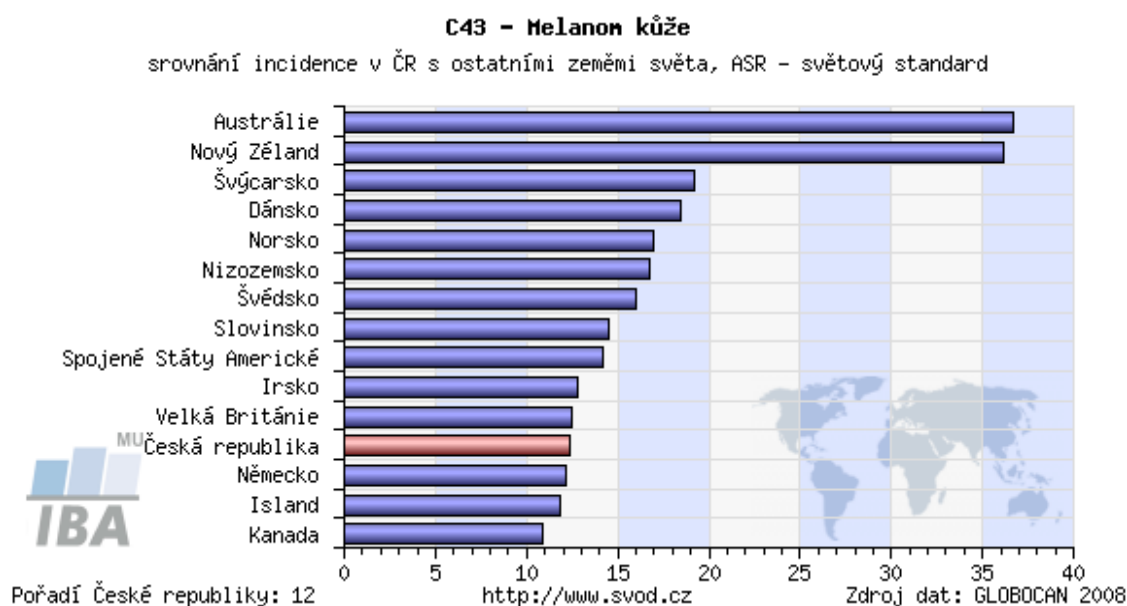
Zdroj: www.svod.cz.

Graf 4 Zhoubný melanom kůže, vývoj zastoupení klinických stádií



Zdroj: www.svod.cz

Graf 5 Zhoubný melanom kůže, srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa



Zdroj: www.svod.cz

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 PET scan před zahájením léčby s ipilimumabem

Obrázek 2 PET scan 12 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, výrazná remise

Obrázek 3 Fúze PET a CT před zahájením léčby s ipilimumabem, masivní metastázy lymfatických uzlin levé axily

Obrázek 4 Fúze PET a CT 12 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, výrazná parciální remise u metastáz lymfatických uzlin levé axily

Obrázek 5 Před zahájením léčby s vemurafenibem, kožní metastázy

Obrázek 6 Kontrola 12 týdnů po zahájení léčby s vemurafenibem, parciální remise kožních metastáz

Obrázek 7 PET/ CT vyšetření – duben 2010

Obrázek 8 PET/ CT vyšetření – duben 2010

Obrázek 9 PET/ CT vyšetření – duben 2011

Obrázek 10 PET/ CT vyšetření – duben 2011

Obrázek 11 PET/ CT vyšetření – říjen 2011

Obrázek 12 PET/ CT vyšetření – říjen 2011

Obrázek 13 Vyšetření MR – květen 2012

Obrázek 14 Vyšetření PET/CT – leden 2012

Obrázek 15 Vyšetření PET/CT – leden 2012

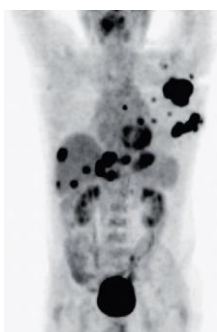
Obrázek 16 Vyšetření PET/CT – prosinec 2013

