

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

MALIGNÍ MELANOM

DIAGNOSTIKA A LÉČBA

NA ZÁKLADĚ AKTUÁLNÍHO DOPORUČENÉHO
POSTUPU

Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

PUBLIKACE VYCHÁZÍ Z AKTUÁLNÍHO DOPORUČENÉHO POSTUPU KDP-AZV-36

(Adaptovaný a doplněný doporučený postup Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; anglická verze Malignant Melanoma: Guideline for the Diagnosis, Therapy and Follow-Up, 2019, verze 3.2)

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger, 2023

© Maxdorf, 2023

Illustrations © Maxdorf, 2023

Cover layout © Maxdorf, 2023

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Grafické řešení, návrh obálky: **Grafické studio Maxdorf**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-750-1

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 Kaplan-Meierovy metody.

T – PRIMÁRNÍ TUMOR

- **T_x** 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 případech primárního tumoru s neznámým origem/původem.
- **T_{is}** vyjadřuje melanoma in situ.
- **T_{1a}** zahrnuje maligní melanomy s hodnotou Breslow < 0,8 mm (tedy 0,1–0,7 mm), současně bez přítomnosti ulcerace.
- **T_{1b}** 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 **pT_{1b}**.

- 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 pT_{1a} a pT_{1b}, a nahrazuje tak úroveň mitotické aktivity (počet mitóz na mm²). U pacientů s pT_{1a} dosahuje riziko positivity SLN pouze < 5,0 %, zatímco riziko positivity SLN u pacientů s pT_{1b} stoupá až na 5–10 %. Tito pacienti tedy mohou profitovat z provedení SLNB (při pozitivě 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 positivity 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

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. 5 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.

Chirurgická excize je jedinou kurativní léčbou melanomu.

- Za předpokladu, že mikrometastázy nebo skupiny nádorových buněk ovlivňují prognózu v závislosti na tloušťce nádoru, by měla být excize tumoru provedena tak, aby byl **primární nádor kompletně odstraněn**.
- Chirurgické **odstranění fascie** nemá žádný dopad na míru recidivy nebo přežití.⁵⁰ Excize by měla být provedena až do hloubky fascie.
- Ve specifických oblastech, jako je obličej nebo krk, které nevykazují souvislou strukturu svalové fascie, nebo u obézních pacientů, musí být vertikální bezpečnostní lem **přízpusoben anatomickým podmínkám**.
- Měření a zakreslení bezpečnostních lemů (klinických) je provedené samotným chirurgem a musí být vždy v **operačním protokolu specifikováno**.

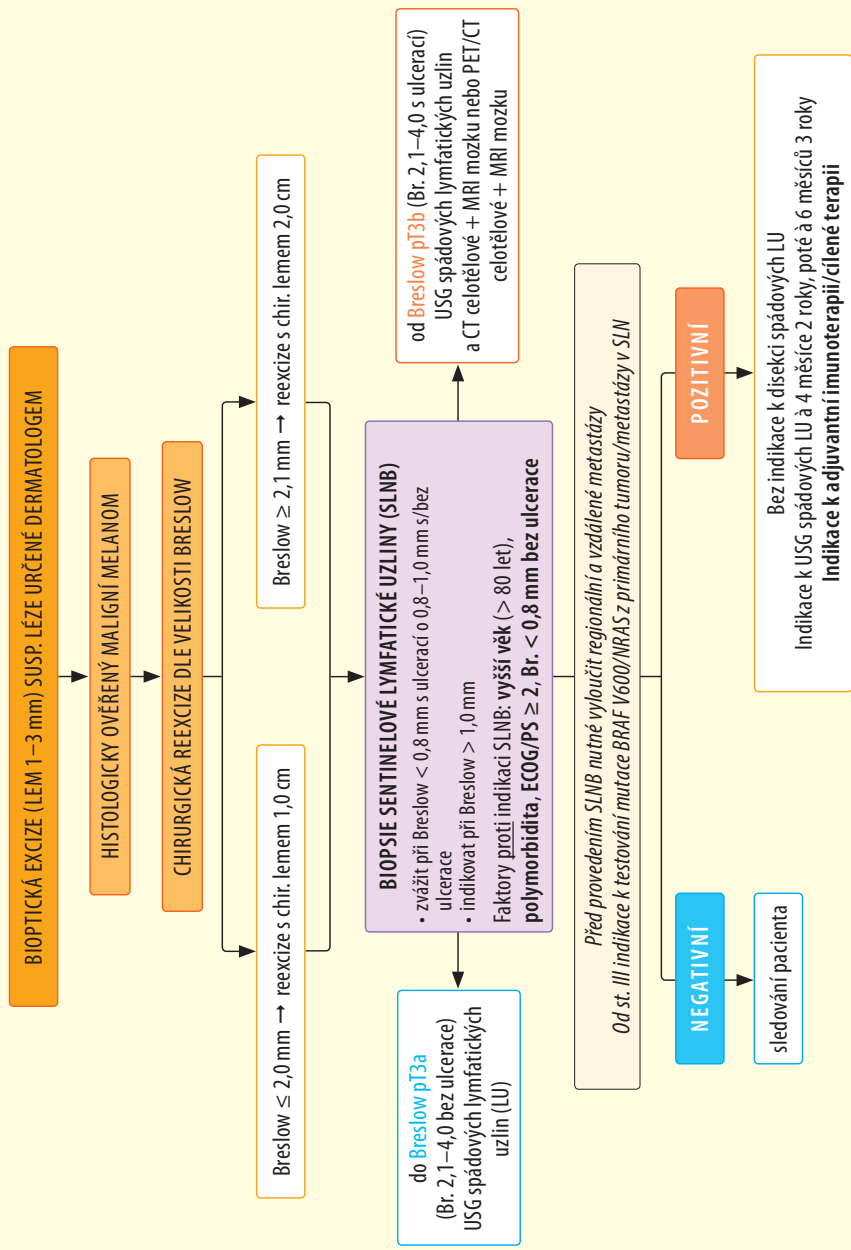
■ Bezpečnostní lemy ve vztahu k tloušťce nádoru

