



### 1. Epidemiologie:

Maligní melanom je nádor postihující především kůži. Jeho výskyt v civilizovaných zemích stále stoupá a v současné době patří k nádorům s nejrychlejším růstem incidence. V naší republice bylo v roce 2017 diagnostikováno kolem 25 nových případů na 100 000 obyvatel za rok, mortalita byla 4 případy/100 000 obyvatel/rok. Melanom postihuje převážně jedince středního věku, ale v posledních letech jsme svědky zvýšené incidence i u mladých pacientů. Geograficky je nejvyšší výskyt v zemích s vysokým procentem slunečního svitu a s bělošským obyvatelstvem severního typu. Nejvyšší incidence je v Austrálii a na Novém Zélandě, následují jižní státy USA. Zvýšený výskyt však v poslední době vykazují i státy severní Evropy, s převahou obyvatelstva severního a keltského typu. V České republice je incidence zhruba střední, odpovídající smíšené populaci se složkou rizikových skupin.

### 2. Etiologie:

Vznik maligní transformace melanocytů může být i spontánní – především u vzácných lokalizací, avšak v drtivé většině případů kožního melanomu a velmi pravděpodobně i okulárního se jedná o změny navozené u disponovaných jedinců UV zářením. Tento fakt je velmi průkazně doložen mnoha epidemiologickými studii. Za disponovanou lze sice považovat celou bělošskou populaci, ale největší riziko vzniku kožního melanomu je u jedinců s fototypem kůže I a II (tedy špatně se opalující světlovlasí a obzvláště rezaví lidé), zvláště rizikovou skupinou jsou jedinci s 50 a více melanocytárními névy a/nebo s 5 s více atypickými melanocytárními névy. Ke vzniku melanomu pravděpodobně nejvíce přispívá expozice UV záření, obdržena v dětství, ale praxe ukazuje, že i expozice v dospělosti je důležitým faktorem. Více než kumulativní dávka se pak uplatňuje množství a velikost jednotlivých excesů, tedy každodenní pracovní expozice není tak riziková, jako nárazové opalování.

### 3. Histologie:

Histologické vyšetření je nutné nejen k potvrzení maligního melanomu, ale poskytuje klinikovi nezbytné informace o riziku relapsu onemocnění a tudíž o prognóze nemocného. Důležité jsou informace o tloušťce nádoru v mm (dle Breslawa), hloubce invaze (dle Clarka), počtu mitóz, ulceraci, známkách regrese nádoru, přítomnosti lymfocytární infiltrace, lymfatické a vaskulární invazi, perineurálním šíření, postižení spádové uzliny, případně dalších uzlin. Nejvýznamnější histopatologické prognostické faktory jsou základem aktuální TNM klasifikace melanomu. Se zavedením cílené léčby se úloha patologa rozšířila o stanovení mutací v klíčových onkogenech (BRAF, potenciálně CKIT a NRAS), případně exprese PD-L1 ligandu.

### 4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí):

- Za chirurgii a dermatologii:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

MUDr. Zuzana Chaloupková

MUDr. Lucie Gabrielová

MUDr. Marek Bažout

MUDr. Lukáš Sirotek

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Platnost od: 1.10.2016

Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020

Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**



MUDr. Radim Šimůnek  
MUDr. Libor Němec  
MUDr. Petra Fialová (dermatolog)

- Za klinickou onkologii  
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.  
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
- Za radiační onkologii  
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.  
MUDr. Jana Zitterbartová, Ph.D.
- Za radiodiagnostiku a nukleární medicínu  
prim. MUDr. Jan Křístek, Ph.D.  
MUDr. Jiří Vašina  
MUDr. Renata Koukalová
- Za patologii  
prim. MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.  
MUDr. Eva Lžičařová

## 5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

### Primum:

Klinická diagnostika (*především v rámci melanomové komise*)

Dermatoskopie (*případně digitální dermatoskopie*)

