

Etiopatogenéza, klinická diagnostika melanómu

MUDr. Desana Borecká

Kožná ambulancia NOÚ, Bratislava

Melanóm patrí k najzhubnejším nádorom. Jeho incidencia každoročne celosvetovo stúpa. Objavuje sa u čoraz mladších ľudí a patrí mu významné miesto medzi chorobami ľudí v produktívnom veku. Expozícia UV žiareniu, svetlý typ kože, prítomnosť dysplastických névov a pozitívna rodinná anamnéza predstavujú hlavné rizikové faktory na vznik melanómu. Interakcia medzi genetickými a environmentálnymi rizikovými faktormi, ktoré pomáhajú vzniku melanómu, sú stále predmetom skúmania. Eliminácia UV žiarenia a sledovanie vysokorizikových pacientov sú hlavné faktory, ktoré môžu redukovať zvyšujúci sa výskyt melanómu. Včasná a správna diagnostika melanómu je určujúci faktor na zlepšenie prežívania pacienta.

Kľúčové slová: melanóm, rizikové faktory, diagnostika

Etiopathogenesis and clinical diagnosis of melanoma

Melanoma belongs to the most malignant tumors. Its incidence is increasing every year worldwide. It appears to be distressing young population increasingly and presents nowadays a very important place among diseases affecting people of working age. Exposition to UV radiation, fair skin, the presence of dysplastic type of nevi and a positive family history represent the main risk factors for melanoma origination. The interactions between genetic and environmental risk factors, which support the melanoma formation, are still subject of research. Elimination of UV radiation and monitoring of high-risk patients are the main success factors that can reduce the increasing incidence of melanoma. Early and correct diagnosis of melanoma is the determining factor for the improvement of patient survival.

Key words: melanoma, risk factors, diagnosis

Dermatol. prax, 2016, 10(2): 63–67

Úvod

Melanóm je zhubný nádor kože, ktorý vzniká malignou premenou melanocytov, buniek bazálnej vrstvy epidermy tvoriacich pigment melanín, ktoré sú neuroektodermálneho pôvodu. Patrí k najzhubnejším a najzákernejším nádorom pre svoju schopnosť rýchlej tvorby metastáz s letálnym koncom. Je považovaný za ľudský nádor s najväčšou imunogénnou odpoveďou. Celosvetovo má výskyt melanómu neustále stúpajúci trend. Každý rok sa počet novodiagnostikovaných melanómov u obyvateľov väčšiny európskych krajín zvýši o 5 %. Tento nárast sa údajne v poslednom období ustálil v niektorých krajinách severnej a západnej Európy, v Austrálii, na Novom Zélande a v Severnej Amerike. Náznaky stabilizácie alebo klesajúci trend vo výskyte melanómu boli pozorované najmä v mladšej vekovej skupine (25 – 44 rokov). Tak isto v týchto krajinách hlásia stabilizáciu i klesanie v krivke úmrtnosti na melanóm. Predpokladá sa, že sa v týchto krajinách prejavil vplyv viacerých programov v primárnej a sekundárnej prevencii tohto zákerného ochorenia.

Incidencia melanómu narastá viac než incidencia ktorejkoľvek inej malignity. Objavuje sa u čoraz mladších jedincov a má významné miesto medzi chorobami ľudí v produktívnom veku. Za posledných 35 rokov sa výskyt melanómu zvýšil štvornásobne. Melanóm je

piata najčastejšia malignita u mužov a siedma najčastejšia malignita u žien, predstavuje 5 % všetkých nových prípadov rakoviny.

