

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 2018 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 lidí. 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 a západní Evropy. V České republice je incidence zhruba střední, odpovídající smíšené populaci se složkou rizikových skupin.

2 Etiologie:

Maligní transformace melanocytů může být spontánní – především u vzácných lokalizací, avšak v drtivé většině případů kožního melanomu a velmi pravděpodobně i okulárního melanomu se jedná o změny navozené UV zářením. Tento fakt je velmi průkazně doložen mnoha epidemiologickými studiemi. 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 rusovlasí 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 Breslowa), hloubce invaze (dle Clarka), počtu mitóz, ulceraci, známkách regrese nádoru, přítomnosti lymfocytární infiltrace, lymfatické a vaskulární invazi, perineurálním šíření, postižení spádové uzliny, případně dalších regionálních uzlin. Nejvýznamnější histopatologické prognostické faktory jsou základem aktuální TNM klasifikace melanomu. Se zavedením cílené léčby se úloha patologa rozšířila o stanovení mutací v klíčovém onkogenu (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
MUDr. Radim Šimůnek
MUDr. Libor Němec
MUDr. Petra Fialová (dermatolog)
- Za klinickou onkologii
doc. 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 Maistryštinová, Ph.D.
MUDr. Petra Hübnerová

- 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:

5.1 Primum:

Klinická diagnostika (především v rámci melanomové komise)

Dermatoskopie (případně digitální dermatoskopie)

Biopsie (většinou formou bioptické excize)

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

5.2 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

5.3 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.

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Od 1. 1. 2017 se používá 8. vydání TNM klasifikace.

T – Primární nádor

Rozsah nádoru se klasifikuje po excizi – viz definice pT.

N – Regionální mízní uzliny

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

N1a pouze mikroskopická metastáza (klinicky nezjistitelná)

N1b makroskopická metastáza (klinicky zřejmá)

N1c satelit nebo transitorní metastáza, bez regionální uzlinové metastázy

N2 metastázy ve dvou nebo třech regionálních mízních uzlinách nebo metastázy v průběhu regionální mízní drenáže s jednou uzlinovou metastázou

N2a pouze mikroskopické uzlinové metastázy

N2b makroskopické uzlinové metastázy

N2c satelit nebo transitorní metastázy, spolu s pouze jednou metastázou v regionální uzlině

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

N3a pouze mikroskopické uzlinové metastázy

N3b makroskopické uzlinové metastázy

N3c satelit(y) nebo transitorní metastázy, spolu se dvěma nebo více metastázami v regionálních uzlinách

Poznámka:

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.

M – Vzdálené metastázy

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálená metastáza*

M1a kůže, podkoží nebo mízní uzlina(y) mimo regionální mízní uzliny

M1b plíce

M1c jiné lokalizace mimo centrální nervový systém

M1d centrální nervový systém

Poznámka:

* Přídavná označení pro kategorie M:

(0) hladina laktátdehydrogenázy (LDH) není zvýšená

(1) hladina LDH je zvýšená

M1a(1) 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

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

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:

7.1 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 a 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
- ponechání spontánní granulace se sekundární Reverdinovou plastikou
- případně další metody

Reexcise

Reexcise je vhodná v případech, kdy primární excise zjevně neodstranila celý nádor, nebyla dostatečně radikální nebo je alespoň oprávněná pochybnost o jeho kompletním odstranění. Tato by měla být uskutečněna do jednoho měsíce po primárním odstranění.

Sentinel node biopsy:

Při nehmavných regionálních uzlinách u nodulárních a akrolentiginózních melanomů, pokud předcházela histologická verifikace, pak při pT1b a více.

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.

Profylaktická disekce:

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 nelze ji tedy doporučit u melanomů s negativními regionálními uzlinami.

Adjuvance:

V současné době neexistuje účinná léčba, která by jednoznačně zlepšovala přežití pacientů. U stádia IIB a IIC běží klinické studie s moderní léčbou.

