

Prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
MUDr. Marek Pásek
Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

MALIGNÍ MELANOM

DIAGNOSTIKA A LÉČBA

2. vydání

NA ZÁKLADĚ AKTUÁLNÍHO DOPORUČENÉHO
POSTUPU

1 DIAGNOSTIKA MALIGNÍHO MELANOMU

1.1 KLASIFIKACE

Doporučení/Prohlášení na základě konsenzu	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.1 Současná AJCC klasifikace by měla být standardem pro určení histopatologické diagnózy maligního melanomu.		EK 100%		EK

AJCC klasifikace (American Joint Committee on Cancer) popisuje rozsah anatomického šíření maligního melanomu (tabulky 1.1–1.5).

Aktuální TNM klasifikace

Klasifikace nádorů je rozhodujícím základem pro jejich léčbu. Pokyny pro léčbu jsou založeny na aktuální TNM klasifikaci. V době konzultační konference k této verzi pokynů se jednalo o TNM klasifikaci AJCC z roku 2016.³

- Do roku 2016 platila 7. edice AJCC klasifikace.
- Od roku 2017 se ve stadiu maligního melanomu kůže opíráme o novou 8. edici AJCC klasifikace.⁴

Tato klasifikace vznikla za spolupráce expertů z MD Anderson Cancer Center, sídlícího v Houstonu (Texas, USA) pod záštitou University of Houston. Klasifikace je založena na datech získaných ze současných mezinárodních databází International Melanoma Database and Discovery Platform pro maligní melanom. Klíčová je přitom skutečnost, že využití záznamy pacientů pocházejí z 10 světových institucí z USA, Evropy a Austrálie. Do vyhodnocení byli zařazeni pacienti ve stadiu I–III, u kterých bylo onemocnění diagnostikováno a léčeno od roku 1998. Pacienti z tzv. „pre-SLN“ éry (neboli z období před rokem 1990 až do poloviny 90. let) byli z finální analýzy cíleně vyřazeni. V tomto období ještě nebylo provedení biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) u melanomů s Breslow > 1,0 mm považováno za zlatý standard péče. Do finální analýzy tak byli zařazeni pouze pacienti, u kterých při hodnotě Breslow > 1,0 mm byla provedena biopsie sentinelové lymfatické uzliny (celkem 43 792 pacientů). Pro vyhodnocení stadia IV byla využita data od pacientů z mezinárodní databáze melanomu ze starší 7. edice AJCC klasifikace (celkem

10 000 pacientů) a dále data z aktuálně publikovaných klinických studií. Přežívání v asociaci s maligním melanomem (MSS) bylo kalkulováno od data stanovení diagnózy maligního melanomu, přitom křivky přežití byly vyhotoveny dle Kaplanovy-Meierovy metody.

T – PRIMÁRNÍ TUMOR

- **TX** je označení primárního tumoru, které použijeme ve chvíli, kdy není možné hodnotit tloušťku nádoru v milimetrech podle Breslowa (Br.), např. při provedení kyretáže primárního tumoru namísto excize.
- **T0** představuje označení, které se využívá v případě primárního tumoru s neznámým origem/původem.
- **Tis** vyjadřuje melanoma in situ.
- **T1a** zahrnuje maligní melanomy s hodnotou Breslow < 0,8 mm (tedy 0,1–0,7 mm), současně bez přítomnosti ulcerace.
- **T1b** obsahuje maligní melanomy s hodnotou Breslow 0,8–1,0 mm nezávisle na statusu ulcerace nebo < 0,8 mm za přítomnosti ulcerace.

■ Biopsie sentinelové lymfatické uzliny

Nově je dle AJCC 8. edice doporučeno zvážit provedení biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) od **pT1b**.

- V případě provedení SLNB (pacient hodnocen dle patologického stagingu) s negativním výsledkem je pacient automaticky zařazen do stadia IA.
- Naopak při neprovedení SLNB (pacient hodnocen dle klinického stagingu) je pacient automaticky zařazen do stadia IB (klade se tak větší důraz k provedení SLNB).

Hodnota Breslow 0,8 mm představuje novou arbitrární mez mezi pT1a a pT1b, a nahrazuje tak úroveň mitotické aktivity (počet mitóz na mm²). U pacientů s pT1a dosahuje riziko pozitivivity SLN pouze < 5,0 %, zatímco riziko pozitivivity SLN u pacientů s pT1b stoupá až na 5–10 %. Tito pacienti tedy mohou profitovat z provedení SLNB (při pozitivitě SLN automatické zařazení do stadia IIIA a možnost moderní adjuvantní terapie). Navíc pokud jsou přítomny další negativní faktory, jako jsou ≥ 2 mitózy na mm², Clark IV–V nebo lymfovaskulární invaze, je riziko pozitivivity ještě vyšší.

Provedení hodnocení úrovně **mitotické aktivity** u melanomu je stále doporučováno, přestože již není součástí AJCC klasifikace. Počet mitóz na mm² může významně ovlivnit 5leté a 10leté MSS.

Jednu z dalších novinek v kategorii T představuje **zaokrouhlování** hodnoty Breslow na jedno desetinné místo, tedy od 1–4 směrem dolů a od 5 směrem nahoru.

■ **Tabulka 1.1** T klasifikace primárního maligního melanomu (AJCC 8/UICC 2016)

T klasifikace	Tloušťka tumoru	Ulcerace
Tx (Primární tloušťku nádoru nelze určit, např. v případě kyretáže primárního tumoru.)	Nespecifikováno	Nespecifikováno
T0 (Primární melanom nelze identifikovat, např. klinicky okultní melanom nebo kompletně zregredovaný melanom.)	Nespecifikováno	Nespecifikováno
Tis (melanoma in situ)	Nespecifikováno	Nespecifikováno
T1	≤ 1,0 mm	Neznámo nebo nespecifikováno
T1a	< 0,8 mm	Bez ulcerace
T1b	< 0,8 mm	S ulcerací
	0,8–1,0 mm	S/bez ulcerace
T2	> 1,0–2,0 mm	Neznámo nebo nespecifikováno
T2a	> 1,0–2,0 mm	Bez ulcerace
T2b	> 1,0–2,0 mm	S ulcerací
T3	> 2,0–4,0 mm	Neznámo nebo nespecifikováno
T3a	> 2,0–4,0 mm	Bez ulcerace
T3b	> 2,0–4,0 mm	S ulcerací
T4	> 4,0 mm	Neznámo nebo nespecifikováno
T4a	> 4,0 mm	Bez ulcerace
T4b	> 4,0 mm	S ulcerací

Mikrosatelity by již neměly být zahrnovány do měření tloušťky nádoru (naopak představují samostatnou skupinu ve stagingu spádových lymfatických uzlin, tedy Nc skupinu).