Melanóm sa môže vyskytnúť v každom veku, ale zriedkavo sa objaví u detí do desať rokov. Najčastejší vek u pacientov s melanómom sa udáva medzi 30. – 40. rokom a 55. – 70. rokom života. Melanóm je najčastejšia malignita u žien vo veku 25 – 29 rokov a druhá najčastejšia malignita u žien vo veku 30 – 34 rokov (po rakovine prsníka). Výskyt melanómu u mužov a žien sa pohybuje rôzne podľa veku, u ľudí mladších ako 40 rokov sa melanóm vyskytuje častejšie u žien ako u mužov, ale po 65 rokoch sa objavuje dvakrát častejšie u mužov ako u žien a po 80 rokov až trikrát častejšie u mužov ako u žien (1).

U mužov aj u žien sa pozoruje zvýšený výskyt melanómov vo všetkých hrúbkach (menej ako 1 mm, 1 – 2 mm, 2 – 4 mm a viac ako 4 mm), ale tento nárast bol odlišný podľa pohlavia: u žien sa zvýšil hlavne výskyt tenkých lézií (4,1 % ročne), u mužov bol najvýraznejší nárast hrubších lézií (2). Lepšia prognóza ochorenia býva u pacientov z lepších sociálnych skupín. U žien so svetlým typom kože sa melanóm najčastejšie vyskytuje na dolných končatinách, menej na ramenách a tvári, u mužov je maximum melanómov lokalizovaných na chrbte a prednej strane hrudníka. U ľudí s tmavým typom kože sa melanóm najviac objavuje na chodidlách a v periunguálnych lokalitách.

Etiológia

Príčiny transformácie melanocyту na melanómovú bunku sú nejasné. Pri vzniku ochorenia sa spoluzúčastňujú najmä dva faktory: genetická náchylnosť (svetlý typ kože) a prostredie, v ktorom sa človek pohybuje (UV lúče, geologická poloha). Jedna tretina melanómov vzniká z rôznych pigmentových névov, ale dve tretiny melanómov vznikajú tzv. „de novo“ – bez pre-existujúcej pigmentovej lézie na klinicky normálnej koži. Pri vzniku ochorenia zohrávajú úlohu rôzne genetické faktory, výskyt mnohopočetných a atypických névov na koži, vrodený fototyp kože. Najviac sú ohrození ľudia so svetlým typom kože (tzv. keltskej rasy), s fototypom I a II. Riziko vzniku ochorenia sa priamo úmerne zvyšuje s počtom melanocytárných névov, vrodených a získaných. Viac ako 50 névov zvyšuje riziko vzniku melanómu dvojnásobne. Mnohopočetné dysplastické (atypické) névy sú často klinické „simulátory“ melanómu, sú typické asymetrickým tvarom (tzv. charakter „volského oka“), často s nepravidelným ohraničením i sfarbením, sú rôznej veľkosti. Prítomnosť solitárneho dysplastického névu zvyšuje riziko vzniku melanómu dvojnásobne. Prítomnosť 10 dysplastických névov zvyšuje riziko vzniku melanómu desaťnásobne. U pacientov s viacpočetnými dysplastickými névami sa neodporúča preventívne odstraňovanie névov, nevyhnutná je však prísna dispenzarizácia a pri meniacom

sa néve chirurgické riešenie na špecializovanom pracovisku. Ochorenie xeroderma pigmentosum a familiárny syndróm dysplastických névov zvyšujú 500-násobne riziko vzniku malígneho melanómu. Ohrození sú aj pacienti po transplantáciách a pacienti na dlhoročnej imunosupresívnej liečbe.

Vrodená náchylnosť na melanóm

Približne 5 – 10 % melanómov vzniká v rodinách s dedičnou predispozíciou na melanóm. Pri familiárnom melanóme je preukázaná najčastejšie mutácia tumor supresorového génu *CDKN 2A*, kódujúceho sprostredkovane proteínu p53. Je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 9. Gén *CDK4*, ktorý má charakteristiku onkogénu, je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 12. Familiárny melanóm je výrazný rizikový faktor pre všetkých členov rodiny. Ak majú v rodine dvaja a viac príslušníkov dysplastické névy a melanóm, je člen rodiny s dysplastickými névami vystavený doživotnému až 100 % riziku vzniku melanómu. U nositeľov hereditárnych melanómov je udávaný nižší vek pri jeho vzniku, postihnutí majú často viacpočetné primárne melanómy a veľmi často majú mnohopočetné dysplastické névy (3).