7.2 Terapie při postižení regionálních uzlin (stádium III)**Diagnostika postižení lymfatických uzlin:**

- klinicky hmatné patologické uzliny
- při nehmavných metodou sentinelové biopsie
- zobrazovací metody (dle indikace sono, CT, PET/CT, MR, fine needle biopsy), především u obézních pacientů

Chirurgická léčba:

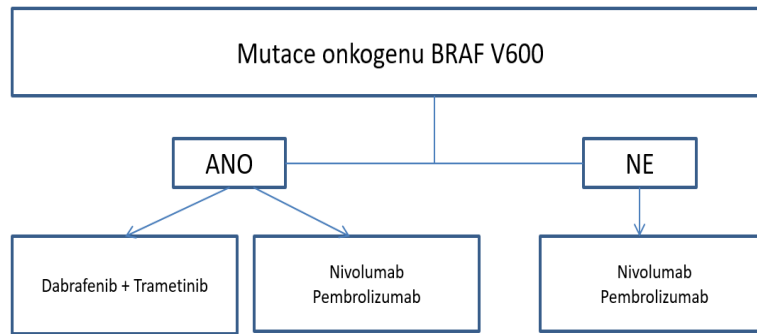
- odstranění prima dle stejných zásad, pokud již nebylo dříve odstraněno
- disekce regionálních uzlin při makroskopickém postižení, tedy:
 - o v axile kompletní disekce axily I., II. i III. etáže
 - o inguina a ilické uzliny vždy kompletní ilioinguinální disekce
 - o krk: jednostranná funkční bloková disekce
- disekce regionálních uzlin při mikroskopickém postižení sentinelové uzliny: 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 kontrolu onemocnění v dané oblasti, je proto zvažována individuálně (např. extrakapsulární šíření, postižení více uzlin).

Adjuvance:

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 pacient nebude indikován k léčbě (pravidla úhrady, medicínské důvody) je dnes nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky.

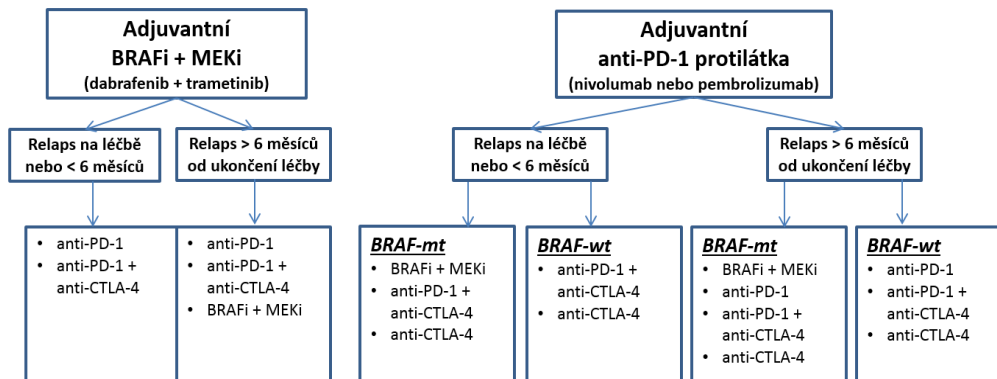
Režimy s adjuvantní léčbou jsou uvedeny níže.

**Léčebný algoritmus po kompletní resekcí maligního melanomu (stadium III a IV)
– adjuvantní léčba**



Kombinace dabrafenib + trametinib a monoterapie pembrolizumabem jsou indikovány jen po resekcí stadia III, nivolumab po kompletní resekcí stadia III a IV

Léčebné možnosti inoperabilního relapsu maligního melanomu po adjuvantní léčbě



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib
anti-CTLA-4: ipilimumab
anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab
anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab

Radioterapie:

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.

Lentigo maligna melanom – možná radioterapie kontaktním RTG přístrojem, event. svazkem urychlených elektronů (např. 6x6,0 Gy ob den, 10x5,0 Gy denně nebo 20 Gy jednorázově)

Adjuvantní radioterapie je nabízena pouze pacientům s vyšším rizikem lokálního relapsu po disekci postižených uzlin. Adjuvantní RT je možné indikovat při extrakapsulární invazi, uzlinových metastázách větších 3-4 cm a zejména při postižení uzlin v krční oblasti (1-3 uzlin krčních, >4 uzlin inguinálně).

Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní léčba u melanomu mimo klinické studie není indikována.