Biopsie (*většinou formou bioptické excise*)

- v případě klinické nejistoty
- prakticky vždy při subunguální lokalizaci (*dif. dg. se subunguálním hematodem a radikálně rozdílná léčba*)

### Regionální uzliny:

Klinické palpační vyšetření - vždy

Sentinel Node Biopsy - u melanomů pT1b a více

Sonografie event. s fine needle cytologií - především při nejasném nálezu při sledování

### Vzdálené metastázy:

U méně pokročilých melanomů je standardní RTG vyšetření plic a UZ vyšetření spádových uzlin a jater. U pokročilých onemocnění lze provést CT, celotělové PET/CT nebo MR vyšetření.


Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
Platnost od: 1.10.2016  
Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020  
Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>3/16</b>	
<p><b>6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:</b></p> <p><b>Od 1. 1. 2017 se používá 8. vydání TNM klasifikace.</b></p> <p><b>T - Primární nádor</b>  Rozsah nádoru se klasifikuje po excizi - viz definice pT.</p> <p><b>N - Regionální mízní uzliny</b>  NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit  N0 regionální mízní uzliny bez metastáz  N1 metastáza v jedné regionální mízní uzlině nebo metastáza v průběhu regionální mízní drenáže bez uzlinových metastáz</p> <p style="padding-left: 40px;">N1a pouze mikroskopická metastáza (klinicky nezjistitelná)  N1b makroskopická metastáza (klinicky zřejmá)  N1c satelit nebo transitorní metastáza, bez regionální uzlinové metastázy</p> <p>N2 metastázy ve dvou nebo třech regionálních mízních uzlinách nebo metastázy v průběhu regionální mízní drenáže s jednou uzlinovou metastázou</p> <p style="padding-left: 40px;">N2a pouze mikroskopické uzlinové metastázy  N2b makroskopické uzlinové metastázy  N2c satelit nebo transitorní metastázy, spolu s pouze jednou metastázou v regionální uzlině</p> <p>N3 metastázy ve čtyřech či více regionálních mízních uzlinách, nebo splývající metastaticky postižené mízní uzliny, nebo satelit(y) nebo transitorní metastázy spolu s metastázami ve dvou nebo více regionálních mízních uzlinách</p> <p style="padding-left: 40px;">N3a pouze mikroskopické uzlinové metastázy  N3b makroskopické uzlinové metastázy  N3c satelit(y) nebo transitorní metastázy, spolu se dvěma nebo více metastázami v regionálních uzlinách</p> <p><i>Poznámka:</i>  Satelity jsou tumorózní ložiska nebo uzly (makro- nebo mikroskopická) ve vzdálenosti do 2 cm od primárního nádoru. Transitorní metastáza (metastáza v průběhu regionální mízní drenáže) postihuje kůži nebo podkožní tkáň ve vzdálenosti více než 2 cm od primárního nádoru, ne však za regionálními mízními uzlinami.</p> <p><b>M - Vzdálené metastázy</b>  M0 bez vzdálených metastáz  M1 vzdálená metastáza*</p> <p style="padding-left: 40px;">M1a kůže, podkoží nebo mízní uzlina(y) mimo regionální mízní uzliny  M1b plíce  M1c jiné lokalizace mimo centrální nervový systém  M1d centrální nervový systém</p> <p><i>Poznámka:</i>  * Přídavná označení pro kategorie M:  (0) hladina laktátdehydrogenázy (LDH) není zvýšená  (1) hladina LDH je zvýšená</p>			
<b>Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.</b> <b>Platnost od: 1.10.2016</b> <b>Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020</b> <b>Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.</b>	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9.</b>



Mla(l) označuje přítomnost metastázy v kůži, podkoží nebo lymfatické uzlině (uzlinách) se zvýšením hladiny LDH. Přídavné označení se nepoužívá, pokud hladina LDH není stanovena nebo zaznamenána.