N – LYMFATICKÉ UZLINY

Kategorie N představuje značně komplexní skupinu, která je nyní definována přítomností klinicky okultních nebo klinicky detekovatelných **metastáz ve spádových lymfatických uzlinách (LU)**, dále přítomností mikrosatelitů, satelitů anebo in-tranzitních metastáz.

■ Klinicky okultní metastázy

Klinicky okultní metastázy ve spádových LU jsou označeny jako **N1a, N2a, N3a** (dříve mikrometastázy). Jedná se o mikroskopicky prokázané metastázy ve spádových LU (např. při SLNB) při současné nepřítomnosti klinicky detekovatelných metastáz.

■ Klinicky detekovatelné metastázy

Klinicky detekovatelné metastázy ve spádových LU (**N1b, N2b, N3b**) pak představují metastázy, které jsou detekovatelné palpací, ultrasonograficky (USG) či pomocí výpočetní tomografie (CT), dříve označované jako makrometastázy. Pacienti s klinicky okultními metastázami mají lepší prognózu než s klinicky detekovanými.

■ Mikrosatelity, satelity anebo in-tranzitní metastázy

Poslední skupinu představují mikrosatelity, satelity anebo in-tranzitní metastázy, které mohou být přítomny buď zcela izolovaně, anebo v kombinaci s klinicky okultními nebo klinicky detekovatelnými metastázami ve spádových LU (**N1c, N2c, N3c**).

Označení čísla 1–3 udává počet postižených spádových LU:

- u N1a/b je postižena 1 LU,
- u N2a/b jsou postiženy 2–3 LU,
- u N3a/b jsou postiženy 4 a více LU anebo spečený paket LU (tedy minimálně 2 spolu splývající LU).

V případě N1c není postižena žádná spádová LU, pouze je přítomen satelit, mikrosatelit anebo in-tranzitní metastáza. Při N2c je postižena 1 spádová LU v kombinaci se satelity, mikrosatelity anebo in-tranzitními metastázami. A na konec při N3c jsou postiženy 2 a více spádových LU nebo spečený paket LU

■ Tabulka 1.2 N klasifikace maligního melanomu (AJCC 8/UICC 2016)

N klasifikace	Počet lymfatických uzlin zasažených metastázou	Přítomnost in-tranzitních, satelitních a mikrosatelitních metastáz
Nx	Regionální lymfatické uzliny nebyly hodnoceny (např. vyšetření SLN nebylo provedeno, regionální lymfatické uzliny byly dříve odstraněny z jiného důvodu). Výjimka: Patologická kategorie N není potřeba u T1 melanomů, použijte klinickou N klasifikaci.	N
N0	Žádné metastázy do regionálních uzlin nebyly detekovány.	Ne
N1	1 spádová uzlina postižena tumorem, nebo jakýkoliv počet in-tranzitních, satelitních a/nebo mikrosatelitních metastáz bez spádové uzliny postižené nádorem.	
N1a	1 spádová uzlina klinicky okultní (detekovaná biopsií SLN).	Ne
N1b	1 spádová uzlina klinicky detekovaná.	Ne
N1c	Bez postižení spádových lymfatických uzlin.	Ano
N2	2 nebo 3 spádové uzliny postiženy tumorem, nebo jakýkoliv počet in-tranzitních, satelitních a/nebo mikrosatelitních metastáz s postižením 1 spádové uzliny.	
N2a	2 nebo 3 spádové uzliny klinicky okultní (detekované biopsií SLN).	Ne
N2b	2 nebo 3 spádové uzliny, z nichž je alespoň 1 klinicky detekovaná.	Ne
N2c	1 spádová uzlina klinicky okultní nebo klinicky detekovaná.	Ano
N3	4 nebo více spádových uzlin postiženo tumorem, nebo jakýkoliv počet in-tranzitních, satelitních a/nebo mikrosatelitních metastáz s postižením 2 nebo více spádových uzlin, nebo jakýkoliv počet spečených uzlin s anebo bez in-tranzitních, satelitních a/nebo mikrosatelitních metastáz.	
N3a	4 nebo více spádových uzlin klinicky okultních (detekované biopsií SLN).	Ne
N3b	4 nebo více spádových uzlin, z nichž alespoň 1 byla klinicky detekovaná, nebo jakýkoliv počet spečených uzlin.	Ne
N3c	2 nebo více spádových uzlin klinicky okultní nebo klinicky detekovaných, nebo jakýkoliv počet spečených uzlin.	Ano

■ **Tabulka 1.3** M klasifikace primárního tumoru maligního melanomu (AJCC 8/UICC 2016)

M klasifikace	Anatomická lokalizace	Hodnota LDH
M0	Bez přítomnosti vzdálených metastáz.	Nevýznamné
M1	Přítomnost vzdálených metastáz.	
M1a	Vzdálené metastázy do kůže, měkkých tkání včetně svalů, anebo vzdálených lymfatických uzlin.	Nezjištěno nebo nespecifikováno
M1a(0)		Nezvýšené
M1a(1)		Zvýšené
M1b	Vzdálené metastázy do plic s anebo bez M1a postižení.	Nezjištěno nebo nespecifikováno
M1b(0)		Nezvýšené
M1b(1)		Zvýšené
M1c	Vzdálené metastázy do viscerálních orgánů (kromě CNS) s anebo bez M1a nebo M1b postižení.	Nezjištěno nebo nespecifikováno
M1c(0)		Nezvýšené
M1c(1)		Zvýšené
M1d	Vzdálené metastázy do CNS s anebo bez M1a, M1b nebo M1c postižení.	Nezjištěno nebo nespecifikováno
M1d(0)		Nezvýšené
M1d(1)		Zvýšené

v kombinaci se satelity, mikrosatelity anebo in-tranzitními metastázami. Ne kategorie je nezávislá na tom, zda se jedná o přidružené klinicky okultní nebo klinicky detekovatelné metastázy ve spádových LU a nezáleží ani na počtu satelitů, mikrosatelitů anebo in-tranzitních metastáz.

Satelity, mikrosatelity anebo in-tranzitní metastázy jsou znakem lymfogenního šíření tumoru.

