proLékaře.cz | 13.5.2024

15. Světový kongres o rakovinách kůže v Edinburghu ve dnech 2.–6. 9. 2014

Čes-slov Derm, 89, 2014, No. 6, p. 282–284

ÚVOD

Světový kongres kožní rakoviny má již svou tradici od r. 1983. Je pořádán Nadací kožní rakoviny (Skin Cancer Foundation) a zaměřuje se na nejnovější poznatky z experimentální a klinické onkologie. Diskutuje se zde také o otázkách prevence, screeningu, ale také organizace péče o nemocné s kožní rakovinou.

EPIDEMIOLOGIE A PREVENCE KOŽNÍ RAKOVINY

Prof. Boyle (France) konstatoval, že ze 7 biliónů celosvětové populace jsou 2 bilióny bez přístupu k lékařské péči a 1 bilión bez zdroje čisté vody. Populace bude i nadále narůstat a také stárnout. Zatímco incidence registrované kožní rakoviny v r. 2002 činila 10,4 mil. osob, v r. 2030 se očekává asi 20 mil. za rok. I další typy rakoviny porostou – čeká se 5 mil. úmrtí na rakovinu plic za rok. Výskyt steatózy jater (má až 5 % populace USA – přitom až 66 % populace USA trpí nadváhou) a až 1 % do 20–30 let zemře na hepatom. Výskyt karcinomu prsu z 1,6 mil. v r. 2010 se do r. 2030 zdvojnásobí na 3,1 mil., rakovina děložního čípku z 0,454 mil. stoupne na 0,6 mil. za rok. Alarmující vývoj postihuje zejména Afriku (Kaposiho sarkom, karcinom prsu apod.), kde chybí peníze, lékaři i vybavení (zejména radioterapeutické přístroje). Situace v onkologii se zdá (nejen v Africe) i celosvětově neuspokojivá: je málo peněz, péče není soustavně organizována, zhoršují se rozdíly mezi zeměmi i sociálními skupinami, existuje turistika za léčbou. Je potřeba vytyčit priority – důraz na prevenci, reorganizaci péče a spolupráci mezi státními a nestátními zařízeními.

Prof. Morris (Velká Británie) připomněl, že v éře počítačů se ani zdravotnictví nevyhne sběru a zpracování dat. Dodnes se čerpá z cenných údajů tzv. Framinghamské studie (malé městečko v USA, kde od r. 1948 soustavně zaznamenávali a vyhodnocovali zdravotní údaje o všech jeho obyvatelích ve věku 30–62 let), zejména v prevenci kardiovaskulárních chorob. Dalším příkladem je projekt lidského genomu. Pro vyspělou populaci představují vážný problém chronické choroby (zkracují a zhoršují život, čerpají peníze) – ve Skotsku trpí 42,2 % obyvatel nějakou chronickou nemocí (6,4 % má např. cukrovku). Ve Skotsku funguje 34 nemocnic a 1022 ordinací praktických lékařů (ve Skotsku žije asi 5 miliónů obyvatel), za 5 let došlo k nárůstu návštěv u lékaře o 6 %. Je nutné mít dotované národní a mezinárodní programy a registry, aby se mohlo správně plánovat.

Prof. Hay (Velká británie) upozornil na globální nárůst kožní rakoviny, zejména nemelanomové (NMSC) v Austrálii a v západní Evropě, ale naštěstí ne mortality.