### **pTNM Patologická klasifikace**

#### **pT - Primární nádor**

pTX primární nádor nelze hodnotit\*

pT0 bez známek primárního nádoru nebo regredovaných melanomů

pTis melanom in situ (Clark I)

pT1 nádor o tloušťce 1 mm a méně

pT1a nádor o tloušťce menší než 0,8 mm bez ulcerace

pT1b nádor o tloušťce menší než 0,8 mm s ulcerací nebo nádor o tloušťce více než 0,8 mm, ne však více než 1 mm, bez nebo s ulcerací

pT2 nádor o tloušťce větší než 1 mm, do 2 mm včetně

pT2a bez ulcerace

pT2b s ulcerací

pT3 nádor o tloušťce větší než 2 mm, do 4 mm včetně

pT3a bez ulcerace

pT3b s ulcerací

pT4 nádor o tloušťce větší než 4 mm

pT4a bez ulcerace

pT4b s ulcerací

*Poznámka:*

\* pTX zahrnuje probatorní excize a regredované melanomy.

#### **pN - Regionální mízní uzliny**

Kategorie pN odpovídají kategoriím N.

**pN0** Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. Klasifikace založená pouze na vyšetření sentinelové uzliny, bez následné disekce mízních uzlin, je označena (sn) pro sentinelovou uzlinu, např. (p)N1(sn)

#### **pM - Vzdálené metastázy, viz výše**

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Platnost od: 1.10.2016

Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020

Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**



TNM-8			
Rozdělení do patologických stadií*			Nádory kůže
Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium IA	pT1a, pT1b	N0	M0
Stadium IB	pT2a	N0	M0
Stadium IIA	pT2b, pT3a	N0	M0
Stadium IIB	pT3b, pT4a	N0	M0
Stadium IIC	pT4b	N0	M0
Stadium IIIA	pT1a, pT1b, pT2a	N1a, N2a	M0
Stadium IIIB	pT0,	N1b, N1c	M0
Stadium IIIB	pT1a, pT1b, pT2a	N1b, N1c, N2b	M0
Stadium IIIB	pT2b, pT3a	N1a-N2b	M0
Stadium IIIC	pT0	N2b-c N3b-c	M0
Stadium IIIC	pT1a-pT3a	N2c, N3a-c	M0
Stadium IIIC	pT3b, pT4a	≥N1	M0
Stadium IIIC	pT4b	N1a-N2c	M0
Stadium IIID	pT4b	N3a-c	M0
Stadium IV	jakékoliv pT	jakékoliv N	M1

**Poznámka:**

\* Pokud je zjištěna mízní uzlina(y) bez zjevného primárního nádoru, je stadium následující

I Stadium IIIB	T0	N1b, N1c	M0
I Stadium IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0

**7. Léčba dle klinického stadia:****a) Primární melanom bez postižení regionálních uzlin (stádium 0, I a II)****Radikální excise:**

- excise s lemem 0,5 cm zdravé kůže u Tis
- excise s lemem 1 cm – 2 cm zdravé kůže u T1 - T2
- excise s lemem 2 cm zdravé kůže u T3 a T4
- amputace prstu v sousední falanze u akrolentiginózního melanomu

**Krytí defektu:**

- lineární sutura - převážně
- lalok z okolí - Tierschova plastika


Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
Platnost od: 1.10.2016  
Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020  
Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.