Medzi rizikové faktory vzniku melanómu patria aj veľké kongenitálne névy, ktoré vyžadujú prísne sledovanie. Preventívne chirurgické riešenia týchto rozsiahlych névov môžu spôsobiť bolestivé a mutilujúce zákroky, ale neeliminujú riziko neskoršieho objavenia sa melanómu, pretože môže nastať malígný zvrst z hlbších dermálnych partií.

Vplyvy prostredia

Vystavenie ľudí ultrafialovému žiareniu je známy rizikový faktor pri rozvoji väčšiny melanómov. Predpokladá sa, že až 60 – 90 % nových melanómov vzniká v dôsledku zvýšenej expozície kože slnečnému žiareniu. Ultrafialové lúče UVA a UVB sú potenciálne karcinogénne a môžu iniciovať tvorbu melanómu cez mnohé mechanizmy vrátane potlačenia imunitného systému kože, indukcie delenia buniek melanocytov, produkcie voľných radikálov a poškodenia DNA.

Pri vzniku melanómu je zaujímavé, že často nemá priamy vzťah s množstvom slnečnej expozície, pretože sa udáva viac postihnutých pacientov pracujúcich v administratívnych prevádzkach ako tých, ktorí pracujú v exteriéroch. Melanóm sa objavuje viac aj u ľudí, ktorí žijú v mestách. Aj migrácia ľudí môže ovplyvniť zvýšené riziko objavenia sa melanómu. Ľudia so svetlou kožou, ktorí sa presťahovali do miest

Tabuľka. Prehľad rizikových faktorov na vznik melanómu podľa sily vedeckých dôkazov

Silná podpora	Slabá podpora	Nejednoznačná alebo chýbajúca podpora
Životný štýl a environmentálne vplyvy		
* Expozícia slnečnému žiareniu	Opaľovanie v soláriách	Externá hormonálna liečba/substitúcia
* Geografická lokalizácia	Obezita	Nikotinizmus, alkoholizmus, kofeinizmus
	Zamestnanie v priemysle	Vitamíny A a E
Faktory jedinca		
* Počet névov	Anamnéza rakoviny kože	Gravidita
* Dysplastické névy	Vyšší socio-ekonomický status	
* Rodinná anamnéza MM	Hnedé vlasy	
* Imunosupresia	Mužské pohlavie	
* Precitlivenosť na slnko; neschopnosť opáliť sa	Endogénny hormonálny status (vek menarché, množstvo pôrodov...)	
* Modrá alebo zelená farba očí		
* Blond alebo hrdzavé vlasy		

s vysokou intenzitou slnečného žiarenia, majú vyššie riziko vzniku melanómu.

Reakcia ľudskej kože na slnečné žiarenie nie je rovnaká. Opakované spálenie citlivej kože zvyšuje riziko melanómu, nebezpečné je spálenie hlavne v detskom veku a spálenie do pluzgierov. Pravidelné dovolenky pri mori zvyšujú riziko melanómu, rizikové sú hlavne pobyty pri mori v zime. Intermitentné opaľovanie je rizikovejšie ako chronické. Intermitentné slnečné žiarenie, najmä v detskom veku, sa považuje za príčinu melanómu hlavne u mladších pacientov. Pri vzniku melanómu sa môžu uplatňovať viaceré biologické cesty. U niektorých pacientov, ktorí boli silne vystavení UV žiareniu, sa melanóm objaví aj v lokalitách, ktoré neboli slnkom vôbec exponované (napríklad gluteálna oblasť) (2).