Bezpečnostní lemy ve vztahu k tloušťce nádoru dle Breslawa byly zkoumány a systematicky vyhodnoceny v pěti randomizovaných studiích u 3296 pacientů.

Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi malými (1–2 cm) a širokými (3–5 cm) bezpečnostními lemy vzhledem k celkovému přežití, ale byla zjištěna tendence **snížené úmrtnosti při širokých bezpečnostních lemech** (údaje jsou v souladu s 15% snížením úmrtnosti v porovnávání s 5% u malých bezpečnostních lemů).⁵¹ Metaanalýza a vyhodnocení pravděpodobnosti u 4233 pacientů publikované v roce 2015 porovnávaly bezpečnostní lemy 1 nebo 2 cm se širokými bezpečnostními lemy 3–5 cm. Skupina s malými bezpečnostními lemy (1–2 cm) vykazovala kratší přežití v asociaci s melanomem (MSS).⁵²

Ze současně dostupných randomizovaných studií nebylo možné zodpovědět otázku, jaké bezpečnostní lemy jsou optimální. Podle dostupných důkazů lze předpokládat, že laterální bezpečnostní lem nemá rozhodující vliv na výskyt vzdálených metastáz, a tedy na míru celkového přežití. Podle studie autorů Veronesi a kol.⁵³ se s rostoucí tloušťkou nádoru a kratším laterálním bezpečnostním lemem zvyšuje riziko lokoregionálních relapsů.

- Podle dostupných údajů ze studie je bezpečnostní lem 1 cm dostačující pro melanomy s tloušťkou dle Breslawa **1 mm**.
- V případě melanomů s tloušťkou **1–2 mm** lze vycházet pouze z údajů ze čtyř z celkových pěti randomizovaných studií. Jelikož není dostupné přímé srovnání těchto studií, jsou u těchto melanomů doporučeny bezpečnostní lemy 1–2 cm.
- U melanomů o tloušťce nádoru **nad 2 mm** neprokázali bezpečnostní lemy 1 cm oproti 3 cm a 2 cm oproti 4 cm žádné významné rozdíly v celkovém přežití, avšak bezpečnostní lem 1 cm těsně minul významné snížení přežití v asociaci s maligním melanomem.



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

3 DIAGNOSTIKA A LÉČBA VZDÁLENÝCH METASTÁZ¹

3.1 DIAGNOSTIKA

Kromě vyšetření celého těla, které zahrnuje úplnou prohlídku kůže včetně přílehlých 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 nevyčísitelnou rakovinou“ publikovaných v květnu 2015 (registrační číslo AWMF: 128/001OL) (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128001OLI_S3_Palliativmedizin_2015-04.pdf). 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.

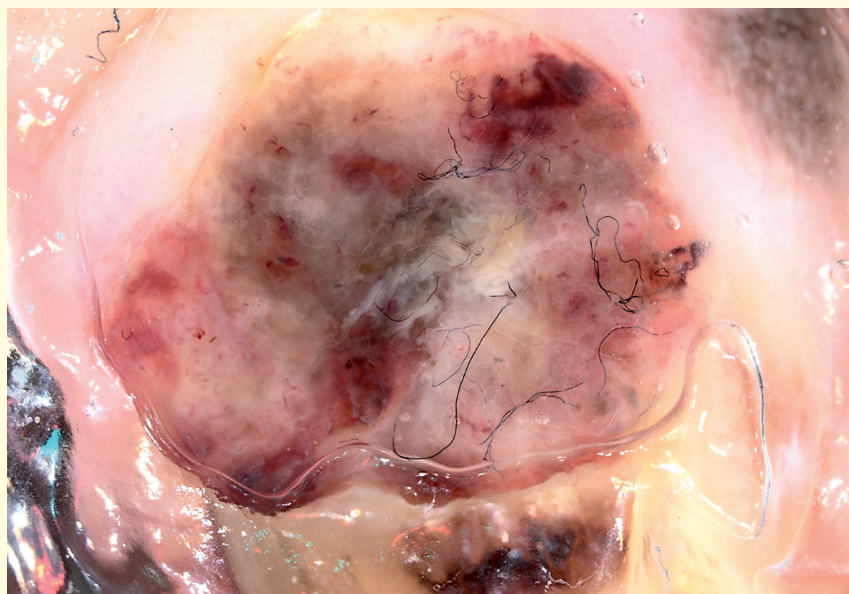
MRI MOZKU U PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA VZDÁLENÉ METASTÁZY