Schválil:  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>6/16</b>	
<p>- ponechání spontánní granulace se sekundární Reverdinovou plastikou</p> <p>- případně další metody</p> <p><b>Reexcise</b></p> <p>Reexcise je vhodná v případech, kdy primární excise zjevně neodstranila celý nádor, nebo je alespoň oprávněná pochybnost o jeho kompletním odstranění. Tato by měla být uskutečněna do jednoho měsíce po primárním odstranění.</p> <p><b>Sentinel node biopsy:</b></p> <p>Při nehmavných regionálních uzlinách u nodulárních a akrolentiginózních melanomů, pokud předcházela histologická verifikace, pak při pT1b a více.</p> <p>Je nezbytné využít lymfoscintigrafické vyšetření k určení spádu při nejasných lokalizacích (např. některé trupové lokalizace), i při jasných lokalizacích však dokáže určit přesněji místo uzliny a tím minimalizovat výkon.</p> <p><b>Profylaktická disekce:</b></p> <p>Na základě trialu č. 1. a č. 14 Melanomové skupiny WHO, ale i jiných studií nemá tato významný vliv na disease free interval a přežívání, naopak zhoršuje komfort života a <u>nelze ji tedy doporučit</u> u melanomů s negativními regionálními uzlinami.</p> <p><b>Adjuvance:</b></p> <p>V současné době neexistuje účinná léčba, která by jednoznačně zlepšovala přežití pacientů.</p> <p><b>b) <u>Terapie při postižení regionálních uzlin (stádium III)</u></b></p> <p><b>Diagnostika postižení lymfatických uzlin:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinicky hmatné patologické uzliny</li> <li>- při nehmavných metodou sentinelové biopsie</li> <li>- zobrazovací metody (dle indikace sono, CT, PET/CT, fine needle biopsy), především u obézních pacientů</li> </ul> <p><b>Chirurgická léčba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odstranění prima dle stejných zásad, pokud již nebylo dříve odstraněno</li> <li>- <u>disekce regionálních uzlin při makroskopickém postižení, tedy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- v axile kompletní disekce axily I., II. i III. etáže</li> <li>- inguina a ilické uzliny vždy kompletní ilioinguinální disekce</li> <li>- krk: jednostranná funkční bloková disekce</li> </ul> </li> <li>- <u>disekce regionálních uzlin při mikroskopickém postižení sentinelové uzliny:</u> na základě dvou velkých mezinárodních klinických studií 3. fáze MSLT II a DeCOG-SLT provedení disekce regionálních uzlin nevede k významnému zlepšení parametrů přežití (přežití bez relapsu, přežití bez výskytu vzdálených metastáz a celkové přežití), od výkonu se celosvětově ustupuje. Uzlinová disekce může zvýšit lokální</li> </ul>			
Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D. Platnost od: 1.10.2016 Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.	Schválil: doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>7/16</b>	
<p>kontrolu onemocnění v dané oblasti, je proto zvažována individuálně (např. extrakapsulární šíření, postižení více uzlin).</p> <p><b>Adjuvance:</b></p> <p>Pro adjuvantní léčbu maligního melanomu III. stádia je v EU registrována cílená léčba s kombinací BRAF a MEK inhibitoru a imunoterapie s checkpoint inhibitory. Z cílené léčby má aktuálně u pacientů III. stádia s mutací onkogenu BRAF V600 registraci kombinace dabrafenib + trametinib. U moderní imunoterapie mají registraci v adjuvantní léčbě anti-PD-1 protilátky nivolumab a pembrolizumab. Pembrolizumab je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci III. stádia, nivolumab po kompletní resekci III. a IV. stádia. Délka trvání moderní adjuvantní léčby je maximálně 12 měsíců. V situaci, kdy není stanovena úhrada léčby z pojištění nebo pacient nebude indikován k léčbě z jiných důvodů (pravidla úhrady, medicínské důvody) je dnes nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky. Režimy s adjuvantní léčbou jsou uvedeny níže.</p> <p><b>Radioterapie:</b></p> <p>Nemá v primární léčbě melanomu výraznější efekt, lze ji použít jako paliativní metodu při inoperabilním nálezu. Výjimečně jako pokus o kurativní radioterapii plochých ložisek zvláště v oblasti obličeje nebo u pacientů, u nichž je radikální chirurgický výkon kontraindikován.</p> <p><b>Lentigo maligna melanom</b> – možná radioterapie kontaktním RTG přístrojem, event. svazkem urychlených elektronů (např. 6x6,0 Gy ob den, 10x5,0 Gy denně nebo 20 Gy jednorázově)</p> <p>Adjuvantní radioterapie je nabízena pouze pacientům s vyšším rizikem lokálního relapsu po disekci postižených uzlin. Adjuvantní RT je indikována při extrakapsulární invazi, uzlinových metastázách větších 3-4 cm a zejména při postižení uzlin v krční oblasti (1-3 uzlin krčních, &gt;4 uzlin inguinálně).</p> <p><b>Neoadjuvantní léčba</b></p> <p>Neoadjuvantní léčba u melanomu mimo klinické studie není indikována.</p> <p><b>c) <u>Lokální a regionální relapsy (recidivy, transitorní metastázy, recidivy v oblasti regionálních uzlin)</u></b></p> <p><b>Chirurgická léčba</b></p> <p>Pokud je technicky možné, odstraňovat chirurgicky. Poté zvážit možnosti moderní adjuvantní léčby (viz výše).</p> <p><b>Radioterapie, cílená léčba, imunoterapie a chemoterapie</b></p> <p>Je-li chirurgické odstranění již nemožné, pak lze paliativně ozářit a/nebo podat cílenou léčbu, moderní imunoterapii nebo paliativní chemoterapii (viz níže léčba diseminovaného onemocnění).</p> <p><b>Radioterapie:</b></p> <p>Indikace radioterapie je posuzována individuálně, využívány jsou především hypofrakcionační režimy.</p>			
Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D. Platnost od: 1.10.2016 Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.	Schválil: doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9.</b>