Molekulárne štúdie z posledného obdobia poukázali na genetickú heterogenitu melanómov s rozdielnou molekulovou charakteristikou pri nádoroch v rozdielnych anatomických lokalitách a s rozdielnou závislosťou od expozície slnku. Prerušovaná expozícia melanómu slnečnému žiareniu je typická najmä pre melanóm lokalizovaný na trupe a končatinách a s vysokou frekvenciou obsahuje BRAF mutáciu. Melanómy s chronickou expozíciou slnečnému žiareniu sú lokalizované zväčša na hlave a krku a sú nositeľmi NRAS mutácie menej často. Melanómy vyskytujúce sa v oblastiach nevystavovaných slnku sú najčastejšie lokalizované na akračoch a slizniciach a vyznačujú sa nízkou frekvenciou CKIT mutácie (4).

Osoby, ktoré často vyhľadávajú soláriá, majú 3-krát vyššiu pravdepodobnosť vzniku melanómu ako ľudia, ktorí nikdy nepoužili zariadenia

s umelým zdrojom UV žiarenia. Štyridsať hodín v soláriu zvyšuje riziko vzniku melanómu o 55 % (5). Z hľadiska vážnych následkov nadmernej expozície UV žiareniu na zdravotný stav človeka Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) preradila zdroje solárií z kategórie „pravdepodobne spôsobujúce rakovinu“ do kategórie „spôsobujúce rakovinu“ (2).

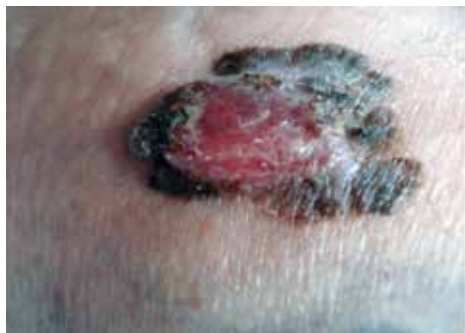
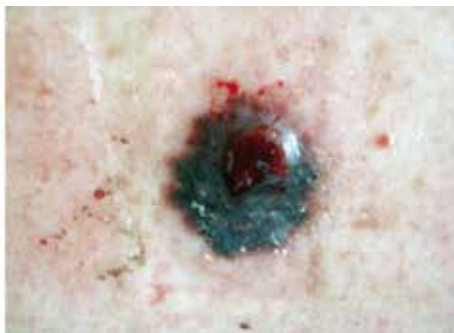
Ľudia vystavení ionizujúcemu žiareniu, napríklad pracovníci v jadrovom priemysle, piloti a palubní pracovníci, rádiologickí a rádioterapeutickí pracovníci môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku melanómu, tabuľka (5).

Tehotenstvo a melanóm

Melanóm môže robiť veľký problém v zdravotnej starostlivosti aj pre jeho rastúci výskyt najmä u mladšej populácie. V niektorých krajinách je 30 % až 35 % pacientok s melanómom v reprodukčnom veku, a tým sa môže stať, že sa melanóm môže objaviť aj v tehotenstve. Nedávne zistenia z viacerých kontrolovaných štúdií ukazujú, že tehotenstvo nemá vplyv na priebeh ochorenia, netvorí sa hrubšie typy nádorov a ani nemá vplyv na zvýšené riziko metastázovania do lymfatických uzlín alebo na horšie prežívanie tehotných žien s diagnózou melanómu (5).

Klinická diagnostika melanómu

Melanóm sa väčšinou vyskytuje na koži na miestach, kde je ho možné zachytiť v začiatkovej fáze nádorového rastu, v čase, keď ide o úplne vyliečiteľné ochorenie. Jedna štvrtina pacientov však prichádza na prvé vyšetrenia s prognosticky nepriaznivými typmi melanómov.