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}

ATLAS MELANOMU – PŘEHLED NÁLEZŮ

Obr. 1	Akrolentiginózní melanom	139
Obr. 2	Akrolentiginózní melanom	141
Obr. 3	Akrolentiginózní melanom	142
Obr. 4	Pigmentovaný nodulární melanom	144
Obr. 5	Hypomelanotický nodulární melanom	146
Obr. 6	Amelanotický nodulární melanom	147
Obr. 7	Sekundárně nodulární superficiálně se šířící maligní melanom	148
Obr. 8	Superficiálně se šířící melanom	150
Obr. 9	Superficiálně se šířící melanom	152
Obr. 10	Superficiálně se šířící melanom	154
Obr. 11	Melanoma in situ	156
Obr. 12	Slizniční melanom vulvy	158
Obr. 13	Slizniční melanom dutiny nosní	160
Obr. 14	Slizniční melanom rtu	161
Obr. 15	Lentigo maligna	162
Obr. 16	Lentigo maligna melanom	163
Obr. 17	Kožní metastázy	164
Obr. 18	Kožní metastáza	164
Obr. 19	Kožní metastázy	166
Obr. 20	Kožní metastázy	166
Obr. 21	Kožní metastázy	167
Obr. 22	Kožní metastázy	168
Obr. 23	Uzlinové metastázy	169
Obr. 24	Uzlinové metastázy	169
Obr. 25	Uzlinové metastázy	170
Obr. 26	Uzlinové metastázy	171
Obr. 27	Efekt kombináční léčby encorafenibem a binimetinibem	172
Obr. 28	Efekt kombináční léčby dabrafenibem a trametinibem	174
Obr. 29	Efekt léčby pembrolizumabem	176
Obr. 30	Efekt kombinace paliativní radioterapie a nivolumabu	178
Obr. 31	Rotační lalok po excizi nodulárního melanomu	181
Obr. 32	Rozsáhlý sekundárně nodulární melanom s uzávěrem primární suturou	183
Obr. 33	Rotační lalok po excizi lentigo maligna melanomu	185
Obr. 34	Rotační lalok po excizi nodulárního melanomu	187
Obr. 35	Vzdálená kožní metastáza imitující modrý névus	188
Obr. 36	Dermoepidermální štěp po excizi nodulárního melanomu	191
Obr. 37	Dermoepidermální štěp po excizi sek. nodulárního melanomu s časnou rekurencí	193
Obr. 38	Nodulární melanom s časnou rekurencí po uzávěru primární suturou	194
Obr. 39	Dermoepidermální štěp po excizi nodulárního melanomu	195



Obr. 1c Dermatoskopie – ALM, Br. 5,7, Cl. V, ulcerace (pT4b), mitózy: 10 na mm², 2 ze 7 LU s metastázou melanomu

1 ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP

- **Administrativní číslo:** KDP-AZV-36
- **Název:** Maligní melanom – diagnostika a léčba

Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C430-C439	Zhoubný melanom rtu, očního víčka včetně koutku, ucha a zevního zvukovodu, jiných a neurčených částí obličeje, vlasové části hlavy a krku, trupu, horní končetiny včetně ramene, dolní končetiny včetně kyčle, přesahující kůži, kůže NS
D030-D039	Melanoma in situ rtu, očního víčka včetně koutku, ucha a zevního zvukovodu, jiných a neurčených částí obličeje, vlasové části hlavy a krku, trupu, horní končetiny včetně ramene, dolní končetiny včetně boku, jiných lokalizací, NS

Klíčová slova (MeSH): adjuvance, biologika, malé molekuly, melanom, radioterapie

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA	
	Prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.	
Pracovní tým	MUDr. Marek Pásek	
	Doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA	
	Doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA	
Metodik	Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.	
	Mgr. Pavla Drapáčová	

Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis

Datum podání návrhu: 17. 02. 2020

Předpokládaný termín dokončení: 31. 08. 2022

Předpokládaný termín schválení MZ: 30. 10. 2022

Doporučený termín aktualizace: 30. 09. 2027

Předložil garant (jméno, podpis): Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