7.3 Lokální a regionální relapsy (recidivy, transitorní metastázy, recidivy v oblasti regionálních uzlin)

Chirurgická léčba

Pokud je technicky možné, odstraňovat chirurgicky. Poté zvážit možnosti moderní adjuvantní léčby (viz výše).

Radioterapie, cílená léčba, imunoterapie a chemoterapie

Je-li chirurgické odstranění již nemožné, pak lze recidivy paliativně ozářit a/nebo podat cílenou léčbu, moderní imunoterapii nebo paliativní chemoterapii (viz níže léčba diseminovaného onemocnění).

Radioterapie:

Indikace radioterapie je posuzována individuálně, využívány jsou především hypofrakcionační režimy.

Izolovaná hypertermická perfúze končetin

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%. Metoda však nemá vliv na potenciální diseminaci mimo končetinu.

8 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 inhibitoru.

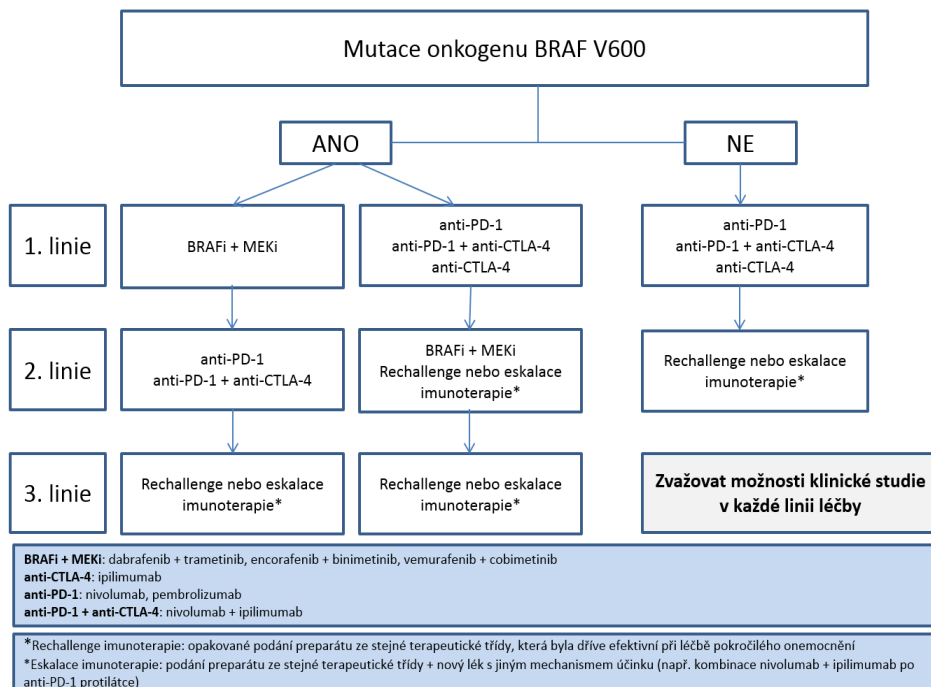
Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace nivolumab + ipilimumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii a podle deskriptivní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

Slizniční melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Dostupná data ukazují vyšší účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory, případně cílené léčby při prokázané mutaci (BRAF, CKIT) 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 (stadium 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.

Léčebný algoritmus pokročilého maligního melanomu (inoperabilní stadium III a IV)

**Paliativní radioterapie**

Při symptomatických metastázách je indikováno paliativní ozáření.

Indikace paliativní radioterapie je individuální. Dávky záření, frakcionace a techniky jsou posuzovány ve vztahu k lokálnímu nálezů 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, konkomitantní podání je možné.

Radioterapie a cílená léčba - názory na přerušování cílené léčby v průběhu radioterapie se podle různých doporučení mírně liší. Pokud indikujeme stereotaktickou radiochirurgii, tak se cílená léčba přerušovat nemusí. Při obavách z vyššího rizika radionekrózy po cíleném ozařování (dle velikosti, lokalizace a počtu metastáz, dávky ozařování) je možné cílenou léčbu 1–3 dny před radioterapií přerušit a opětovně ji zahájit za 1 den po ukončení radioterapie. U ozařování většího pole je vhodné cílenou léčbu 3 dny před RT přerušit a opětovně ji zahájit za 3 dny po ukončení radioterapie.