- *Mikrosatelity* jsou definovány jako klinicky okultní (mikroskopicky prokazatelné) kožní či podkožní metastázy přiléhající k primárnímu melanomu. Jakákoliv nádorová hnízda > 0,5 mm v průměru, která byla oddělena normální dermis od hlavní invazivní složky melanomu o vzdálenost > 0,5 mm.
- *Satelity* představují klinicky detekovatelné kožní či podkožní metastázy do 2 cm od primárního melanomu.
- *In-tranzitní metastázy* pak představují klinicky detekovatelné kožní či podkožní metastázy ve vzdálenosti od 2 cm od primárního melanomu až po spádové LU.

1.2 KLINICKÁ DIAGNOSTIKA

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.2 Vyšetření pacienta za pomoci dermatoskopu je vhodnou metodou k určení klinické diagnózy maligního melanomu.	EK 100 %		EK	
1.3 Dermatologové by měli využít dermatoskopii pro určení diagnózy u pigmentované i nepigmentované kůže a rovněž při změnách v oblasti nehtů. Měli by však být v dermatoskopii vyškoleni.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Vyšetření celého těla zahrnuje kompletní prohlídku kůže včetně přilehlých a viditelných sliznic, jakož i palpaci spádových lymfatických uzlin. Klinické vyšetření by mělo být také opakováno v pravidelných intervalech jako součást sledování pacienta, viz kap. 6 Dispenzarizace pacientů.

DERMATOSKOPIE

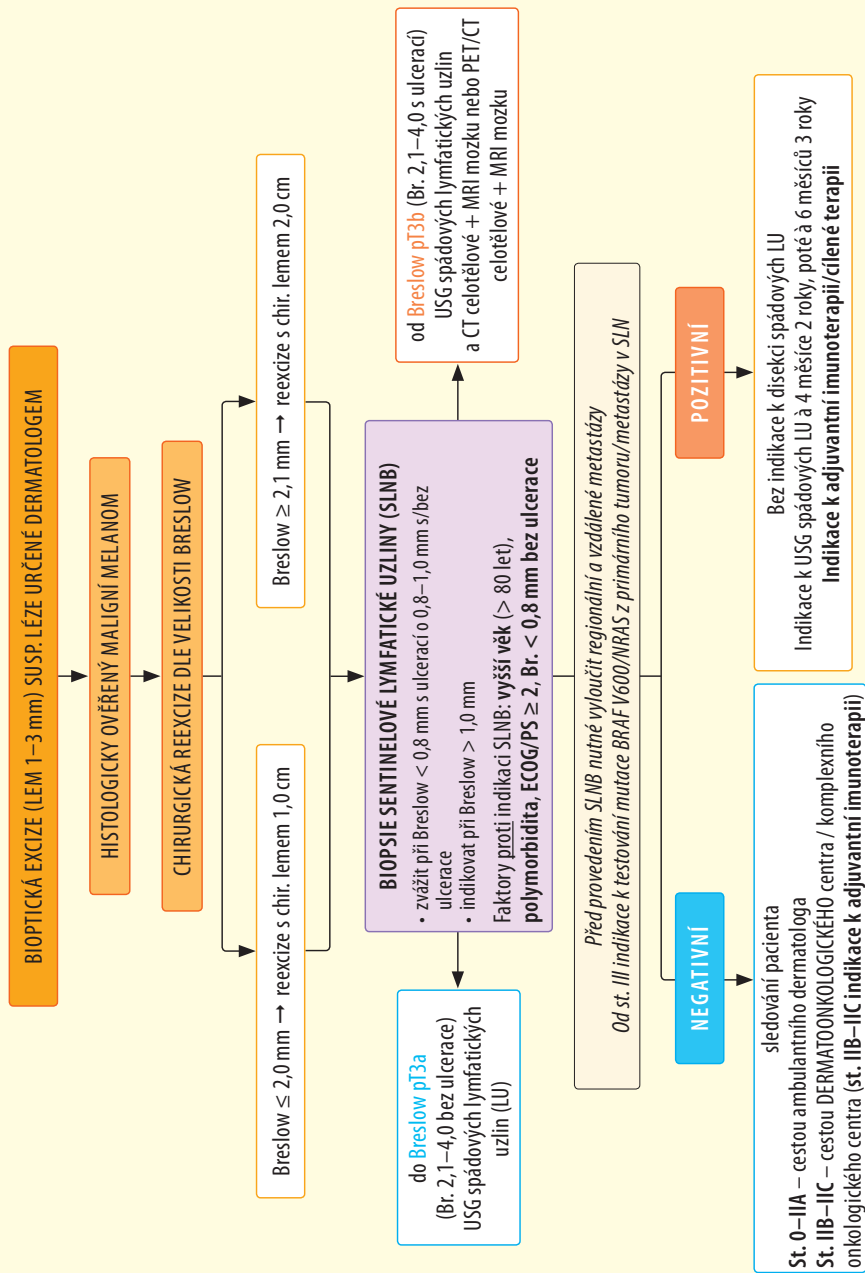
Dermatoskopie (epiluminiscenční mikroskopie) je technika používaná ke zvětšení kožních lézí pomocí lupy. Ke snížení odrazu se mezi čočku a pokožku nanáší kapalina nebo se používá polarizované světlo. Tuto techniku lze použít k vizualizaci diagnostických vlastností kožních změn, které nejsou viditelné pouhým okem.^{6–9}

V metaanalýzách studií za různých klinických a experimentálních podmínek bylo prokázáno, že dermatoskopie zvyšuje diagnostickou přesnost při detekci melanomu.^{10,11}

V metaanalýze devíti prospektivních klinických studií bylo zjištěno, že diagnostická přesnost dermatoskopie, vyjádřená jako poměr relativních diagnostických šancí, byla 15,6× (95% CI, 2,9–83,7) vyšší než kontrola pouhým okem.^{12–22}

Studie podléhaly v různé míře zkreslením verifikace, protože obvykle pouze při dermatoskopii byly podezřelé léze verifikovány zlatým standardem, tj. histologickým vyšetřením. V diagnostických studiích podléhajících tomuto zkreslení nelze určit míru falešně negativních nálezů.

Tato metaanalýza byla omezena na studie, které přímo srovnávaly obě metody v rámci dané studie. Citlivost dermatoskopie byla o 18 % vyšší (95% CI, 9–27 %; $p=0,002$) než u kontrolní skupiny. Nebyl prokázán dopad dermatoskopie na specifitu.²² Použití dermatoskopie nezkušenými nebo neškolenými vyšetřujícími však nevedlo ke zlepšení diagnostické přesnosti ve srovnání s klinickou kontrolou pouhým okem.