Obrázok 1. Nepriaznivé klinické prognostické faktory**Klinicky viditeľný vertikálny rast****Klinicky viditeľná ulcerácia****Obrázok 2.** Nepriaznivé klinické prognostické faktory**Nevýrazná pigmentácia nádoru****Prítomnosť spontánnej regresie**

V 80 % upozorní na diagnózu údaj „meniaceho sa pigmentového ložiska“ – zmena zafarbenia, zmena veľkosti (priemer, výška), zneostrenie ohraničenia pigmentovej lézie, asymetria, náchylnosť na krvácanie, svrbenie, vytvorenie rany na povrchu.

Základom dobrého kožného vyšetrenia je správne osvetlenie ordinácie a úplné vyzlečenie pacienta s kompletným prezretím a zhodnotením všetkých normálnych i atypických pigmentových ložísk na koži celého tela i na viditeľných častiach slizníc, vzájomné porovnanie všetkých pigmentových prejavov na koži. Melanóm vo väčšine prípadov býva na prvý pohľad iný ako okolité névy. Dôležitý je anamnestický údaj o trvalej postupnej zmene v pigmentovom ložisku.

Pri klinickej diagnostike melanómu je dôležitá intuícia a skúsené oko dermatológa v rozpoznávaní všetkých rysov, ktoré odlišujú v podozrivom ložisku zmeny benígne či malígne. Kvalitná diagnostika je základ dobrej prognózy ochorenia a stanovenia správnej stratégie liečby.

Klinická diagnostika sa opiera aj o ABCDEF kritériá, ktoré v mnohých prípadoch pomôžu diagnostikovať vyvíjajúci sa melanóm.

ABCDEF kritériá suspektného melanómu

Asymmetry (asymetria ložiska) – ložisko má asymetrický tvar, iný ako okolité névy

Border notching (nepravidelné ohraničenie) – nepravidelné okraje, výbežky

Color variegation (nepravidelná farba) – väčšinou stmavnutie, rôzna intenzita, viacfarebnosť

Diameter > 6 mm, (priemer väčšinou viac ako 6 mm)

Elevation (vyvýšenie) alebo **E**volúcia – vývoj, vytvorenie nodulárneho komponentu, ošupovanie, krvácanie, ulcerácia, svrbenie

F (funny looking lesion) – smiešne vyzerajúce ložisko – iné ako ostatné v okolí

Diagnostika melanómu v typických klinických obrazoch nerobí problémy. V atypických lokalitách alebo v prípade amelanotického melanómu často dochádza k diagnostickým omylom. Pri podozrení na melanóm kompletne vyšetrujeme aj LU v spádovej lokalite a pátrame po možných lentikulárnych metastázach.

Zvýšenie diagnostickej presnosti nám zabezpečuje vyšetrenie podozrivých lézií pomocou dermatoskopie, ktorá je v súčasnosti považovaná za štandardné dermatologické vyšetrenie. Vďaka

nej vieme odlišiť lézie melanocytárne od nemelanocytárnych, rozlíšiť benígne lézie od malígnych a zlepšiť diagnostické skóre pre melanóm. Metaanalýza 22 štúdií poukázala, že ak experti použili dermatoskopiu v rámci diferenciálnej diagnostiky, dosiahli výrazne vyššiu diagnostickú presnosť v porovnaní len s klinickou diagnostikou, a to práve pri sporných léziách. Využitie dermatoskopie vykazovalo v priemere až 89 % senzitivitu a až 79 % špecificitu (4). Charakteristické kritériá na diagnostiku melanómu, nazývané aj melanóm-špecifické, predstavujú mikromorfologické znaky, ako sú atypická pigmentová sieť, nepravidelné hnedo-čierne bodky alebo globule, prúžky a pigmentácie. Prídavné kritériá ako modro-biely závoj, polymorfná cievná zložka či červené lakúny sú typické pre invazívny melanóm (36 – 39). Amelanotický a bezpríznakový melanóm môžu predstavovať vážny diagnostický problém, hoci podozrenie na ne môže vzbudiť prítomný polyvaskulárny vzhľad, alebo, naopak, – ak lézie nevykazujú typické melanotické alebo nemelanotické dermatoskopické charakteristiky (4).