2 SOUHRN DOPORUČENÍ

Klinická otázka 1

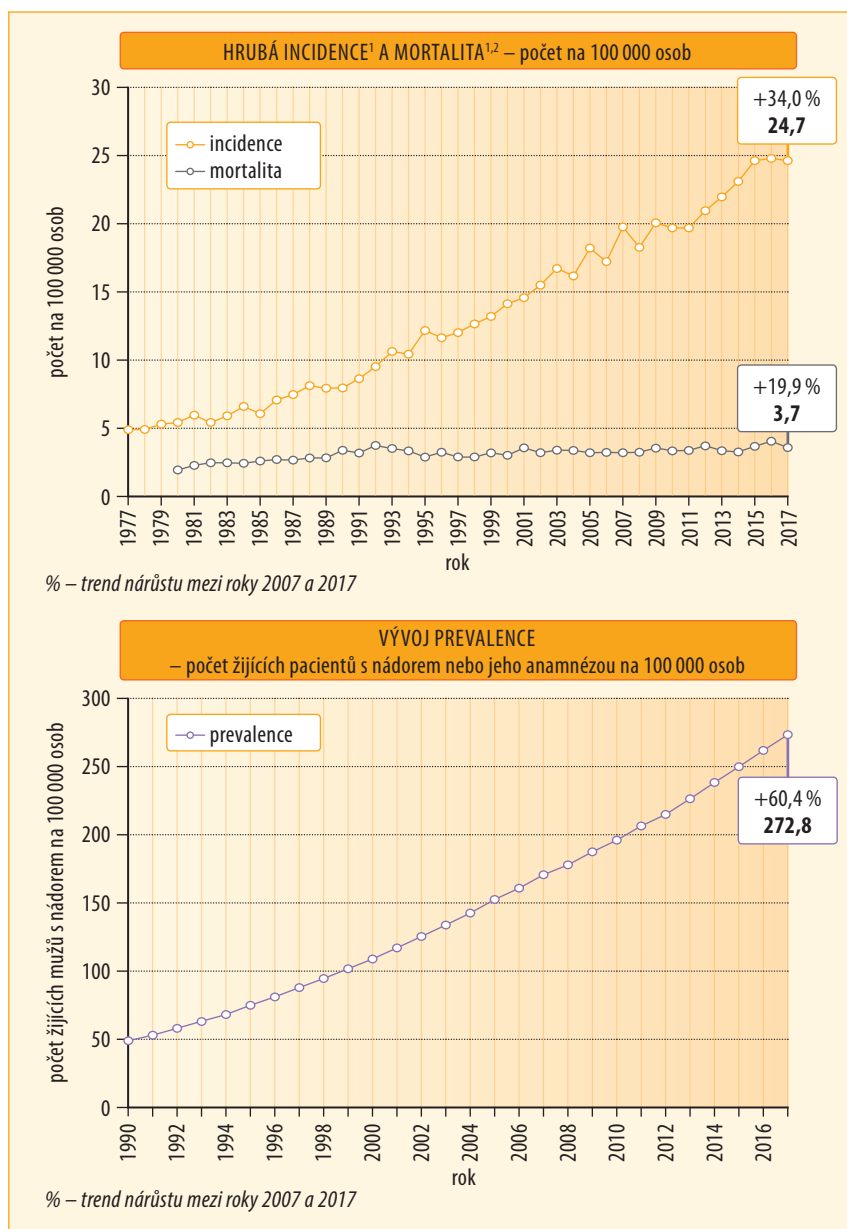
- Které diagnostické metody jsou vhodné ke zlepšení klinické diagnózy maligního melanomu?

Doporučení/Prohlášení	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
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	⊕⊕⊕⊕	↑↑
1.4 Pravidelná, sekvenční digitální dermatoskopie může zlepšit včasnou detekci maligního melanomu, který nevykazuje žádná typická dermatoskopická maligní kritéria.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
1.5 Celotělové fotografování je metoda pro včasnou detekci maligního melanomu u rizikových skupin.	3b	ST	⊕⊖⊖⊖	ST

Klinická otázka 2

- Jaké bezpečnostní lemy by měly být zachovány v případě radikální excize primárního nádoru, melanoma in situ a maligního melanomu?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.6 V případě podezření na maligní melanom je primárním cílem bioptická excize s lemem 1–3 mm.		EK 100 %		EK
1.7 V rámci léčebného záměru musí být provedena radikální reexcize melanomu s důrazem na dostatečné bezpečnostní lemy s cílem zabránit lokální recidivě melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Stadium		Tloušťka tumoru dle Breslowa	Bezpečnostní lemy	
pT1, pT2		≤ 2 mm	1 cm	
pT3, pT4		> 2 mm	2 cm	
1.8 Chirurg by měl po dohodě s poučeným pacientem učinit konečné rozhodnutí o velikosti bezpečnostních lemů, vždy s ohledem na specifickou anatomickou lokalitu nádoru a rozsah nádorového postižení (dle vstupního diagnostického vyšetření).		EK 100 %		EK