Obrázek 17 Vyšetření PET/CT – prosinec 2013

Obrázek 18 Vyšetření PET/CT – říjen 2014

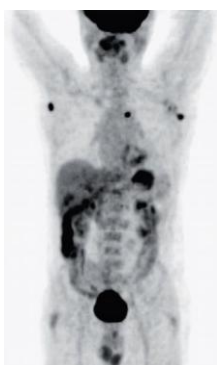
Obrázek 19 Vyšetření PET/CT – říjen 2014

Obrázek 1 PET scan před zahájením léčby s ipilimumabem



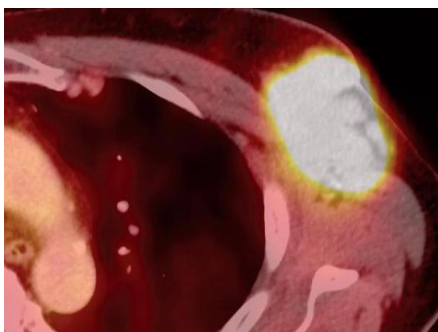
Zdroj: LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib). In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

Obrázek 2 PET scan 12 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, výrazná remise



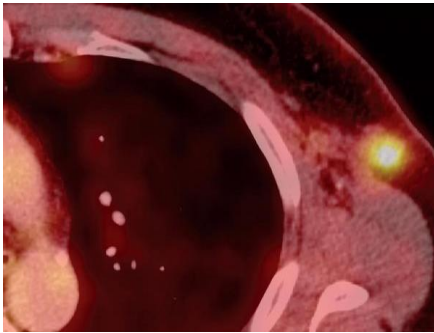
Zdroj: LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib). In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

Obrázek 3 Fúze PET a CT před zahájením léčby s ipilimumabem, masivní metastázy lymfatických uzlin levé axily



Zdroj: LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib). In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

Obrázek 4 Fúze PET a CT 12 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, výrazná parciální remise u metastáz lymfatických uzlin levé axily



Zdroj: LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib). In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

Obrázek 5 Před zahájením léčby s vemurafenibem, kožní metastázy



Zdroj: LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib). In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

Obrázek 6 Kontrola 12 týdnů po zahájení léčby s vemurafenibem, parciální remise kožních metastáz



Zdroj: LAKOMÝ, Radek a Alexandr POPRACH. Nové možnosti léčby u maligního melanomu (ipilimumab a vemurafenib). In: *E15.cz - Zdraví* [online]. 2012 [cit. 2014-11-14]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-moznosti-lecby-u-maligniho-melanomu-ipilimumab-a-vemurafenib-463792>>.

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Informovaný souhlas respondenta popisovaného v kazuistice č. 2

Příloha 2 Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Příloha 3 Edukační leták

INFORMOVANÝ SOUHLAS

NOVÉ A STÁVAJÍCÍ TRENDY PŘI ONEMOCNĚNÍ MALIGNÍM MELANOMEM

STUDENT

Jméno: Lenka Valtová
Katedra ošetrovatelství a porodní asistence
Fakulta zdravotnických studií ZČU
e-mail: stnova@fzs.zcu.cz

VEDOUcí BP

Jméno: MUDr. Inka Třešková Ph.D
Oddělení plastické chirurgie, FN Plzeň
Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60
e-mail: t.inka@seznam.cz

CÍL STUDIE

Posoudit nově a stávající trendy při onemocnění maligním melanomem

S Vaším svolením bude proveden rozhovor s Vámi, který bude zaznamenán na diktafon. Pořízený záznam nebude sdílen nikým jiným než studentem a vedoucím bakalářské práce. Záznamy budou ihned po kompletní studii vymazány. Úryvky z rozhovoru mohou být použity při prezentaci studie, ale tyto citace budou vždy anonymní. Vaše identita nebude rozpoznána, bude použit pseudonym.