Obrázek 1.1 Chirurgický management primárního melanomu^{74–78}

2 DIAGNOSTIKA A LÉČBA LOKOREGIONÁLNÍCH METASTÁZ

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.1 Doporučení léčby pacientům od stadia III a vyššího by mělo být učiněno na základě shody mezioborového dermatoonkologů.	EK 100%		EK	

Stadium lokoregionálních metastáz (AJCC 8 stadium IIIA, IIIB, IIIC a IIID) zahrnuje klinicky a prognosticky velmi heterogenní skupinu pacientů.

- **Pětiletá doba přežití** se pohybuje v rozmezí **32 % a 93 %**.⁴
- U většiny pacientů se **makrometastázy** v lymfatických uzlinách nebo in-tranzitní metastázy **vyvinou až po úspěšné primární excizi**.
- Z retrospektivních studií vyplývá, že tito pacienti mají **lepší prognózu** než pacienti s počátečním stadiem III.^{190,191}

Pokud dojde k regionálním metastázám, měla by se po pečlivém zhodnocení progresu nádoru v rámci interdisciplinárního týmu individuálně zvážit nejlepší dostupná možnost léčby pro daného pacienta.

Terapeutický záměr je ve stadiu III obvykle kurativní. Úspěšnou protinádorovou terapií je možné dosáhnout zejména **dlouhodobé remise**.¹⁹²

2.1 POSTUPY VYŠETŘENÍ

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.2 Pacienti stadia IIB a IIC mají vysoké riziko recurence srovnatelné se stadiem IIIA a IIIB (AJCC 8). Proto by pacienti stadia IIB a IIC měli být diagnostikováni a léčeni stejně jako pacienti stadia III.	EK 100%		EK	

Podle klasifikace AJCC z roku 1997 byli pacienti s maligním melanomem a tloušťkou nádoru ≥ 4 mm zařazeni do stadia III i bez detekce metastáz v lymfatických uzlinách.

Poté, co validační studie AJCC ukázala, že **ulcerace** primárního nádoru byla druhým nejdůležitějším nezávislým a prognostickým faktorem po tloušťce nádoru,¹⁹³ byla zařazena do klasifikace AJCC v roce 2002. Následovalo dělení stadií nádoru podle podstadií:^{193,194}

- stadium IIC po 7. a 8. vydání klasifikace AJCC je definováno tloušťkou nádoru > **4,0 mm a ulcerací** primárního nádoru (pT4b),
- stadium IIB je definováno
 - ~ tloušťkou nádoru **2,1–4,0 s ulcerací**
 - ~ tloušťka nádoru > **4,0 mm bez ulcerace**.

Pětileté přežívání bez návratu choroby dosahuje ve stadiu IIB a IIC 65 % a 53 %, ¹⁹⁵ přitom tříleté přežívání bez návratu choroby pro pacienty ve stadiu III dosahuje pouze 44 %, ¹⁹⁶ Celkově mají pacienti s ulcerovaným melanomem nižší míru přežití než pacienti s melanomem bez ulcerace. Pětiletá míra přežití asociovaná s melanomem u pacientů ve stadiu IIB a IIC dosahuje 80 % a 67 %, ¹⁹⁷ ve srovnání se stadiem III, kde dosahuje 80 %, 75 %, 56 % a 30 % pro pacienty ve stadiu IIIA, IIIB, IIIC a IIID. ¹⁹⁸

Kromě vyšetření celého těla, které zahrnuje úplnou prohlídku kůže včetně přilehlých a viditelných sliznic a palpaci spádových lymfatických oblastí, se doporučují vyšetření shrnutá v tabulce 2.1.

SONOGRAFIE BŘICHA PŘI LOKOREGIONÁLNÍCH METASTÁZÁCH

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.10 Sonografie břicha by neměla být standardním vyšetřením pro pacienty s podezřením nebo potvrzeným lokoregionálním metastazováním maligního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↓?

Sonografie břicha je v lékařské praxi často používanou metodou. Proveditelnost metody z hlediska kvality, reprodukovatelnosti a nákladů závisí na vyšetřujícím a vyšetřované oblasti těla. Technická omezení vyplývají z nízké hloubky průniku zvukových vln a zvukového stínu kvůli vzduchu v břišní části a kvůli kostním strukturám. Metastázy ve střevě a kostech nelze v raném stadiu detekovat.

Častým nedostatkem validačních studií je nízký počet pacientů, proměnlivost diagnostických standardů v čase, nekonzistentní stanovení zlatého standardu, nedostatek histopatologické korelace a obtížná kvantifikace falešně negativních nálezů. Sonografie má obecně nízkou citlivost pro detekci malých metastáz.

Tabulka 2.1 Přehled doporučení vyšetřovacích metod pro stadia IIB a III

Vyšetřovací metoda	Doporučení pro diagnostiku pacientů s rizikovým melanomem (IIB–IIC) a s podezřením na lokoregionální metastazování** (III)	Oxford	AWMF	GRADE	
		Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.3 MRI hlavy	Ano	EK		EK	
2.4 CT zobrazení (celotělové bez hlavy)*	Ano	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
2.5 RTG hrudníku	Ne	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?
2.6 Sonografie břicha	Ne	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?
2.7 Sonografie lymfatických uzlin	Ano	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.8 Tumor marker S100B	Ano	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.9 Tumor marker LDH	Ano	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?

* PET/CT, CT, MRI (celotělové), ** Pacienti stadia IIC a III
 Síla doporučení: 100 %.

RENTGEN HRUDNÍKU PŘI LOKOREGIONÁLNÍCH METASTÁZÁCH

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.11 Rentgen hrudníku by neměl být standardním vyšetřením pro pacienty s podezřením nebo potvrzeným lokoregionálním metastazováním maligního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

Dosud publikovaná data odkazují na studie s heterogenními populacemi pacientů a nízkou úrovní důkazů (2b–3b). Jedním z problémů je vysoká míra falešně pozitivních nálezů a míra falešně negativních nálezů, které nelze jasně kvanti-

fikovat. Kromě toho se ukázalo, že konvenční rentgen hrudníku je pro detekci plicních metastáz výrazně horší než CT. V retrospektivní studii s 994 pacienty a 1938 analyzovanými konvenčními rentgenovými snímky hrudníku asymptomatických pacientů nebyl nalezen žádný přínos pro přežití v případech pozitivního rentgenového nálezu.¹⁹⁹