Prebioptická diagnostika melanómu je stanovovaná v niektorých špecializovaných pracoviskách aj pomocou sonografie kože, konfokálnej mikroskopie, optickej koherentnej tomografie a magnetickej rezonancie.

Najčastejšie klinicko-histopatologické formy melanómov sú:

1. Povrchovo sa šíriaci melanóm – SSM
2. Nodulárny melanóm – NM
3. Lentigo maligna melanoma – LMM
4. Akrálny lentiginózný melanóm – ALM
5. Mukózný lentiginózný melanóm – MLM

Odlišujú sa v klinickom obraze a v rôznom biologickom správaní. Typický MM sa nedá charakterizovať pre jeho mimoriadnu morfológickú mnohotvárnosť.

Povrchovo sa šíriaci melanóm, SSM

Je to najčastejšia forma melanómu, vyskytuje sa približne v 70 % prípadov. Býva lokalizovaný najčastejšie na trupe a predkoleniach. V jednej tretine vzniká z dysplastických névov. Vyskytuje sa ako nepravidelne oválne až polycyklické ložisko s typickou farebnou pestrosťou (hnedá, sivá, belavá, ružová). Zo začiatku prevažuje horizontálny rast nádoru (MM in situ), s progresiou dochádza k vertikálnemu rastu a tvorbe sekundárnej nodularity, ktorá signalizuje rast nádoru do hĺbky a tým aj horšiu prognózu ochorenia. Pre superficiálny melanóm je typická ložiskovitá spontánna regresia, ktorá sa prejavuje zmenou farby v ložisku.

Obrázok 3. Nepriaznivé klinické prognostické faktory: Anatomická lokalita, Axiálna lokalizácia – nádory lokalizované na hlave, krku a trupe majú horšiu prognózu



Obrázok 4. Nepriaznivé klinické prognostické faktory. vek – nad 65 r., pohlavie – muži – častejšia lokalita na trupe, častejšie nodulárny typ MM, makroskopické satelitné mts, makroskopicky viditeľné postihnutie regionálnych LU



Nodulárny melanóm, NM

Predstavuje asi 15 – 30 % prípadov. Vzniká väčšinou primárne na normálnej koži. Býva lokalizovaný najčastejšie na trupe, hlave, krku a predkoleniach. Je typický **rýchlym rastom** (týždne, mesiace). Lézie sú často symetrické a vytvárajú tmavohnedé až čierne vyvýšenia alebo prominujúce uzly s náchylnosťou na ulcerácie a krvácanie po minimálnom poranení. Nádor je charakteristický rýchlym vertikálnym rastom, preto patrí medzi vysokorizikové lézie. Päť percent nodulárnych melanómov býva amelanotických. Nepigmentované typy vytvárajú uzly farby kože, pripomínajúce granulačné tkanivo alebo polypoidné útvary. Ich diagnostika býva často problematická. Pri rýchlom raste podozrivých útvarov je vždy nutné ich radikálne chirurgické riešenie a histologické vyšetrenie. Klinická a dermatoskopická diagnostika nodulárnych melanómov môže spôsobovať problémy, pretože tento typ melanómu nemá ABCD kritériá.

Lentigo maligna melanoma, LMM

Predstavuje približne 5 – 15 % prípadov. Býva lokalizovaný najčastejšie na hlave, šiji a na slnku vystavených častiach končatín. Rastie pomaly (5 – 20 rokov) a vzniká z lentigo maligna, ktorý sa vyskytuje väčšinou u starých ľudí na slnkom exponovaných častiach kože. Maligna konverzia je charakterizovaná vznikom tmavohnedých až čiernych nepravidelných pigmentácií alebo vývojom modročiernych uzlov.

