



Overview of the risk factors of melanoma

Severija Pažemeckaitė,¹ Rūta Palionytė¹ Artūras Smirnovas¹

¹ Lithuanian university of health sciences, faculty of medicine

ABSTRACT

Melanoma is a melanocyte-derived tumor that begins in epidermis and progresses to the subcutaneous tissue. This is the most aggressive skin tumor, the decisive factor for the prognosis is the stage of the disease and its spread. Early diagnostic can significantly reduce the risk of mortality from melanoma. For this reason both general practitioner and the dermatologist are well aware of such risk factors of melanoma: UV radiation, PUVA therapy, atypical, changing moles, skin type, anamnesis of melanoma, other skin malignancies, positive familial history, age and sex, chronic immunosuppression and genetic predisposition. Understanding the clinical significance of these factors enables selective screening of patients at high risk for melanoma.

Keywords: melanoma, cancer, risk factors.

Melanomos rizikos veiksnių apžvalga

Severija Pažemėkaitė,¹ Rūta Palionytė¹ Artūras Smirnovas¹

¹ *Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas*

SANTRAUKA

Melanoma – tai melanocitų kilmės navikas, prasidedantis epidermyje ir peraugantis poodinius audinius. Tai pats agresyviausias odos navikas, kurio lemiamas prognozės veiksnys – ligos stadija ir išplitimas. Ankstyva diagnostika gali reikšmingai sumažinti mirtingumo nuo melanomos riziką. Būtent todėl tiek bendrosios praktikos gydytojui, tiek gydytojui dermatovenerologui svarbu gerai suprasti melanomos rizikos veiksnius: UV spinduliuotę, PUVA terapija, atipiniai, besikeičiantys apgamai, šviesus odos tipas, melanoma anamnezėje, kiti odos piktybiniai navikai, teigiama šeiminė anamnezė, amžius ir lytis, lėtinė imunosupresija ir genetinė predispozicija. Suprantant šių veiksnių klinikinę reikšmę, galima vykdyti atrankinę pacientų, turinčių didelę riziką susirgti melanoma, patikrą.

Raktažodžiai: melanoma, vėžys, rizikos faktoriai.

Įvadas

Melanoma – pats agresyviausias odos navikas, išsivystantis iš supiktybėjusių, pigmentą gaminančių ląstelių melanocitų. Per pastaruosius dešimtmečius sergamumas melanoma didėja – 2012 metais pasaulyje buvo užregistruota 232 tūkst. naujų melanomos atvejų, kai tuo tarpu 2000-aisiais metais jų buvo beveik 2 kartus mažiau – 132 tūkst. atvejų [1,2]. Melanoma labiausiai paplitusi tarp baltaodžių, iš 2012 metais susirgusių žmonių 43,3 proc. sudarė europiečiai [2]. Iki 90 proc. atvejų melanoma išsivysto odoje, rečiau – kituose organuose, kurių lastelės turi melanino (nosyje, akių tinklainėje, burnoje)[1,3]. Dažniausia yra paviršiumi plintanti melanoma, diagnozuojama 60-70 proc. pacientų, vyresnių nei 30-50 metų [3]. Diagnozavus melanomą I-oje stadijoje, gydant 5 metų išgyvenamumas siekia beveik 100%, tuo tarpu IV stadijoje – tik 10 – 25% [4]. Todėl, siekiant sumažinti mirtingumą nuo šios ligos, svarbus ne tik gyventojų švietimas apie saugų elgesį saulėje, bet ir atrankinė pacientų, turinčių didelę riziką susirgti melanoma, patikra. Vertinant kiekvieno paciento rizikos veiksnius, svarbiausia yra išsami anamnezė ir paciento apžiūra [5,6].

Pagrindiniai rizikos veiksniai

Išskiriami šie pagrindiniai rizikos veiksniai, kurie lemia melanomos išsivystimą: UV spinduliai (UVA ir UVB), vaikystėje buvę odos nudegimai, PUVA terapija, atipiniai, besikeičiantys apgamai, šviesus odos tipas, melanoma anamnezėje, kiti odos piktybiniai navikai, teigiama šeiminė anamnezė, amžius ir lytis, lėtinė imunosupresija ir genetinė predispozicija.