9 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).

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

- Za klinickou onkologií
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
- Za radiační onkologií
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
MUDr. Jana Maistryšzinová, Ph.D.
MUDr. Petra Hübnerová

11 Léčebné režimy:

11.1 Režimy pro adjuvantní léčbu

Lék	dávka	den aplikace	opakování cyklu
nivolumab (stádium III a IV po kompletní resekcí)			
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
pembrolizumab (stádium III po kompletní resekcí)			
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
dabrafenib + trametinib (stádium III po kompletní resekcí)			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	max. 12 měsíců
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	max. 12 měsíců

11.2 Režimy pro léčbu pokročilého inoperabilního onemocnění

11.2.1 Moderní imunoterapie a cílená léčba

Lék	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ipilimumab			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, 4x
nivolumab			
nivolumab	240 mg i v. inf	1.	á 2 týdny do progresu

Lék	dávka	den aplikace	opakování cyklu
nebo			
nivolumab	480 mg i.v.inf.	1.	á 4 týdny do progrese
pembrolizumab			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	á 3 týdny do progrese
nebo			
pembrolizumab	400 mg i.v. inf		á 6 týdnů do progrese
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 (max. 52 cyklů)
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny (max. 26 cyklů)
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 (max. 52 cyklů)
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny (max. 26 cyklů)
dabrafenib + trametinib			
dabrafenib	150 mg p.o.	2x denně	do progrese
trametinib	2 mg p.o.	1x denně	do progrese
vemurafenib + cobimetinib			
vemurafenib	960 mg p.o.	2x denně	do progrese
cobimetinib	60 mg p.o.	1x denně, den 1.-21	á 4 týdny, do progrese
encorafenib + binimetinib			
encorafenib	450 mg p.o.	1x denně	do progrese
binimetinib	45 mg p.o.	2x denně	do progrese

11.2.2 Paliativní chemoterapie

Lék	dávka	den aplikace	opakování cyklu
DTIC			
DTIC	1000 mg/m ²	1.	á 3 týdny dogrese
kombinace CVD			
DDP	20 mg/m ²	1.–4.	á 3 týdny dogrese
VBL	1,5 mg/m ²	1.–4.	
DTIC	800 mg/m ²	1.	
fotemustin			
fotemustin	100 mg/m ²	1., 8., 15.	4–5 týdnů pauza, poté udržovací fáze á 3 týdny dogrese.

12 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, mitózy, 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, palpaci 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 specifity než LDH.

Doporučení: aktuálně není shoda na follow-up schématu (interval, 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 1.2022 a ESMO Clinical Practice Guidelines z roku 2019.

13 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
doc. 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 Maistryštinová, Ph.D.
MUDr. Petra Hübnerová

14 Literatura:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.,
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.,
MUDr. Jana Maistryštinová, Ph.D.

Platnost od: 1. 10. 2016

Datum aktualizace: 10. 2. 2022

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

Schválil:

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

vedoucí odborného léčebného týmu

Pořadové číslo:

NLPP 9.

8. 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.
9. Weichenthal M, S Ugurel, UM Leiter, et al. Salvage therapy after failure from anti-PD-1 single agent treatment: A Study by the German ADOReg melanoma registry. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 9505-9505. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9505
10. Long G, V Atkinson, S Lo, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 672–81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30139-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6).
11. Zimmer L, S Apuri, Z Eroglu, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer* 75 (2017) 47 – 55.
12. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.
13. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1449-1461. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.005. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763452.
14. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1435-1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763453.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Cutaneous, Version 1.2022
16. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 24;JCO2102229. doi: 10.1200/JCO.21.02229. Epub ahead of print. PMID: 34818112..
17. Zaremba A, Eggermont AMM, Robert C, et al. The concepts of rechallenge and retreatment with immune checkpoint blockade in melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2021 Sep;155:268-280.
18. Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):836-847.
19. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. *J Clin Oncol.* 2021 Aug 20;39(24):2647-2655.
20. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15):1655-1663.