SONOGRAFIE LYMFATICKÝCH UZLIN PŘI LOKOREGIONÁLNÍCH METASTÁZÁCH

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.12 Sonografie spádových lymfatických uzlin musí být provedena u pacientů s podezřením nebo potvrzeným lokoregionálním metastazováním maligního melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Metaanalýza¹⁰³ 12 studií s celkem 6642 pacienty ve stadiu AJCC I–II (5 studií), III (6 studií) a IV (1 studie) ukazuje, že pro detekci metastáz v lymfatických uzlinách je lepší sonografie lymfatických uzlin než palpce. Při vstupním onkostagingu se senzitivita a specifita u USG vyšetření pohybuje kolem 60 % a 97 %, v případě detekce relapsu stoupá až na 100 % a 93 %.²⁰⁰ Stejně jako Jimenez-Requena,¹⁰⁷ také autoři Xing a kol. potvrdili, že sonografie lymfatických uzlin má nejvyšší specifitu a diagnostický význam pro počáteční staging a diagnostiku recidiv v regionálních lymfatických uzlinách.¹⁰¹ Přesnost sonografie lymfatických uzlin závisí na umístění postižených lymfatických uzlin. Například retroperitoneální nebo nitrohruďní metastázy v lymfatických uzlinách nelze detekovat sonografií, zde je vhodnější použití CT, MR nebo PET/CT. U pacientů ve stadiu III s potenciálně kurativním přístupem je třeba provést sonografii lymfatických uzlin.

VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE U LOKOREGIONÁLNÍCH METASTÁZ

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.13 Dnes je výpočetní tomografie standardní metodou pro diagnostiku maligního melanomu ve stadiu III a výše. Je potvrzeno, že PET/CT převyšuje ostatní diagnostické metody v přesnosti.	1a	ST	⊕⊕⊕⊕	ST

Autoři Xing a kol. v metaanalýze ukázali, že PET/CT je nejsenzitivnější a nej-specifičtější metoda pro detekci extracerebrálních vzdálených metastáz.¹⁰¹

3 DIAGNOSTIKA A LÉČBA VZDÁLENÝCH METASTÁZ¹

3.1 DIAGNOSTIKA

Kromě vyšetření celého těla, které zahrnuje úplnou prohlídku kůže včetně přilehlých a viditelných sliznic a palpaci spádových lymfatických uzlin, se doporučují následující vyšetření (přehled v tabulce 3.1).

CT U PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA VZDÁLENÉ METASTÁZY

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.7 CT je dnes standardní diagnostickou metodou u metastazujícího maligního melanomu od stadia III výše. Bylo potvrzeno, že PET/CT vykazuje nejlepší diagnostickou přesnost oproti ostatním metodám.	1a	ST	⊕⊕⊕⊕	ST

Autoři Xing a kol. v metaanalýze prokázali, že PET/CT je nejcitlivější a nej-specifičtější metodou pro detekci extracerebrálních vzdálených metastáz.¹⁰¹ Srovnávací studie pro detekci extracerebrálních metastáz u maligního melanomu ve stadiu vzdálených metastáz, které srovnávaly PET/CT proti celotělovému MR a celotělové MR ce proti celotělovému CT, ukázaly, že PET/CT je lepší než celotělové MR a celotělové MR je lepší než celotělové CT.²⁰¹ To však platí pouze pro specializovaná centra. Pro praktickou implementaci je třeba vzít v úvahu praktickou a ekonomickou dostupnost příslušné zobrazovací metody, aby bylo možné alternativně k PET/CT použít také celotělové MR nebo celotělové CT.

1 V tomto bodě odkazujeme na obecná doporučení, která jsou podrobně popsána v „doporučeném postupu S3 ohledně paliativní péče o pacienty s nevyлéčitelnou rakovinou“ publikovaných v květnu 2015 (registrační číslo AWMF: 128/001OL). Existují také základní doporučení týkající se struktur péče v paliativní medicíně s léčebným postupem pro pacienty a příbuzné, protože příbuzní hrají v péči o tuto skupinu pacientů zásadní roli.

■ **Tabulka 3.1** Přehled doporučení pro vyšetřovací metody stadia IV

Číslo doporučení / metoda	Doporučení pro vyšetřovací metody u pacientů s podezřením nebo potvrzenými vzdálenými metastázami	Oxford	AWMF	GRADE	
		Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.1 MRI hlavy	Ano	EK		EK	
3.2 CT zobrazení (celotělové bez hlavy)*	Ano	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
3.3 Sonografie lymfatických uzlin	Ano	1a	0	⊕⊕⊕⊕	?
3.4 Scintigrafie skeletu	Ano	EK		EK	
3.5 Tumor marker S100B	Ano	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
3.6 Tumor marker LDH	Ano	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Síla doporučení: 100 %.

*PET/CT, CT, MRI (celotělové)

Zobrazovací vyšetření u pacientů léčených s melanomem ve stadiu IV by měla být opakována v pravidelných intervalech, tj. min. každých 12 týdnů, v závislosti na terapeutickém přípravku.

MRI MOZKU U PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA VZDÁLENÉ METASTÁZY

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.8 MRI vykazuje nejvyšší diagnostickou přesnost v detekci mozkových metastáz melanomu.	EK 100 %		EK	

Jak již bylo zmíněno, MR mozku je obecně citlivější na detekci mozkových metastáz než CT nebo FDG-PET/CT. V současné době však mají publikované studie pacientů s maligním melanomem nízkou úroveň důkazů u nehomogenních skupin pacientů a naznačují, že MR mozku by se mělo provádět pouze u pacientů ve stadiu III–IV, stejně jako u pacientů, u nichž by detekce mozkových metastáz změnila režim adjuvantní léčby.^{203,204}