UV spinduliai (UVA ir UVB)

Pagrindinė melanomos priežastis (apie 80 proc. atvejų) yra stiprus ultravioletinių saulės spindulių poveikis odai, ypač ankstyvoje jaunystėje. Kuo didesnis odos nudegimų saulėje skaičius anamnezėje, tuo didesnė melanomos išsivystymo rizika. Asmenys, kurie vaikystėje arba paauglystėje turėjo penkis ar daugiau stiprius odos nudegimus, turi dvigubai didesnę riziką susirgti melanoma [7-9]. Be to, melanomos paplitimas yra didesnis tarp žmonių, kurie migruoja iš šiaurės link pusiaujo platumos, ypač jei migruojama vaikystėje [10]. Tai galima paaiškinti tuo, jog žmonės iš šiaurinių platumų dažniausiai yra šviesesnės odos, linkę greičiau nudegti saulėje, o pusiaujo regionuose saulės

spinduliuotės yra daugiau ir ji intensyvesnė. Pusiaujo srityje, lyginant su šiaure, yra daugiau ultravioletinės B spinduliuotės (UVB, bangos ilgis 290-320 nm), kuri labiau susijusi su melanomos išsivystimu, nei ultravioletinė A (UVA bangos ilgis 320-400 nm). Dėl tokio saulės poveikio melanomos paplitimas didesnis pusiaujo regionuose [8]. Nors soliariumuose didžioji dalis spinduliuotės yra UVA, dirbtinių saulės spindulių poveikis odai per laiko vienetą yra gerokai didesnis ir didina melanomos riziką, ypač jaunesniems nei 35 metų žmonėms [7,8].

PUVA terapija

Žvynelinės ir kitų odos ligų gydymui naudojamas psoralenas ir ultravioletinės spinduliuotės A (PUVA) poveikis yra susijęs su pavėluota padidėjusia melanomos rizika. Tyrime, kuriame dalyvavo 1380 pacientai, sergantys sunkia žvyneline bei gydomi PUVA, per pirmuosius 15 metų po gydymo invazinių ar *in situ* odos melanomų dažnis nebuvo didesnis už bendros populiacijos. Vis dėlto visų melanomų dažnis 5 kartus padidėjo praėjus nuo 16 iki 20 metų nuo taikyto gydymo ir daugiau nei 12 kartų, tada kai pasibaigė 20 metų stebėjimas. Dar vienas svarbus rodiklis yra gydymo intensyvumas – didesnes PUVA dozes gavę pacientai turėjo didesnę odos melanomos riziką [11].

Apgamų skaičius ir struktūra

Nustatyta, jog apie trečdalis melanomos atvejų yra išsivystę iš prieš tai buvusių apgamų. Galimybė apgamui, kuris diagnozuotas 20 metų pacientui, per gyvenimą (iki 80 metų) išsivystyti iki melanomos yra 1 iš 3 tūkst. vyrams ir 1 iš 11 tūkst. moterims [12]. Įrodyta, jog apgamų skaičius yra tiesiogiai susijęs su melanomos rizika – jei odoje yra 100 ir daugiau apgamų, melanomos rizika padidėja apie 7 kartus. Kitas rizikos veiksnys – atipiniai ir kintantys apgamai. Jie apibūdinami kaip asimetriniai, nelygiais kraštais, nevienodos spalvos, >5 mm apimties, besikeičiantys (forma ir/ar dydžiu) apgamai. Literatūros duomenimis, net 1 displastinis

apgamas yra susijęs su didesne melanomos rizika, o 5 displastiniai apgamai riziką padidina 6 kartus [12]. Melanomos riziką didina ir įgimti melanocitiniai apgamai, ypač – jei apgamas didelis (>20 cm). Diagnozavus didelį įgimtą melanocitinį apgamą, galimi keli pasirinkimai: nuolatinis periodiškasis (kas mėnesį) apgamo stebėjimas arba profilaktinis apgamo šalinimas. Jei nusprendžiama apgamą šalinti, tai daryti rekomenduojama anksti, nes iki 70 proc. melanomų iš didelių įgimtų melanocitinių apgamų išsivysto iki 10 metų. Mažų (<1,5 cm) ar vidutinio dydžio (1,6-19,9 cm) įgimtų melanocitinių apgamų absoliuti rizika per gyvenimą susirgti melanoma yra 0-5 proc., reliatyvi rizika – 10 proc. Esant nedideliems apgamams, melanoma dažniau vystosi vaikams jau subrendus, todėl tokių apgamų vaikystėje skubėti šalinti nebūtina [13-15].