Prof. Greenová (Austrálie) se zmínila o keratinocytových nádorech – bazaliomu (BCC) a spinaliomu (SCC). Jejich histologická klasifikace je nejednotná, také registrace v řadě zemí vůbec není. NMSC narůstá v Austrálii (hlavně Queenslandu, naopak v Tasmánii poklesla), v USA (v Novém Mexiku, v Arizoně), i v Evropě (zejména ve Walesu a Švédsku, ve Velké Británii vykazuje zřetelný severojižní gradient). Incidence melanomu ve všech zemích narůstá, hlavně u osob starších 65 let, v EU nyní překvapivě u žen. Mortalita naštěstí zůstává téměř stejná – u osob nad 65 let jen lehce stoupá, u mladších spíše klesá. Zvyšuje se podíl časných diagnóz (melanoma in situ), což může svědčit až o „přediagnostikování“. Hlavními cíli však zůstává stanovení diagnózy, primární prevence. Jedním z klíčových opatření je zákaz solárií – podařilo se již v Brazílii, od r. 2015 bude i v Queenslandu (Austrálie) – tam se také podařila snížit v letech 1982–2000 incidence invazivního maligního melanomu (MM) o 4–6 %.

EDUKAČNÍ A PREVENTIVNÍ PROGRAMY

Dr. Perry Robins (USA) je zakladatelem „The Skin Cancer Foundation“, která dnes již sdružuje celou řadu zemí po celém světě (ČR dosud není členem); více informací na www.skincancer.org. V r. 1983 uspořádal 1. světový kongres o kožních rakovinách, letos v Edinburghu to byl jubilejní 15. Příští se bude konat ve Vídni ve dnech 31. 8.–3. 9. 2016. Webové stránky má v 9 jazycích, v 7 jazycích vydal edukační brožury, nyní se připravuje ruská, čínská a arabská verze. Je autorem výukového programu „SunSmart“ (akreditovalo se 3500 lektorů). Letos v USA objel 50 měst autobus v rámci programu „2014 Road to Healthy Skin Tour“, v únoru 2014 byl zveřejněn program „Heads Up!“ pro vyšetřování kštice, podpořil 90 grantů.

Prof. Sinclair (Austrálie) varoval, že osvětová kampaň musí být finančně podporována: pokud není, pak úsilí opadá, a to má negativní dopad na obyvatelstvo – v USA nyní klesá spotřeba sunscreenů, v UK se zkracuje doba pobytu ve stínu. V Austrálii byla kampaň „SunSmart“ velmi úspěšná – je zavedena v 90 % škol, vybudovaly se slunolamy nad dětskými hřišti, objevili se oblečení manekýni na plakátech a TV reklamách. V Austrálii se také vytvořila příznivá legislativa: sunscreeny o SPF 30+ a vyšší jsou bez DPH, pracovníci venku na ně mají slevu a od r. 2015 budou v Queenslandu zakázána solária vůbec. Je

proLékaře.cz | 13.5.2024

však potřeba pracovat dále, změnit zakořeněné zvyklosti a se vzděláváním začít již u malých dětí.

Prof. Rigel (USA) zdůraznil, že nárůst incidence se nerovná mortalitě v případě kožní rakoviny (na rozdíl od rakoviny pankreatu). Primární prevence znamená hlavně fotoprotekci, která ovlivní incidenci, kdežto sekundární prevence je včasnou detekcí kožních nádorů a sníží hlavně mortalitu. Američtí lékaři již zlepšili svá doporučení pacientům. Screening se v USA provádí již od r. 1985, ale dermatologů je poměrně málo (v USA tvoří 1,1% všech lékařů).

Prof. Rhodesová (Velká Británie) popsala situaci ve Velké Británii. Kožní rakovina představuje ve Velké Británii 20 % všech rakovin, incidence NMSC je 160/100 tis. obyvatel/rok. Incidence MM se za posledních 30 let zčtyřnásobila, přitom asi 86 % MM vzniká po UV expozici. Proto je nutné bránit se UV ozáření: solária jsou zakázána osobám mladším 18 let, v solárních studiích jsou prováděny opakované inspekce. Byla realizována řada kampaní: v r. 2000 „Sun Awareness“, v r. 2003 „SunSmart“, v r. 2011 „Sun Aware Roadshow“, během olympiády v r. 2014 „Sun Aware Week“. Akce jsou přitom podporovány NHS (National Health Service) nebo BAD (British Association of Dermatologists). Přestože tyto kampaně vyžadují obrovské nasazení, výsledky tomu neodpovídají – zvyky lidí se nemění. Doporučuje především oslovit mladé. UVB spektrum pro vitamin D také výrazně poškozuje DNA. Krátké expozice UVB pomohou bělochům, ale černá kůže znamená mnohem větší překážku než používání sunscreenů – zde se doporučuje p. o. suplementace vitaminu D.