PET/CT CELOTĚLOVÉ VYŠETŘENÍ U PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA VZDÁLENÉ METASTÁZY

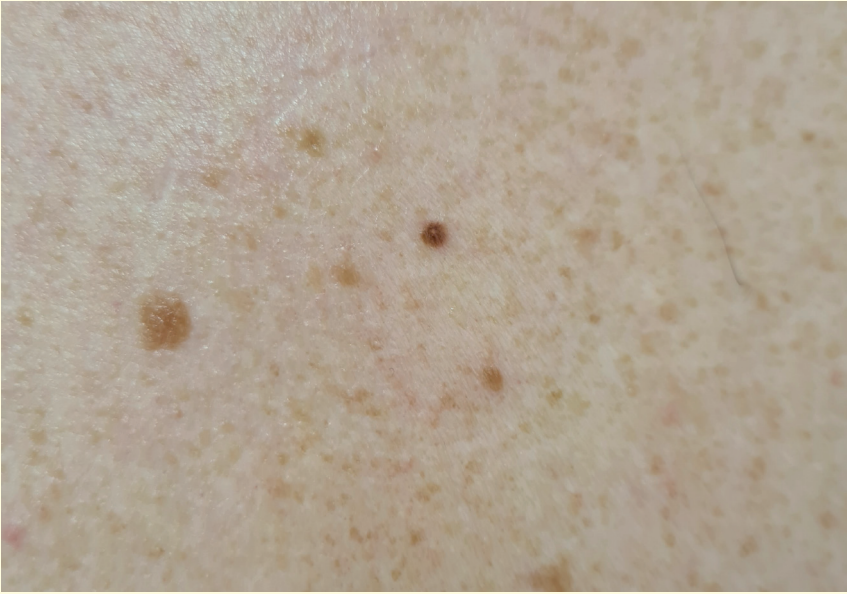
Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.9 PET/CT vyšetření může být ve stagingu maligního melanomu považováno za metodu volby u pacientů s maligním melanomem neznámého origa, před provedením metastazektomie solitární metastázy, pro detekci kostních metastáz, při susp. na nádorovou infiltraci tenkého střeva.		EK 100 %		EK

Při vstupním onkostagingu prokázalo PET/CT vyšetření vyšší senzitivitu a specificitu pro detekci vzdálených metastáz ve srovnání se standardním CT vyšetření. Senzitivita PET/CT vyšetření dosahovala 42 % (95% CI, 15–72 %) oproti senzitivitě standardního CT vyšetření 25 % (95% CI, 5–57 %). Specificita PET/CT vyšetření 93 % (95% CI, 81–99 %) přitom odpovídala 93 % (95% CI, 81–99 %) specificitě standardního CT vyšetření. PET/CT rovněž prokázalo vyšší senzitivitu a specificitu pro detekci metastáz při relapsu onemocnění ve srovnání se standardním CT vyšetřením. Senzitivita PET/CT vyšetření pro detekci jakýchkoliv metastáz dosahovala 92,6 % (95% CI, 85,3–96,4 %) a specificita 89,7 % (95% CI, 78,8–95,3 %). PET/CT vyšetření oproti standardnímu CT vyšetření rovněž prokázalo superioritu v detekci vzdálených metastáz. Přitom senzitivita PET/CT vyšetření dosahovala až 89 % (95% CI, 78–96 %) oproti senzitivitě pouhých 68 % u standardního CT vyšetření. Na druhou stranu specificita PET/CT vyšetření 88 % (95% CI, 76–95 %) byla shodná se specificitou 88 % (95% CI, 76–95 %) standardního CT vyšetření.²⁶²

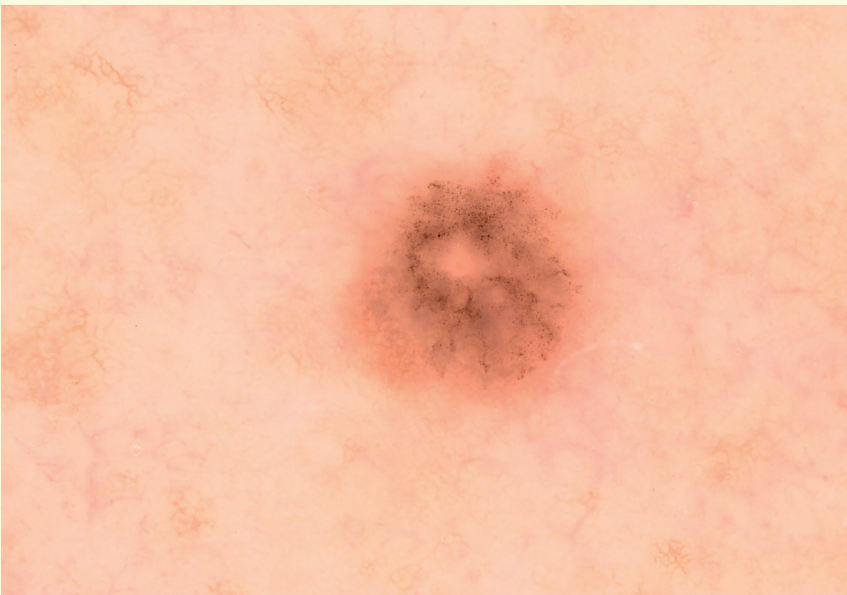
SCINTIGRAFIE SKELETU U PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA VZDÁLENÉ METASTÁZY

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.10 U pacientů s progresí onemocnění a bolestí v kostech, scintigrafie skeletu může být další diagnostickou metodou.		EK 100 %		EK

V literatuře neexistují spolehlivé důkazy týkající se de novo výzkumu melanomu a úlohy scintigrafie skeletu.



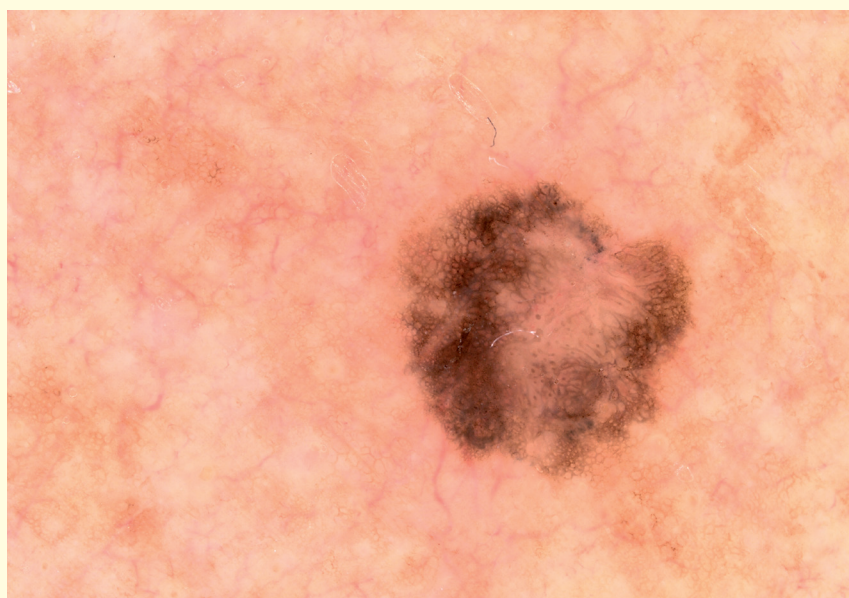
Obr. 40.4a High-grade dysplastický névus – makrofotka, atypický získaný high-grade smíšený nevocelulární névus na zádech