Akrálny lentiginózny melanóm, ALM

Predstavuje 2 – 8 % prípadov, (35 – 65 % u černochoch a Aziatov). Býva lokalizovaný na dlaniach, plantách a v nechťovom lôžku. Často sa neskoro diagnostikuje, preto pri nehojajúcich defektoch a zmenách na ploskách, prstoch a periunguálnych lokalitách treba myslieť na možnú formu akrálneho melanómu.

Okrem najčastejších foriem sa melanóm môže vyskytovať kdekoľvek na koži, na slizniciach, v dúhovke oka, mäkkých obaloch mozgu, v srdci, v urogenitálnom trakte, v LU (melanoma e loco ignoto). Existujú aj viaceré vzácnejšie typy melanómu, ale tieto sú diagnostikované prevažne až na základe histopatologického vyšetrenia (8).

Pre melanómy sú charakteristické dva extrémny: na jednom konci spektra sú pacienti s malými a tenkými kožnými léziami, ktorí sú prakticky úplne vyliečení rozšírenou chirurgickou excíziou, na druhej strane spektra sú pacienti s generalizovaným metastatickým postihnutím ochorenia, u ktorých sú liečebné možnosti veľmi obmedzené a u ktorých je pravdepodobnosť prežívania len 6 – 9 mesiacov.

Základné prognostické faktory melanómu

Najsilnejšie prediktory prežitia sú: 1) hrúbka nádoru, 2) prítomnosť ulcerácie, 3) mitotická aktivita (koreluje nepriamo úmerne s prežívaním; ak sa počet mitóz/mm² zvyšuje, prežívanie pri melanóme klesá), anatomický stupeň invazivity rastu, známky regresie, vaskulárna a perineurálna invázia, imunitná odpoveď, deztoplázia, Ki67 proliferatívny index.

Nepriaznivé klinické prognostické faktory (obrázky 1, 2, 3, 4):

1. klinicky viditeľný vertikálny rast v tumore
2. klinicky viditeľná ulcerácia
3. nevýrazná pigmentácia nádoru
4. znaky spontánnej regresie
5. axiálna lokalizácia – nádory lokalizované na hlave, krku a trupe majú horšiu prognózu
6. vyšší vek – starší pacienti majú hrubšie nádory
7. mužské pohlavie: muži majú prognosticky horšie formy ochorenia

Základným prvkom úspešnej liečby melanómu je jeho včasné chirurgické odstránenie s dostatočným bezpečnostným okrajom. Melanóm je nádor plne vyliečiteľný v počiatkových fázach nádorového rastu, preto je jeho včasné rozpoznanie základnou podmienkou úspešnej liečby.

Záver

Aj napriek tomu, že incidencia melanómu v posledných rokoch narastá, mortalita na nízko- a strednerizikové melanómy klesá, ale mortalita agresívne rastúcich vysokorizikových melanómov sa nemení. Včasný záchyt melanómu je najvýraznejší faktor prežitia.

Literatúra

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015 [online]. American Cancer Society. Available from: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>>. Accessed April 30, 2015.
2. Erdei E, Salina M, Torres S. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(11):1811–1823. doi:10.1586/era.10.170.
3. Krajsová I. *Melanom*. Praha. Czech Republic: Maxdorf; 2006: 332.
4. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *European Journal of Cancer*. 2012;48:2375–2390.
5. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, et al. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. *Review Environmental Health*. 2012;11(Suppl 1):S12.
6. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(3):364–380.
7. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schu J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953 – 2008 – are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2012;132:385–400.
8. Benca J, Havránková M, Hlavatá Z, et al. Manažment pacientov s maligným melanómom kože. Štandardný diagnostický a metodický postup. 51. *metodický list racionálnej farmakoterapie*. 2012;15(3–4):1–8.

MUDr. Desana Borecká

Kožná ambulancia NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
desana.borecka@nou.sk