Prof. del Marmol (Belgie) představila organizaci Euromelanoma, která funguje od r. 1999, je zapojeno přes 30 zemí Evropy. Má webovou stránku v každé zapojené zemi, provádí se stejná kampaň, vyšetřovaným (je jich kolem 1,2 milionu za rok) je rozdáván unifikovaný dotazník. Podařilo se i dostat do Evropského parlamentu (v r. 2012 kvůli soláriím, v r. 2013 pro kožní rakovinu jako chorobu z povolání).

Prof. Maia (Brazílie) popsal situaci v Brazílii, kde v r. 2014 25 % ze všech nádorů tvoří rakovina kůže. Asi 54,3 % obyvatel je v riziku vzniku kožní rakoviny (u bělochů převažuje BCC). Mají program pro albíny, pořádají Národní den proti kožní rakovině, do kterého se zapojí 1500 lékařů a mediků.

Dr. Albertová (Indie) informovala o založení národního registru kožní rakoviny v několika indických státech, což pokrývá asi 7,5 % populace. Incidence kožní rakoviny v Indii je zatím nízká (NMSC představují 1,46 % rakovin, MM jen 0,12 %).

Prof. Surber (Švýcarsko) provedl analýzu tisku – problematika kožní rakoviny je zde probírána málo, nejvíce je zmiňován MM. Bylo nalezeno kolem 300 článků o vitaminu D (z toho 83 % doporučovalo slunění a p. o. příjem vitaminu D byl zmíněn jen jako možná alternativa) a asi 300 článků o soláriích (93 % z nich uvádí možná rizika). Bohužel asi 20–30 % článků uvádí mylné informace a z řady z nich čiší senzacechtivost.

Prof. Moseley (Velká Británie) předvedl analýzu fyzikálních vlastností žárovek. Klasická s tungstenovým vláknem dává svítivost 14 lm/W, halogenka trochu vyšší (25 lm/W) a nejlépe si vede dlouhá fluorescenční zářivka (80 lm/W). Ta se však nehodí pro běžné osazení a byla upravena do žárovkové patice CFL (Compact Fluorescent Light). Tím se snížila svítivost na 60 lm/W, kterou dosahují také LED (Light Emitting Diodes). Spektrální analýza však ukázala, že CFL mají několik vrcholů v UV oblasti – 302, 334, 365 nm, a mohou tak vyvolat fotosenzitivní obtíže u citlivých osob. Pokud se pokryjí průsvitným pláštěm (Double Envelope CFL), mají jen emise v 365 a 405 nm. Halogenky nemají UV emisi, emise LED neklesá pod 380 nm. Solária používaná před 10 lety nebyla tak nebezpečná – byla slabší (výkon lamp se ze 140 až 200 W zvýšil na dnešních 235 W – Cleo-lampy). EU limit pro zářivý výkon je 0,3 W/m^2 – při měřeních 9 z 10 solárií překročilo s průměrem na 0,56 W/m^2, nejvíce bylo naměřeno 1,32 W/m^2.

FOTOPROTEKCE

Prof. Stengel (Argentina) shrnul důležité momenty fotoprotekce. Za klíčovou považuje edukaci obyvatel s ohledem na rizikové skupiny závisející na socioekonomické úrovni populace, vhodná je spolupráce s médii. V Jižní Americe je spotřeba sunscreenů malá (jsou drahé), pro dobrou aplikaci jsou oblíbená lotia. UV indexu se nevěnuje příliš pozornost – je v Argentině totiž stále vysoký. Šíře střechy ochranného klobouku by měla mít nejméně šíři dlaně (nejméně 7,5 cm).