Odos tipas

Pirmojo odos tipo žmonės turi didžiausią riziką susirgti melanoma. Šviesi odos spalva, raudoni arba šviesūs plaukai, mėlynos arba žalsvos akys, strazdanos ir polinkis greitai nudegti saulėje nulemia didesnę odos jautrumą saulės šviesai. Toks odos fenotipas riziką didina nuo 2 iki 4 kartų [12].

Melanoma anamnezėje

Riziką pakartotinai susirgti padidina iki 8 proc. (50 proc. – per pirmuosius metus), persirgus ir turint displastinių apgamų, rizika padidėja 2-3 kartus (iki 25 proc.). Antrinės melanomos išsivystymo rizika per penkerius metus nuo diagnozės svyruoja nuo 2 iki 11 procentų [16,17]. Rizika panaši pacientams, kurių pirminis vėžys buvo *in situ* arba invazinė melanoma [19]. Persirgus melanoma ir esant teigiamai šeiminei anamnezei, rizika pakartotinai susirgti padidėja iki 19 proc. [12]. Siskind ir kiti atliko 16 metų trukmės 1083 melanoma sirgusių pacientų stebėsenos tyrimą ir nustatė, jog rizika atsirasti antrinei melanomai buvo didžiausia pacientams,

turėjusiems didelį apgamų skaičių, teigiamą šeiminių ligos anamnezę ir sirgusiems *lentigo maligna* arba mazginė melanoma [18].

Kiti odos piktybiniai navikai

Asmenys, sirgę bazalinių ląstelių ar plokščialąsteline odos karcinoma, turėjo ne tik didesnę melanomos išsivystymo, bet ir mirtingumo riziką [19,20].

Teigiama šeiminių anamnezė

Maždaug 10 proc. melanomų yra paveldimos [21]. Šeiminių atipinių dauginių apgamų ir melanomos (ŠADAM) sindromas nustatomas, jei 2 ar daugiau pirmos eilės šeimos narių (tėvai, vaikai, broliai ar seserys) turi aplastinių apgamų ir yra sirgę melanoma [22]. Melanomos išsivystymo tikimybė yra didesnė tarp tų šeimos narių, kurie turi atipinių apgamų. Požymiai, galintys padėti įtarti paveldimą melanomą yra keli melanomos pasireiškimai vienoje giminėje, daugybiniai pirminiai navikai diagnozuoti vienam asmeniui, arba melanomos pasireiškimas jaunesniame nei 40 metų amžiuje [23,24].

Amžius ir lytis

Melanoma yra navikas, kuriuo gali susirgti ir jaunesnio amžiaus pacientai. Melanoma tarp vaikų ir paauglių pasitaiko retai, o maždaug 90 proc. sergančiųjų yra vyresni nei 10 metų amžiaus. Susirgusių moterų amžiaus vidurkis – 54 metai, vyrų 62 metai. Didesnis sergamumas pastebėtas tarp vyrų, sulaukusių 50 ar daugiau metų [25].

Lėtinė imunosupresija

Naujai atsiradusi melanoma dažniau diagnozuojama pacientams, turintiems nusilpusį imunitetą: sergantiems lėtine limfoleukemija, ne Hodžkino limfoma, ŽIV infekuotiems ir AIDS sergantiems asmenims [26,27]. Odos vėžio riziką didina ir ilgalaikė imunosupresinė terapija medikamentais, skiriama pacientams po organų

transplantacijų. Melanomos rizika organų recipientams yra daugiau nei 2 kartus didesnė nei bendroje populiacijoje. JAV atliktame tyrime iš vidutiniškai 4 metus stebėtų 139 991 recipientų rasta 519 invazinės melanomos ir 190 melanomos *in-situ* atvejų. Mirties nuo melanomos rizika transplantuotiems pacientams nustatyta 3 kartus didesnė nei netransplantuotiems. Didžiausia melanomos rizika nustatyta inkstų recipientams [28].

Genetinė predispozicija

CDKN2A, CDK4, ir ARF geno mutacija, paveldėta autosominiu dominantiniu būdu, gali lemti didesnę melanomos išsivystymo riziką [23]. Taip pat nustatyta, jog melanoma dažniau nustatoma šeimose, kuriose teigiama krūties ir kiaušidžių vėžio anamnezė (nustatyta BRCA2 mutacija), bei šeimose, kuriose teigiama kasos vėžio anamnezė (susijusi su CDKN2A mutacija) [12]. Apie 10 proc. sergančiųjų kasos vėžiu asmenų gali turėti ir ŠADAM sindromą [12]. Reti genetiniai sindromai (Xeroderma pigmentosum) melanomos riziką didina iki 1 tūkst. kartų [30].