### Izolovaná hypertermická perfúze

V případě mnohotného lokoregionálního končetinového relapsu je indikována regionální hypertermická perfúze. Tedy izolace končetinového oběhu s napojením na mimotělní oběh, ohřátí končetiny na 39°-40°C, při hypertermii perfúze melphalanem po dobu 1 hodiny v dávce 1,5 mg/kg.

Procento léčebných odpovědí po této terapii je asi 75%.

## d) Léčba diseminovaného onemocnění (stádium IV)

### Chirurgická léčba

V těchto případech je přístup individualizovaný. Pokud je to možné, je vždy na prvním místě léčba chirurgická, typ výkonu se řídí lokalizací. Po radikálním odstranění metastáz lze zvážit adjuvantně nivolumab.

### Systémová léčba

Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (u nemocných s mutací onkogenu BRAF V600) a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory. Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích u těchto léků prokázáno prodloužení celkového přežití. Kombinace BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib) je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory. Cílená léčba s BRAF + MEK inhibitorem je dnes preferována u agresivního, rychle progredujícího a symptomatického onemocnění. Monoterapie BRAF nebo MEK inhibitorem je indikována jen v případě toxicity jednoho z preparátů v kombinaci BRAF + MEK inhibitorem.

Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace nivolumab + ipilimumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii a podle deskriptivní analýzy má lepší výsledky než samotný nivolumab, je však zatížena vyšší toxicitou. Zatím nejsou u kombinace definitivní data o celkovém přežití. Léčba u imunoterapie by měla pokračovat do ověřené progresy (možnost pseudoprogrese).

Slizniční melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data ukazují vyšší účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory, případně cílené léčby při prokázané mutaci (BRAF, KIT) než paliativní chemoterapie. Proto by i u těchto nádorů měla být moderní léčba zvažována, podobně jako v případě metastatického kožního melanomu.

Pro dospělé pacienty s neresekovatelným melanomem s regionálními nebo vzdálenými metastázami (stádium IIIB, IIIC a IVM1a) bez postižení kostí, mozku, plic nebo jiného viscerálního postižení je v EU k intralezionální aplikaci (kožní, podkožní, uzlinové léze) registrován přípravek Imlygic (T-VEC); v ČR však zatím nemá stanovenou úhradu a je omezeně dostupný.