Obrázek 1 Trendy incidence, mortality a prevalence zhoubného melanomu kůže (C43) v ČR. Zdroj: 1. Národní onkologický registr. 2. ÚZIS ČR, Český statistický úřad

Klinická (guideline) otázka kap. 2 – terapie lokoregionálních metastáz

P	POPULACE	Pacienti s metastázami
I	INTERVENCE	Elektivní (profylaktická) lymfadenektomie, léčebná lymfadenektomie, adjuvantní léčba (radioterapie, BRAF a MEK inhibitory, protilátka anti-PD1)
C	KOMPARACE	Variety/kombinace léčebných postupů
O	VÝSTUPY	RFS, OS, kvalita života

Klinická (guideline) otázka kap. 3 – diagnostika vzdálených metastáz

P	POPULACE	Pacienti s podezřením na vzdálené metastázy, pacienti s potvrzenými metastázami, BRAF V600 mutovaní pacienti
I	INTERVENCE	MRI, CT, sonografie, scintigrafie, marker S100B, DLH
C	KOMPARACE	
O	VÝSTUPY	Senzitivita, specifická testu

Klinická (guideline) otázka kap. 3 – terapie vzdálených metastáz

P	POPULACE	Pacienti s potvrzenými metastázami, BRAF V600 mutovaní pacienti
I	INTERVENCE	Metastazektomie, adjuvantní imunoterapie, terapie inhibitory BRAF/MEK, terapie PD-1, terapie protilátkami PD-1 + CTLA-4
C	KOMPARACE	Variety/kombinace léčebných postupů
O	VÝSTUPY	Snížení rizika progresu onemocnění, prodloužení RFS a OS.

Klinická (guideline) otázka kap. 4 – diagnostika slizničního melanomu

P	POPULACE	Pacienti se slizničním melanomem
I	INTERVENCE	Další diagnostická vyšetření (klinické vyšetření, US, CT)
C	KOMPARACE	Pozorování / Žádná intervence
O	VÝSTUPY	Senzitivita, specifická testu

Klinická (guideline) otázka kap. 4 – terapie slizničního melanomu

P	POPULACE	Pacienti se slizničním melanomem
I	INTERVENCE	Systémová terapie
C	KOMPARACE	Nejlepší podpůrná péče / Žádná intervence
O	VÝSTUPY	RFS, OS, kvalita života

Klinická (guideline) otázka kap. 5 – dispenzarizace pacientů

P	POPULACE	Pacienti s melanomem v následné péči
I	INTERVENCE	Samovyšetření, sonografie, ultrasonografie, CT/MRI, PET/CT, scintigrafie, bez vyšetření
C	KOMPARACE	Různé kombinace a intervaly vyšetření
O	VÝSTUPY	RFS, OS, kvalita života

Seznam prohledávaných zdrojů pro identifikaci KDP	
Štandardné postupy v zdravotníctve	https://www.standardnepostupy.sk/standardne-postupy-v-zdravotnictve/
The Canadian Task Force on Preventive Health Care	https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/
The GIN international guideline library	https://guidelines.ebmportal.com/
The International League of Dermatological Societies	https://ilds.org/
TRIPdatabase	https://www.tripdatabase.com/
UnitedHealthcare	https://www.uhcprovider.com/en/policies-protocols/clinical-guidelines.html
US Preventive Services Task Force	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/
VA/DoD Clinical Practice Guidelines	https://www.healthquality.va.gov/index.asp
World Health Organization	https://www.who.int/publications/who-guidelines

■ Výsledek vyhledávání

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Ličeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metody KDP