Išvados

Šeimos gydytojams bei gydytojams dermatovenerologams svarbu mokėti atskirti pacientą, turintį melanomos rizikos veiksnių, ir tokį pacientą nuolat stebėti. Visų pirma pacientus, o ypač didelės rizikos, reikia šviesti apie melanomos rizikos veiksnius, žalingą UV spinduliuotės poveikį odai bei odos apsaugos saulėje priemones. Svarbu pacientams paaiškinti, kaip reikia stebėti savo odą, apgamus ir jų pokyčius, bei pastebėjus asimetriškus, netaisyklingo kontūro, įvairių spalvų, didesnius nei 5 mm ar greitai didėjančius apgamus kuo greičiau kreiptis į gydytoją [12-14]. Šeimos gydytojui ir gydytojui dermatovenerologui rekomenduojama pilnai išrengti pacientą ir atlikti visos odos apžiūrą. Pilna odos apžiūra 6 kartus didina tikimybę aptikti melanomą, palyginus su pacientais, kuriems apžiūrima tik dalis odos [12].

Rekomenduojama atlikti dermatoskopiją pacientams, turintiems daug apgamų, turintiems atipinių apgamų, bei tiems, kuriems apgamai buvo pašalinti. Pacientai, turintys daug atipinių apgamų (>5), turėtų būti gydytojo dermatovenerologo stebimi kas 6-12 mėnesių. Kasmetinė patikra rekomenduojama tiems, kurių atipiniai apgamai nekinta, o esant bet kokiems pokyčiams, dermatoskopija rekomenduojama kas 6 mėnesius arba dar dažniau. Per kiekvieną vizitą rekomenduojama fotografuoti apgamus bei dermatoskopinius vaizdus ir vėliau lyginti jų pokyčius bei spręsti dėl ekscizinės biopsijos. Pacientai, kurie turi melanomą anamnezėje, turi didesnę riziką susirgti pakartotinai, todėl turi būti stebimi kelis kartus per metus pirmuosius 5-erius metus, vėliau – kartą per metus. Visi sergančiojo melanoma pirmos eilės giminaičiai turi būti reguliariai nuo paauglystės[12].

Literatūros sąrašas

- Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:591.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
- Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, et al. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol* 2005; 125:685.
- CancerResearch UK, Melanoma skincancer, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/survival>, Accessed 2018.04
- Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018; 92:108.
- Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany--an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer* 2012; 106:970.
- Aitken JF, Youlten DR, Baade PD, et al. Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995-2014. *Int J Cancer* 2018; 142:1528.
- Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340:1341.
- Kricker A, Armstrong BK, Goumas C, et al. Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer Causes Control* 2007; 18:295.
- Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:291.
- Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am AcadDermatol* 2001; 44:755.
- Estee L, Psaty, BA, Alon Scope, MD, Allan C. Halpern, MD, and Ashfaq A. Marghoob, MD. Defining the patient at high risk for melanoma. *International Journal of Dermatology* 2010, 49, 362–376.
- Purdue MP, From L, Armstrong BK, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2015.
- Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, et al. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am AcadDermatol* 2017; 77:938.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41:28.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41:2040.
- Pomerantz H, Huang D, Weinstock MA. Risk of subsequent melanoma after melanoma in situ and invasive melanoma: a population-based study from 1973 to 2011. *J Am AcadDermatol* 2015; 72:794.
- Siskind V, Hughes MC, Palmer JM, et al. Nevi, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *J Invest Dermatol* 2011; 131:461.
- Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, et al. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors

for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer* 1995; 75:707.

20. Kahn HS, Tatham LM, Patel AV, et al. Increased cancer mortality following a history of nonmelanoma skin cancer. *JAMA* 1998; 280:910.

21. Rivers JK. Melanoma. *Lancet* 1996; 347:803.

22. Lynch HT, Fritchot BC 3rd, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978; 15:352.

23. Carey WP Jr, Thompson CJ, Synnestvedt M, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* 1994; 74:3118.

24. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol* 1978; 114:732.

25. Garrett C. Lowe, MD, Alexandra Saavedra, BS, Kurtis B. Reed, et al. Increasing Incidence of Melanoma among Middle-Aged Adults: An Epidemiologic Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan; 89(1): 52–59.

26. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:991.

27. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol* 2011; 147:790.

28. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z et al. Melanoma Risk and Survival among Organ Transplant Recipients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2657.

29. Chaudru V, Chompret A, Bressac-de Paillerets B, et al. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:785.

30. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985; 35:130.