Obr. 40.4b High-grade dysplastický névus – dermatoskopie, atypický získaný high-grade smíšený nevocelulární névus na zádech, nevýrazná pigmentová síť, dominantní popepření



Obr. 40.5a High-grade dysplastický névus – makrofotka, atypický získaný high-grade junkční nevoce-lulární névus na L rameni, solitární léze, pozitivita ugly-duckling sign



Obr. 40.5b High-grade dysplastický névus – dermatoskopie, atypický získaný high-grade junkční nevoce-lulární névus na L rameni, nepravidelná akcentovaná pigmentová síť, popepření, nepravidelné tečky

REJSTRÍK

A

- adjuvantní radioterapie
 - po lymfadenektomii 74
- adjuvantní systémová léčba 76
 - po metastazektomii 99
 - stadií III/IV (NED) 76
- akrální melanom 37
- akrolentiginózní melanom 44, 177, 179
- algoritmus lokoregionálních metastáz 83
- amelanotický nodulární melanom 184, 185
- angioinvasze viz invaze, vaskulární

B

- BAP1-inaktivovaný névus 39
- bezpečnostní lem 28, 56
 - lentigo maligna 30
 - pro melanoma in situ 30
 - ve vztahu k tloušťce nádoru 29
- binimetinib 101, 105, 112, 210
- biopsie sentinelové uzliny viz sentinelová lymfatická uzlina
- Breslow (tloušťka nádoru) 17
 - arbitrární mez 17
 - zaokrouhlování 17

C

- celotělové CT vyšetření 46
 - u lokoregionálních metastáz 65
- Clark (hloubka invaze) 17, 37
- cobimetinib 112

D

- dabrafenib 82, 86, 100, 112, 212
- dakarbazin 111, 112
- dasatinib 127
- dermatoskopie 24
 - formální zaškolení 25

- sekvenční digitální 25
- vs. klinická inspekce 25
- desmoplastický melanom 34, 43
- Dewarova klasifikace 61, 71, 72
- diagnostika
 - iniciální diagnostické postupy 46
 - klinická 24
 - lokoregionálních metastáz 62
 - maligního melanomu 16
 - melanomu neznámého origa 94
 - metastatického šíření 46
 - vzdálených metastáz 90
- disekce lymfatických uzlin 73
- dispenzarizace pacientů 144
 - diagnostika v kontextu sledování 153
 - navazující sledování 148
 - navazující sledování, intervaly
 - pro včasnou detekci metastáz 149
 - pro včasnou detekci sekundárních melanomů 152
 - sledování dle rizikovitosti stadia 151
 - samovyšetření 147
- dysplazie (nízce a vysoce riziková) 39

E

- encorafenib 101, 105, 112, 210
- epiluminiscenční
 - mikroskopie viz dermatoskopie
- excize 27
 - bezpečnostní lemy 28
 - pro melanoma in situ 30
 - kompletní 27
 - laterální okraje 38
 - mikrograficky kontrolovaná 31
 - postup v případech R1 nebo R2
 - resekce 32
 - probatorní 27
 - reexcize 35, 325
 - shave excize 27
 - široká 30

F

18-fluorodeoxyglukóza (FDG) 52

G

gama sonda 57

H

histopatologické vyšetření 37
 hluboce penetrující névus 42
 hraniční melanocytární proliferace 45
 hypomelanotický nodulární
 melanom 184, 185

Ch

chirurgický management 35, 325
 – vzdálených metastáz 96

I

imatinitib 121, 127
 imunohistologická barvení 38
 imunoterapie
 – stadia III 80
 – stadia IV 108
 inhibitory
 – BRAF 76, 82, 99, 101, 105, 126
 – c-KIT 127
 – CTLA-4 80
 – kontrolních bodů imunitní reakce (viz
 též imunoterapie) 77
 – MEK 76, 82, 99, 101, 105, 126
 – multikinázové 127
 – PD-1 126
 iniciační staging
 – celotělové CT vyšetření 46
 – markery S100B, LDH 51
 – MRI vyšetření mozku 48
 – PET/CT vyšetření 52
 – RTG vyšetření hrudníku 49
 – scintigrafie skeletu 53
 – sonografie
 – – břicha 50
 – – lymfatických uzlin 49
 in-tranzitní metastázy 19, 21

invaze

– do pouzdra lymfatické uzliny 60
 – hloubka 71
 – lymfatická, perinodální 72
 – lymfovaskulární 17, 33, 117
 – perineurální 38
 – vaskulární 37, 38, 118
 ipilimumab 80, 86, 106, 110, 111, 112,
 125

J

jak informovat pacienta 159

K

klasifikace 16
 – AJCC 16, 38
 – slizničního melanomu 117
 – TNM 16
 – WHO 37
 klinická diagnostika 24
 – dermatoskopie 24
 – přehledný celotělový snímek 26
 – sekvenční digitální dermatoskopie 25
 kobimetinib 101
 kojení 58

L

laktátdehydrogenáza 23, 51
 léčba
 – lokoregionálních metastáz 62
 – mozkových metastáz 103
 – slizničního melanomu 125
 – stadia III, systémová 76
 – stadia IV, systémová 99
 – vzdálených metastáz, chirurgická 96
 lentigo maligna 200
 lentigo maligna melanom 34, 42, 201
 lokoregionální metastázy
 – CT (výpočetní tomografie) 65
 – diagnostika a léčba 62
 – doba přežití 62
 – markery S100B, LDH, MIA 66
 – MR mozku 66
 – postupy vyšetření 62
 – RTG hrudníku 64

- sonografie břicha 63
- sonografie lymfatických uzlin 65
- lymfadenektomie 68
- adjuvantní radioterapie 74
- elektivní 68
- léčebná 69
- u mikrometastáz v sentinelové lymfatické uzlině 71
- lymfatické uzliny
- metastázy 19
- rozšíření disekce 73
- sentinelové 17
- terapeutická disekce 33
- lymfocytární infiltrát 37
- lymfoscintigrafie 56
- lymfovaskulární invaze 33
- lymphangiosis
- melanoblastomatosa 56
- melanomatosa 38