7 KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP

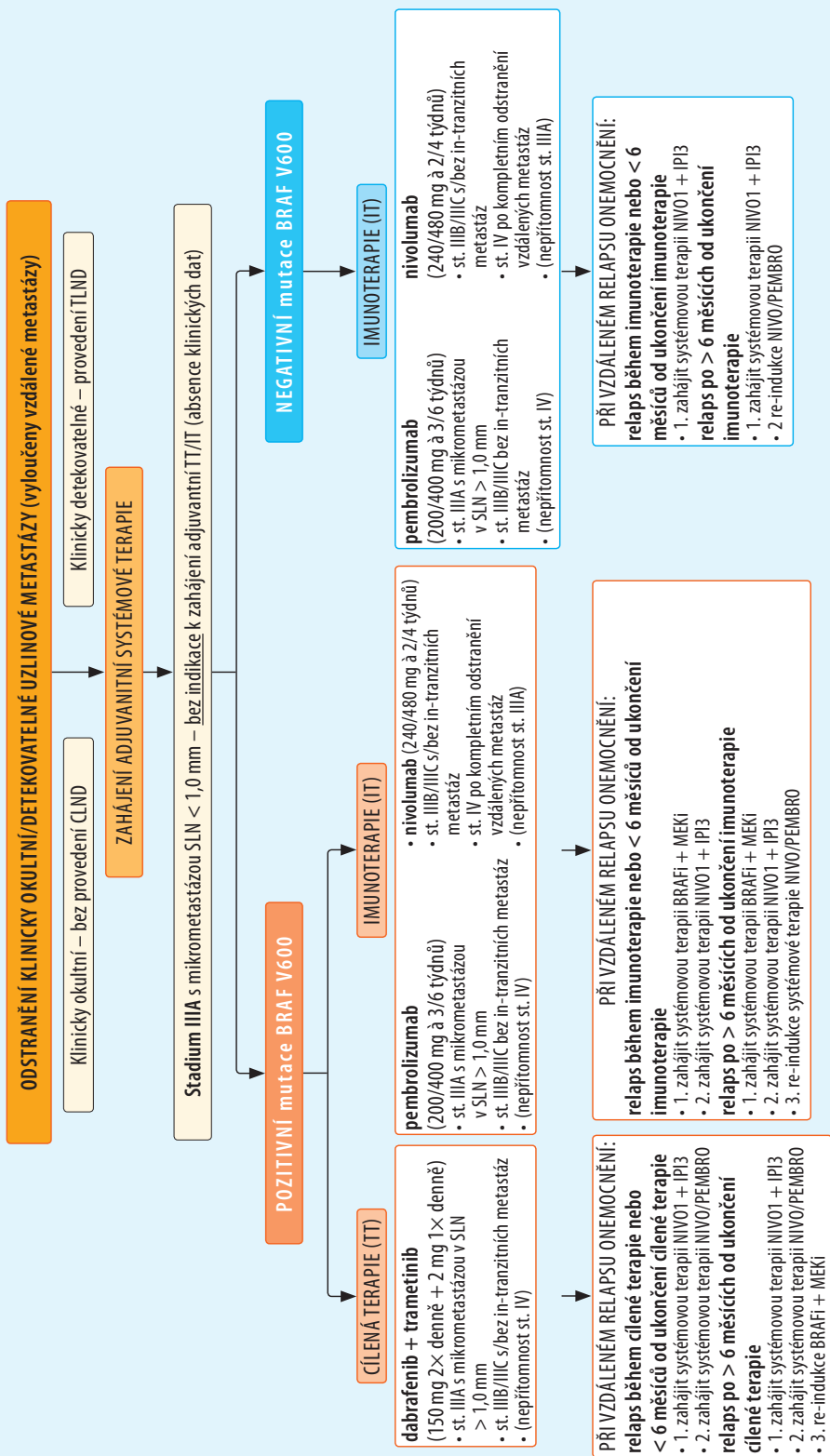
Hodnocení kvality

Kvalitu zdrojového KDP zhodnotili čtyři členové pracovního týmu (dva klinici, dva metodici) pomocí standardizovaného nástroje AGREE II (viz Příloha A). Všichni členové pracovního týmu souhlasili s jeho adaptací. Zdrojový KDP je kvalitní a vhodný k adaptaci pro používání v ČR.

SHRNUTÍ TERAPEUTICKÝCH ALGORITMŮ

Pro přehlednost uvádíme na tomto místě souhrn všech terapeutických algoritmů:

- Obrázek 1.1** Chirurgický management primárního melanomu (v kontextu [str. 31](#))
- Obrázek 2.1** Adjuvantní terapie melanomu ve st. IIIA–IIIC dle AJCC (v kontextu [str. 76](#))
- Obrázek 2.2** Chirurgický management uzlinových metastáz (v kontextu [str. 80](#))
- Obrázek 2.3** Terapeutický management satelitních a in-tranzitních metastáz (v kontextu [str. 81](#))
- Obrázek 3.1** Terapeutický management limitovaného počtu vzdálených metastáz (v kontextu [str. 90](#))
- Obrázek 3.2** Terapeutický management mozkových metastáz (v kontextu [str. 100](#))
- Obrázek 3.3** Terapeutický management mnohočetných vzdálených metastáz (v kontextu [str. 102](#))



Obrazek 2.1 Adjuvantní terapie melanomu ve st. IIIA–IIIC dle AJCC 7^{4,5,7,78,258,259}

REJSTŘÍK

A

- adjuvantní radioterapie
 - po lymfadenektomii 72
- adjuvantní systémová léčba 74
 - po metastazektomií 93
 - stadií III/IV (NED) 74
- akrální melanom 35
- akrolentiginózní melanom 42, 139, 141
- algoritmus lokoregionálních metastáz 79
- amelanotický nodulární melanom 146, 147
- angioinvasze viz invaze, vaskulární