U pacientů, kteří nejsou vhodní k cílené léčbě a moderní imunoterapii (medicínské důvody, indikační omezení úhrady) je nadále indikována paliativní chemoterapie. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy cytotoxické chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití.

### Paliativní radioterapie

Při symptomatických metastázách je indikováno paliativní ozáření.

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Platnost od: 1.10.2016

Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020

Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**





Indikace paliativní radioterapie je individuální. Dávky záření, frakcionace a techniky jsou posuzovány ve vztahu k lokálnímu nálezu a celkovému stavu. Stále větší důraz je kladen na využití metod stereotaktické RT. V případě mozkových metastáz je preferována cílená RT, i pooperačně. Ozáření celé mozkovny je indikováno pouze v případě mnohočetného postižení či leptomeningeálního rozsevu nemoci.

*Radioimunoterapie* - s ohledem na popisovaný synergní efekt imunoterapie a RT lze očekávat vyšší účinnost léčby, ale i vyšší riziko akutní toxicity. Ideální léčebné schéma pro RT a imunoterapii ipilimumabem, nivolumabem či pembrolizumabem není stanoveno, konkomitanti podání je možné.

*Radioterapie a cílená léčba* - podání RT konkomitanti s BRAF a MEK inhibitory není doporučeno (vysoké riziko toxicity). Při sekvenčním podání by měly být BRAF a MEK inhibitory minimálně 3 dny před a 3 dny po RT vysazeny.

### **Paliativní a terminální péče**

Dle obvyklých zásad paliativní a terminální péče onkologicky nemocných se zvláštním důrazem na psychologické a sociální aspekty (velmi často mladí lidé).

## **8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:**

- Za chirurgii a dermatologii  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.  
MUDr. Zuzana Chaloupková  
MUDr. Lucie Gabrielová  
MUDr. Marek Bažout  
MUDr. Lukáš Širotek  
MUDr. Radim Šimůnek  
MUDr. Libor Němec  
MUDr. Petra Fialová (dermatolog)
- Za klinickou onkologii  
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.  
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
- Za radiační onkologii  
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.  
MUDr. Jana Zitterbartová, Ph.D.

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Platnost od: 1.10.2016

Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020

Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**

**9. Léčebné režimy:****Režimy pro adjuvantní léčbu**

Lék	dávka	den aplikace	opakování cyklu
<b>nivolumab (stádium III a IV po kompletní resekcí)</b>			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	á 2 týdny, max. 12 měsíců
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny, max. 12 měsíců
<b>pembrolizumab (stádium III po kompletní resekcí)</b>			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, max. 12 měsíců
nebo			
pembrolizumab	400 mg i.v. inf.	1.	á 6 týdnů, max. 12 měsíců
<b>dabrafenib + trametinib (stádium III po kompletní resekcí)</b>			
dabrafenib	150 mg p.o.	2x denně	max. 12 měsíců
trametinib	2 mg p.o.	1x denně	max. 12 měsíců

**Režimy pro léčbu pokročilého inoperabilního onemocnění****Moderní imunoterapie a cílená léčba**

Lék	dávka	den aplikace	opakování cyklu
<b>ipilimumab</b>			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, 4x
<b>nivolumab</b>			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	á 2 týdny do progresu
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny do progresu
<b>pembrolizumab</b>			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	á 3 týdny do progresu
nebo			
pembrolizumab	400 mg i.v. inf.	1.	á 6 týdnů do progresu

SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

Maligní melanom

STRANA PROCEDURY:

11/16

**ipilimumab + nivolumab (CheckMate-067)**

ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, 4x
nivolumab	1 mg/kg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, 4x
poté			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	á 2 týdny do progresse
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny do progresse

**ipilimumab + nivolumab (CheckMate-511)**

ipilimumab	1 mg/kg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, 4x
nivolumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, 4x
poté			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	á 2 týdny do progresse
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny do progresse

**vemurafenib**

vemurafenib	960 mg p.o.	2x denně	do progresse
-------------	-------------	----------	--------------