Prof. Hawk (Velká Británie) řešil problém fotoprotekce a vitaminu D – spektrum účinnosti UV záření ve fotosyntéze vitaminu D, vyvolání erytému a poškození DNA je přibližně stejné. Uvedl např. výsledky studie s 62 Poláky, kteří rozděleni do 3 skupin (s účinným UVB, širokospektrým sunscreenem a bez namazání) strávili týden na Tenerife a u všech se hladina vitaminu D zvýšila, kdežto kontrolní skupina 17 osob zůstala v Lodži, kde jejich vitamin D poklesl. I další studie podporují tezi, že běžné používání sunscreenů nepředstavuje riziko deplece vitaminu D. Stačí totiž krátká UVB expozice co největší plochy. Zatím není evidence, jak pravidelné poklesy vitaminu D v zimě jsou důležité. Suplementaci proto doporučuje až rizikovým skupinám.

Prof. Griffiths (Velká Británie) popsal aktinické stárnutí kůže jako změny pojiva v kůži (ztráta fibrilinu nastává velmi brzy) a rozdělil je na 2 fenotypy. Hypetrofický typ se solární elastózou a atrofický typ, který má sice méně vrásek, ale představuje vyšší riziko pro vznik aktinických nádorů.

Prof. Young (Velká Británie) uvedl důvody pro dodržování fotoprotekce: zejména poškozování DNA (thyminové dimery lze pak detekovat v krvi i v moči), dochází k imunosupresi v kůži. Nově se ale zmiňuje pozitivní UVA účinek na snížení krevního tlaku díky vazodilataci v kůži.

Dr. Whiteman (Austrálie) si pochválil dílčí úspěchy vzdělávacích kampaní v Austrálii. Výsledkem je zvýšené používání sunscreenů, klobouků, ale hlavně zkrácení ex-

proLékaře.cz | 13.5.2024

pozice slunci. Ke komunitním opatřením patří instalace stínidel nad dětskými hřišti.

RIZIKOVÉ FAKTORY KOŽNÍ RAKOVINY

Prof. Healy (UK) specifikoval rizikové faktory pro kožní rakovinu – genetické a zevní (karcinogeny, imunosuprese). UV záření je v kumulativní dávce vyvolávajícím faktorem SCC, krátká spálení spíše u BCC a MM. K tomu přispívá zeměpisná šířka, užívání solárií. Nejcitlivější jsou běloši, pak Asiaté, nejméně černoši. Varianta genu pro MC1R (melanokortin 1 receptoru) určuje ryšavý fenotyp při stimulaci tvorby feomelaninu. Uplatňují se i mutace pro antionkogen p53. Imunosuprese léky, infekty, dalšími malignitami situaci zhoršují.

Prof. Roop (USA) představil experimentální model SCC u myší. K jeho rozvoji přispívá mutace p53 (i když 80 % mutací p53 jsou bez ztráty funkce) – pro osoby s transplantací solidních orgánů (OTR) doporučuje analýzu typu mutace p53 a eventuálně pokus o obnovení funkce p53. Metastatický potenciál SCC je sdružen s micro RNA-9: vhodná je detekce tohoto markeru v uzlinách. K léčbě možno užít Doxetaxel a Verapamil.