B

- BAP1-inaktivovaný névus 37
- bezpečnostní lem 26, 54
 - lentigo maligna 28
 - pro melanoma in situ 28
 - ve vztahu k tloušťce nádoru 27
- binimetinib 95, 96, 99, 106, 172
- biopsie sentinelové uzliny viz sentinelová lymfatická uzlina
- Breslow (tloušťka nádoru) 15
 - arbitrární mez 15
 - zaokrouhlování 15

C

- celotělové CT vyšetření 44
 - u lokoregionálních metastáz 63
- Clark (hloubka invaze) 15, 35
- cobimetinib 106

D

- dabrafenib 77, 80, 94, 106, 174
- dakarbazin 103, 106
- dasatinib 118
- dermatoskopie 22
 - formální zaškolení 23

- sekvenční digitální 23
- vs. klinická inspekce 23
- desmoplastický melanom 32, 41
- Dewarova klasifikace 59, 69, 70
- diagnostika
 - iniciální diagnostické postupy 44
 - klinická 22
 - lokoregionálních metastáz 60
 - maligního melanomu 14
 - melanomu neznámého origa 88
 - metastatického šíření 44
 - vzdálených metastáz 84
- disekce lymfatických uzlin 71
- dispenzarizace pacientů 120
 - diagnostika v kontextu sledování 129
 - navazující sledování 124
 - navazující sledování, intervaly
 - pro včasnou detekci metastáz 125
 - pro včasnou detekci sekundárních melanomů 128
 - sledování dle rizikovosti stadia 127
 - samovyšetření 123
- dysplazie (nízce a vysoce riziková) 37

E

- encorafenib 95, 99, 106, 172
- epiluminiscenční mikroskopie viz dermatoskopie
- excize 25
 - bezpečnostní lemy 26
 - pro melanoma in situ 28
 - kompletní 25
 - laterální okraje 36
 - mikrograficky kontrolovaná 29
 - postup v případech R1 nebo R2 resekce 30
 - probatorní 25
 - reexcize 33, 231
 - shave excize 25
 - široká 28

F

18-fluorodeoxyglukóza (FDG) 50

G

gama sonda 55

H

histopatologické vyšetření 35
 hluboce penetrující névus 39
 hraniční melanocytární proliferace 43
 hypomelanotický nodulární melanom 146, 147

Ch

chirurgický management 33, 231
 – vzdálených metastáz 90

I

imatinib 112, 118
 imunohistologická barvení 36
 imunoterapie
 – stadia III 75
 – stadia IV 100
 inhibitory
 – BRAF 74, 77, 93, 95, 99, 117
 – c-KIT 118
 – CTLA-4 75
 – kontrolních bodů imunitní reakce (viz též imunoterapie) 75
 – MEK 74, 77, 93, 95, 99, 117
 – multikinázové 118
 – PD-1 117
 iniciální staging
 – celotělové CT vyšetření 44
 – markery S100B, LDH 49
 – MRI vyšetření mozku 46
 – PET/CT vyšetření 50
 – RTG vyšetření hrudníku 47
 – scintigrafie skeletu 51
 – sonografie
 – – břicha 48
 – – lymfatických uzlin 47
 in-tranzitní metastázy 17, 19

invaze

– do pouzdra lymfatické uzliny 58
 – hloubka 69
 – lymfatická, perinodální 70
 – lymfovaskulární 15, 31, 108
 – perineurální 36
 – vaskulární 35, 36, 109
 ipilimumab 75, 80, 99, 101, 103, 106, 116

J

jak informovat pacienta 135

K

klasifikace 14
 – AJCC 14, 36
 – slizničního melanomu 108
 – TNM 14
 – WHO 35
 klinická diagnostika 22
 – dermatoskopie 22
 – přehledný celotělový snímek 24
 – sekvenční digitální dermatoskopie 23
 kobimetinib 95
 kojení 56

L

laktátdehydrogenáza 21, 49
 léčba
 – lokoregionálních metastáz 60
 – mozkových metastáz 97
 – slizničního melanomu 116
 – stadia III, systémová 74
 – stadia IV, systémová 93
 – vzdálených metastáz, chirurgická 90
 lentigo maligna 162
 lentigo maligna melanom 32, 39, 163
 lokoregionální metastázy
 – CT (výpočetní tomografie) 63
 – diagnostika a léčba 60
 – doba přežití 60
 – markery S100B, LDH, MIA 64
 – MR mozku 64
 – postupy vyšetření 60
 – RTG hrudníku 62

- sonografie břicha 61
- sonografie lymfatických uzlin 63
- lymfadenektomie 66
 - adjuvantní radioterapie 72
 - elektivní 66
 - léčebná 67
 - u mikrometastáz v sentinelové lymfatické uzlině 69
- lymfatické uzliny
 - metastázy 17
 - rozšíření disekce 71
 - sentinelové 15
 - terapeutická disekce 31
- lymfocytární infiltrát 35
- lymfoscintigrafie 54
- lymfovaskulární invaze 31
- lymphangiosis
 - melanoblastomatosa 54
 - melanomatosa 36