**dabrafenib**

dabrafenib	150 mg p.o.	2x denně	do progresse
------------	-------------	----------	--------------

**trametinib**

trametinib	2 mg p.o.	1x denně	do progresse
------------	-----------	----------	--------------

**dabrafenib + trametinib**

dabrafenib	150 mg p.o.	2x denně	do progresse
trametinib	2 mg p.o.	1x denně	do progresse

**vemurafenib + cobimetinib**

vemurafenib	960 mg p.o.	2x denně	do progresse
cobimetinib	60 mg p. o.	1x denně, den 1.-21.	á 4 týdny, do progresse

**encorafenib + binimetinib**

encorafenib	450 mg p.o.	1x denně	do progresse
binimetinib	45 mg p.o.	2x denně	do progresse

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
Platnost od: 1.10.2016  
Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020  
Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**

**Paliativní chemoterapie**

**DTIC** 1000 mg/m<sup>2</sup> 1. á 3 týdny do progresu

**kombinace CVD**

DDP 20 mg/m<sup>2</sup> 1.–4.

VBL 1,5 mg/m<sup>2</sup> 1.–4.

DTIC 800 mg/m<sup>2</sup> 1. á 3 týdny do progresu

**kombinace BOLD**

BLM 15 mg/den 1., 4.

VCR 1,5 mg/den (max. 2 mg) 1., 5.

CCNU 80 mg/m<sup>2</sup> 1.

DTIC 200 mg/m<sup>2</sup> 1.–5. á 4 týdny do progresu

**fotemustin**

fotemustin 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 8., 15. 4–5 týdnů pauza, poté udržovací fáze á 3 týdny do progresu.

**10. Doporučení sledování:****Souhrn základních informací k follow-up u maligního melanomu**

- Není shoda na follow-up schématu (intervaly, zobrazovací metody), vliv na přežití nejasný
- Většina relapsů je zjištěna samotným pacientem (až 75%)
- Riziko relapsu je dáno klinickým stádiem (nízké riziko u Breslow <1mm)
- 80% relapsů vzniká do 3 let, 90% do 5 let od primární diagnózy
- 8% pacientů má riziko sekundárního melanomu do 2 let od diagnózy
- Vyšší riziko dalších kožních nádorů (35% pacientů s lentigo maligna melanom má další kožní nádor do 5 let)
- Ochrana před UV zářením, edukace rodinných příslušníků



stádium	Klinické kontroly*	Zobrazovací metody**
0 (melanom in situ)	1x za rok	při symptomech
IA - IIA	á 6-12 měsíců prvních 5 roků, dále 1x za rok do 10. roku, poté individuálně	při symptomech
IIB - IV	á 3-6 měsíců první 2 roky, dále á 3-12 měsíců do 5. roku, pak 1x za rok do 10. roku, poté individuálně	á 3-12 měsíců první 2 roky, poté á 6-12 měsíců do 5. roku, dále při symptomech a individuálně dle rizika

**\*Klinické kontroly:** dispenzarizaci provádí onkolog, dermatolog, případně praktický lékař. Intervaly mezi klinickými kontrolami nejsou pevně stanoveny. Vyšší frekvence jsou vhodné během prvních 2-3 let po operaci, kdy se vyskytuje nejvíce relapsů, zvláště u vyšších stádií. Provádět s ohledem na riziko relapsu (přítomnost ulcerace, mitóz, metastáz v sentinelové uzlině, satelitů, Clark IV-V u tenkých nádorů, výskyt spontánní regrese), historie melanomu v osobní anamnéze, pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost dysplastických névů. V rámci kontrol je kladen hlavní důraz na vyšetření jizvy, palpce uzlin, pátrání po intransitních metastázách, vyšetření kůže. Kožní kontroly ideálně provádět ve spolupráci s dermatologem (zvýšené riziko duplicitních melanomů i nemelanomových nádorů kůže).