M

- malígní melanom
- diagnostika 16
- klasifikace 16
- stadia 23
- melanocytární léze 39
- melanocytární névus 38
- melanocytární proliferace, hraniční 45
- melanocytární tumory, BAP-1 inaktivované 39
- melanocytomy 39
- pigmentované epiteloidní 42
- melanoma in situ 17, 194
- melanom(y) 37
- akrální 37
- akrolentiginózní 44, 177, 179
- asociované s kumulativním solárním poškozením – CSD 37
- asociované s nízkým chronickým solárním poškozením 39
- asociované s vysokým chronickým solárním poškozením 42
- desmoplastický 34, 37, 43
- klasifikace 38, 40
- – AJCC 16
- – TNM 16
- – WHO 37
- lentigo maligna 34, 37, 42
- lokalizace 38
- melanoma in situ 194
- molekulární změny 38
- neasociované s CSD 37
- nodulární 37
- – amelanotický 184, 185
- – hypomelanotický 184, 185
- – pigmentovaný 182, 183
- rekurence 232
- slizniční 37, 44, 117, 198, 199
- spitzoidní 37
- superficiálně se šířící 37, 39, 188
- – sekundárně nodulární 186
- ulcerace primárního nádoru 38
- uveální 37
- v terénu
- – kongenitálního névu 37, 44
- – modrého névu 37, 44
- metastazektomie 99
- metastázy
- diagnostika 46
- intervaly pro včasnou detekci 149
- in-tranzitní 19, 21
- klinicky detekovatelné 19
- klinicky okultní 19
- kožní 202
- lokoregionální 62
- uzlinové 207
- ve spádových lymfatických uzlinách 19
- vzdálené 33
- – diagnostika a terapie 90
- mikrosatelity 19, 21
- mitotický index, mitotická aktivita 17, 38, 55
- modrý névus 38, 44
- molekulární diagnostika 95
- mozkové metastázy 103
- MRI vyšetření mozku 48
- při lokoregionálních metastázách 66
- mutace
- BAP1 45
- BRAF 39, 95, 99
- BRAF V600E 43, 103, 126
- EIF1AX 45
- KIT (aktivující) 96
- NRAS (aktivující) 39, 96
- SF3B1 45

N

- nádor
 - radioterapie 34
 - reziduální 32
 - spádové lymfatické povodí 33
 - tloušťka podle Breslowa 38
 - ulcerace 38
 - vzdálené metastázy 33
- naevus Ota 162
- nanokoloid značený techneciem (99mTc) 56
- následné sledování 148
 - CT/MRI 156
 - fyzikální vyšetření 153
 - intervaly pro včasnou detekci metastáz 149
 - intervaly sledování dle rizikovosti stadia 151
 - intervaly vyšetření pro včasnou detekci sekundárních melanomů 152
 - PET/CT 156
 - rentgen hrudníku 155
 - scintigrafie skeletu 157
 - sonografie břicha 156
 - sonografie lymfatických uzlin 154
 - stanovení S100B 154
- névus
 - BAP1-inaktivovaný 39
 - hluboce penetrující 42
 - Reedův 43
 - Spitzové 43
- nilotinib 121, 127
- nivolumab 80, 86, 106, 110, 111, 112, 125, 216
- nodulární melanom
 - amelanotický 184, 185
 - hypomelanotický 184, 185
 - pigmentovaný 182, 183

O

- okulokutánní melanocytóza 162
- onkogen BRAF 95

P

- pembrolizumab 80, 86, 110, 111, 112, 125, 214
- perineurální invaze 38
- perinodální propagace 72
- PET/CT celotělové vyšetření 52
 - při podezření na vzdálené metastázy 92
- pigmentované epiteloidní melanocyty 42
- polymerázová řetězová reakce (PCR) 59
- protein S100B 51
 - při následném sledování 154
 - při podezření na vzdálené metastázy 93
- přehledný celotělový snímek 26

R

- radioterapie
 - po lymfadenektomii, adjuvantní 74
 - primárního nádoru 34
 - slizničního melanomu 124
- reexcize 35, 325
- relatlimab 112
- reziduální nádor 32
- RTG vyšetření
 - při lokoregionálních metastázách 64
 - při následném sledování 155

S

- samovyšetření 147
- satelity 19, 21
- scintigrafie skeletu 53
 - při podezření na vzdálené metastázy 92
 - v následném sledování 157
- sekvenční digitální dermatoskopie 25
- sentinelová lymfatická uzlina 17, 35, 54, 325
 - biopsie 17
 - histologické barvení 58
 - hlášení výsledků vyšetření 59
 - hodnocení a technické zpracování 58
 - imunohistochemické barvení 58
 - indikace biopsie 54
 - lymfoscintigrafie 56
 - metody detekce 56

- metody vytvoření řezů (laminace, půlení) 58
 - mikrometastázy 71
 - molekulární detekce melanomových buněk 59
 - parametry pro prognózu pacienta 60
 - rizika biopsie 55
 - skóre stratifikace rizika 72
 - tloušťka nádoru jako parametr pro indikaci 55
 - věk, korelace s pozitivitou 56
 - velikost nádorové nálože 60
 - shave excize 27
 - slizniční melanom 37, 44, 117, 198, 199
 - klasifikace 117
 - primární excize 121
 - radioterapie 124
 - sledování 128
 - systémová terapie 125
 - vstupní staging 123
 - sonografie
 - břicha 50
 - – při lokoregionálních metastázách 63
 - – při následném sledování 156
 - lymfatických uzlin 49, 58
 - – při lokoregionálních metastázách 65
 - – při následném sledování 154
 - sorafenib 127
 - spitzoidní melanom 37
 - atypický 43
 - staging 22, 23
 - iniciální 46
 - statická jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT/CT) 57
 - sunitinib 127
 - superficiálně se šířící maligní melanom 39, 188
 - sekundárně nodulární 186
 - systémová léčba
 - adjuvantní 76
 - slizničního melanomu 125
 - stadia III 76
 - stadia IV 99
- T**
- tebentafusp 169, 172
 - technecium 56
 - tloušťka nádoru
 - jako parametr pro indikaci SLNB 55
 - mezní hodnota 55
 - TNM klasifikace 16
 - M – vzdálené metastázy 22
 - N – lymfatické uzliny 19
 - T – primární tumor 17
 - trametinib 82, 86, 100, 112, 212
 - tumor viz nádor
- U**
- ulcerace primárního nádoru 38, 55, 63
 - uveální melanom 37, 161
 - klasifikace 165
- V**
- vaskulární invaze 38
 - vemurafenib 82, 100, 101, 102, 112
 - vinimetinib 210, 211
 - vzdálené metastázy
 - CT 90
 - diagnostika a terapie 90
 - extracerebrální 65
 - chirurgická léčba 96
 - molekulární diagnostika 95
 - mozkové 97
 - – léčba 103
 - MRI mozku 91
 - PET/CT celotělové vyšetření 92
 - plicní 97
 - S100B a LDH 93
 - scintigrafie skeletu 92
 - viscerální 97