Nemusíte odpovídat na žádné specifické otázky, pokud nebudete sám/sama chtít, a můžete také kdykoliv odstoupit od rozhovoru nebo studie.

SOUHLAS S VÝZKUMEM

Já

souhlasím s účastí ve výzkumné studii. Souhlasím se záznamem rozhovoru na diktafon. Rozumím, že mohu kdykoliv od rozhovoru nebo studie odstoupit a že citace rozhovoru budou použity anonymně, nebudu ve studii identifikována.

Podpis účastníka výzkumu:.....Datum:

Podpis studenta:.....Datum:

Vážená paní
Lenka Valtová
Studentka oboru Všeobecná sestra
Fakulta zdravotnických studií, Katedra ošetřovatelství a porodní
asistence
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

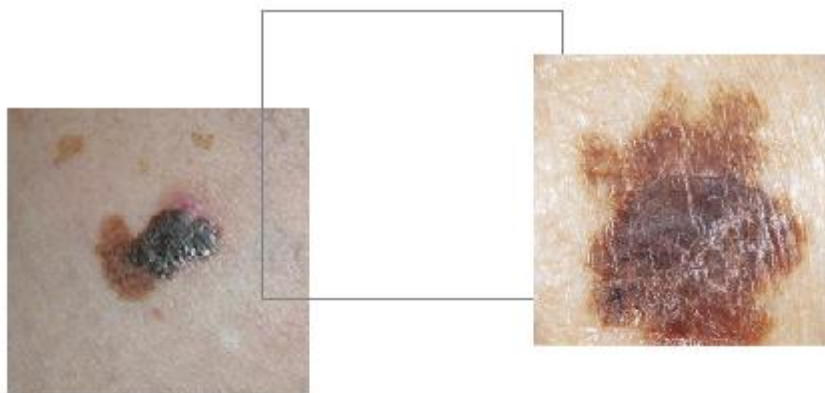
Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetřovatelskou péči FN Plzeň **povoluji** sběr informací o léčebných / zobrazovacích a radioterapeutických metodách používaných u pacientů *Onkologické a radioterapeutické kliniky (ORAK) / Oddělení plastické chirurgie (OPCH) FN Plzeň*, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Nové a stávající trendy při onemocnění maligním melanomem*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vrchní sestry oslovených pracovišť souhlasí s Vaším postupem.
- Vaše šetření osobně povedete.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372 / 2011 Sb., o zdravotních službách, v platném znění.
- **Informace Vám bude poskytovat prof. MUDr. Fínek Jindřich Ph.D., přednosta ORAK a MUDr. Třešková Inka Ph.D., lékařka OPCH.**
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, pokud budou uvedeny ve Vaší práci, musí být anonymizovány.
- Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či Organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí či pokud by spolupráci s Vámi zaměstnanci pociťovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná a je vyjádřením ochoty ke spolupráci oslovených zaměstnanců FN Plzeň s Vámi.

Maligní melanom – zhoubná rakovina kůže



Rakovinu kůže jako laici nezjistíme, ale nepřehlížejme jakékoliv změny znamének či vrádků a případné potíže, které nám způsobují:

- **znaménka různého charakteru, různé barvy či velikosti**
- **svědivost**
- **krvácení**
- **rychlý růst**
- **nepravidelnost okraje znaménka**

Melanom píše na kůži svým vlastním inkoustem vzkaz, který je pro každého viditelný a čitelný!

- **Vyléčit lze pouze při velmi včasném odstranění**
- **Velmi rychle metastazuje**
- **Pokročilá stádia končí smrtí**

Kožní vyšetření je neinvazivní nebolestivé vyšetření, které zabere několik minut, ale získat můžete roky života. Nezapomeňte na preventivní prohlídky vzít svou rodinu, vždyť utrpení člověka je utrpením celé rodiny na které nelze zapomenout.