**\*\*Zobrazovací metody u asymptomatických pacientů:** UZ vyšetření, RTG plic, CT, PET/CT, MR mozku - není shoda, vliv na celkové přežití dosud nebyl jednoznačně potvrzen. Zvážit UZ kontroly spádové uzlinové oblasti u rizikových pacientů bez provedené SLNB, nebo u pacientů s pozitivní SLNB, kteří nepodstoupili disekci spádových uzlin (první 3 roky od operace).

**Laboratorní vyšetření:** nutnost pravidelného laboratorního vyšetření u asymptomatického pacienta je diskutabilní, není obecně doporučováno. Při podezření na relaps má sérový protein S100b větší míru specificity než LDH.

**Doporučení:** aktuálně není shoda na follow-up schématu (intervaly, zobrazovací metody), vliv na přežití není jasný. Zobrazovací vyšetření a laboratorní vyšetření jsou indikovány dle úvahy lékaře na základě klinického vyšetření. Klást důraz na pravidelné samovyšetřování – vyšetření kůže, jizvy a uzlin. U nemocných ve stádiu IV musí být přístup zcela individuální, podle konkrétního stavu pacienta. Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!

Hlavní zdroj: NCCN Guidelines Version 1.2020 a ESMO Clinical Practice Guidelines z roku 2019.

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
Platnost od: 1.10.2016  
Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020  
Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**



### 11. Stanovení odpovědné osoby za sledování:

- Za chirurgii a dermatologii  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.  
MUDr. Zuzana Chaloupková  
MUDr. Lucie Gabrielová  
MUDr. Marek Bažout  
MUDr. Lukáš Širotek  
MUDr. Radim Šimůnek  
MUDr. Libor Němec  
MUDr. Petra Fialová (dermatolog)
  
- Za klinickou onkologii  
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.  
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
  
- Za radiační onkologii  
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.  
MUDr. Jana Zitterbartová, Ph.D.

### 12. Literatura:

1. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.
2. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007; 25(34):5426-5434.
3. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
Platnost od: 1.10.2016  
Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020  
Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:  
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**



dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2008 Dec 10; 26(35):5746-5754.

4. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:943.
5. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780–8.
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1824-1835.
7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378:1789-1801.
8. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1813-1823.
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-615.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28.
11. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):582-588. doi: 10.1093/annonc/mdz011.
12. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22.
13. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4.
14. Modrá kniha České onkologické společnosti, 26. aktualizované vydání. MOÚ, 2020, kapitola 11 – Zhoubný melanom kůže, dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/26-11-zhoubne-novotvary-kuze-c43-44/>
15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2018, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha 2018.
16. Zahnreich S, Mayer A, Loquai C, Grabbe S, Schmidberger H. Radiotherapy with BRAF inhibitor therapy for melanoma: progress and possibilities. *Future Oncol*. 2016;12(1):95-106. Review.
17. Fort M, Guet S, Husheng S, et al. Role of radiation therapy in melanomas: Systematic review and best practice in 2016. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:362-375.

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Platnost od: 1.10.2016

Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020

Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**



SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

**Maligní melanom**

STRANA PROCEDURY:

**16/16**

18. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(3):578-588.
19. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222.
20. Leiter UM, Stadler R, Mauch C, et al. Final analysis of DECOG-SLT trial: survival outcomes of complete lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel node. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr 9501).
21. Verver D, van Klaveren D, van Akkooi ACJ, et al. Risk stratification of sentinel node positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer.* 2018;96:25-33.

**Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.**

**Spoluautoři: doc. MUDr. Vuk Fait, CSc., doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., MUDr. Jana Zitterbartová, Ph.D.**

**Schválil vedoucí týmu pro maligní melanom: doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.**

**V Brně dne 18.4.2020**

**Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.**

**Platnost od: 1.10.2016**

**Datum aktualizace: 1.10.2017, 18. 4. 2020**

**Aktualizaci provedl: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.**

**Schválil:**

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9.**