Dr. Feltkampová (USA) řešila účast papiloma- a polyomavirů u některých kožních nádorů. HPV 16, 18 se podílejí na vzniku karcinomu děložního čípku (dnes již rozšířené očkování), HPV1 bradavice na nohou, HPV2 na rukou, HPV5 bývají nalézány někdy v SCC a BCC, HPV8ß u epidermodysplasia verruciformis. Lidské polyomaviry (HPyV) jsou také spojovány s některými nemocemi: BKPyV se ztrátou transplantačního štěpu, JCPyV s polymyeloleuko-encefalopatií, MCPyV s Merkelovým karcinomem, TSPyV s trichodysplasia spinulosa a NJPyV u nově popsaného syndromu dermatitis/retinis/myositis (vasculitis) u OTR. HPVß, µ mají afinitu ke kůži, přenášejí se kontaktem již v novorozeneckém období, dají se detekovat pomocí PCR v kožních stěrech. U myší inhibují diferenciaci a rohovění keratinocytů, opravu DNA i apoptózu. Virová nálož HPV v kožních nádorech je však malá a spíše se uplatňují jako kofaktor. Vhodná by mohla být vakcinace ještě před plánovanou transplantací. HPyV je hodně druhů a stále nové se objevují. Onkogenní potenciál má snad jen MCPyV.

Prof. Dotto (Švýcarsko) podrobně popsal field cancerisation: je to souhrn multifokálních a rekurentních epiteliálních tumorů s geneticky (a epigeneticky) podmíněnými změnami okolního epitelu a atrofickými a stárnoucími změnami okolního stromatu. Důležitý je signální systém Notch/CSL, který aktivuje diferenciaci kmenových buněk v nádorové SCC. Přitom se uplatňují nejen epidermální buňky, ale také fibroblasty v okolním stromatu.

Prof. Arronová (USA) vyjmenovala zásady chirurgické léčby vysoce rizikových kožních nádorů hlavy: hlavně u OTR, HIV+, lymfomů, leukémií, větší SCC nad 2 cm, zasahující nervy a kosti, špatně diferenciované s lymfovaskulární invazí. K vyloučení metastáz doporučuje provést CT a MRI s a bez kontrastu a celotělové PET/CT. U BCC je riziková velikost nad 2 cm, výskyt v H zóně, růst infiltrativní, mikronodulární, sklerotizující nebo morfeiformní, také pooperační invaze do chrupavky, kosti a perineurální prorůstání. Mimo PET/CT požaduje stejné vyšetření jako u SCC. Při operaci doporučuje široké okraje a Mohsovu mikrografii (eventuálně variety – torte a square techniku). Předoperační vyšetření se stanovením rizik, stejně tak mezioborovou spolupráci při řešení invaze.

IMUNOLOGIE NÁDORŮ

Prof. Wattová (Velká Británie) se snažila objasnit interakce mezi keratinocyty a imunokompetentními buňkami. Keratinocyty představují ochrannou obálku, která produkuje řadu cytokinů a chemokinů, mimo jiné TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Reakce zahrnuje i obranu vůči inzultům ze zevního prostředí (např. při hojení ran), a tak vznikají tumorózní formace typu papilomů. Při větší ráně, zánětlivém infiltrátu s účastí makrofágů můžeme předpovědět tvorbu tumoru – tu redukuje léčba antibiotiky a ablace TLR5 a tím i snížení flagellinu.

Prof. Marais (Velká Británie) uvedl, že v EU je více jak 100 tisíc melanomů a přes jak 15 tisíc končí smrtí. Asi 80 % je léčeno chirurgicky, 20 % má metastázy a 5 let tak přežije 5–10 % nemocných. Mutace v signální cestě cKIT u melanomových buněk je možným cílem pro léčbu: nejlépe mutace $BRAF^{V600E}$, kterou lze inhibovat Vemurafenibem. Na něj však vzniká záhy rezistence, jejíž mechanismus je složitý a lze dočasně řešit kombinací s jiným RAF a MEK inhibitory.

ZÁVĚR

Poznatky ze Světového kongresu kožní rakoviny jsou velmi důležité pro koordinaci národních i mezinárodních programů vzdělávání a prevence kožní rakoviny. Kožní rakovina v současné době nabývá stále více na významu v podmínkách stárnutí populace a v mnoha zemích je nejčastějším typem rakoviny u obou pohlaví.

Zpracoval: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
e-mail: ettler@fnhk.cz