M

- maligní melanom
 - diagnostika 14
 - klasifikace 14
 - stadia 21
- melanocytární léze 37
- melanocytární névus 36
- melanocytární proliferace, hraniční 43
- melanocytární tumory, BAP-1
 - inaktivované 37
- melanocytomy 37
 - pigmentované epiteloidní 39
- melanoma in situ 15, 156
- melanom(y) 35
 - akrální 35
 - akrolentiginózní 42, 139, 141
 - asociované s kumulativním solárním poškozením – CSD 35
 - asociované s nízkým chronickým solárním poškozením 37
 - asociované s vysokým chronickým solárním poškozením 39
 - desmoplastický 32, 35, 41
 - klasifikace 36, 38
 - – AJCC 14
 - – TNM 14
 - – WHO 35
 - lentigo maligna 32, 35, 39
 - lokalizace 36
 - melanoma in situ 156
 - molekulární změny 36
 - neasociované s CSD 35
 - nodulární 35
 - – amelanotický 146, 147
 - – hypomelanotický 146, 147
 - – pigmentovaný 144, 145
 - rekurence 194
 - slizniční 35, 42, 108, 160, 161
 - spitzoidní 35
 - superficiálně se šířící 35, 37, 150
 - – sekundárně nodulární 148
 - ulcerace primárního nádoru 36
 - uveální 35
 - v terénu
 - – kongenitálního névu 35, 42
 - – modrého névu 35, 42
- metastazektomie 93
- metastázy
 - diagnostika 44
 - intervaly pro včasnou detekci 125
 - in-tranzitní 17, 19
 - klinicky detekovatelné 17
 - klinicky okultní 17
 - kožní 164
 - lokoregionální 60
 - uzlinové 169
 - ve spádových lymfatických uzlinách 17
 - vzdálené 31
 - – diagnostika a terapie 84
- mikrosatelity 17, 19
- mitotický index, mitotická aktivita 15, 36, 53
- modrý névus 36, 42
- molekulární diagnostika 89
- mozkové metastázy 97
- MRI vyšetření mozku 46
 - při lokoregionálních metastázách 64
- mutace
 - BAP1 43
 - BRAF 37, 89, 93
 - BRAF V600E 41, 97, 117
 - EIF1AX 43
 - KIT (aktivující) 90
 - NRAS (aktivující) 37, 90
 - SF3B1 43

N

- nádor
- radioterapie 32
 - reziduální 30
 - spádové lymfatické povodí 31
 - tloušťka podle Breslawa 36
 - ulcerace 36
 - vzdálené metastázy 31
- nanokoloid značený techneciem (99mTc) 54
- následné sledování 124
- CT/MRI 132
 - fyzikální vyšetření 129
 - intervaly pro včasnou detekci metastáz 125
 - intervaly sledování dle rizikovosti stadia 127
 - intervaly vyšetření pro včasnou detekci sekundárních melanomů 128
 - PET/CT 132
 - rentgen hrudníku 131
 - scintigrafie skeletu 133
 - sonografie břicha 132
 - sonografie lymfatických uzlin 130
 - stanovení S100B 130
- něvus
- BAP1-inaktivovaný 37
 - hluboce penetrující 39
 - Reedův 41
 - Spitzové 41
- nilotinib 112, 118
- nivolumab 75, 80, 99, 101, 103, 106, 116, 178
- nodulární melanom
- amelanotický 146, 147
 - hypomelanotický 146, 147
 - pigmentovaný 144, 145

O

onkogen BRAF 89

P

- pembrolizumab 75, 80, 101, 103, 106, 116, 176
- perineurální invaze 36

- perinodální propagace 70
- PET/CT celotělové vyšetření 50
- při podezření na vzdálené metastázy 86
- pigmentované epiteloidní melanocyty 39
- polymerázová řetězová reakce (PCR) 57
- protein S100B 49
- při následném sledování 130
 - při podezření na vzdálené metastázy 87
- přehledný celotělový snímek 24

R

- radioterapie
- po lymfadenektomii, adjuvantní 72
 - primárního nádoru 32
 - slizničního melanomu 115
- reexcize 33, 231
- reziduální nádor 30
- RTG vyšetření
- při lokoregionálních metastázách 62
 - při následném sledování 131

S

- samovyšetření 123
- satelity 17, 19
- scintigrafie skeletu 51
- při podezření na vzdálené metastázy 86
 - v následném sledování 133
- sekvenční digitální dermatoskopie 23
- sentinelová lymfatická uzlina 15, 33, 52, 231
- biopsie 15
 - histologické barvení 56
 - hlášení výsledků vyšetření 57
 - hodnocení a technické zpracování 56
 - imunohistochemické barvení 56
 - indikace biopsie 52
 - lymfoscintigrafie 54
 - metody detekce 54
 - metody vytvoření řezů (laminace, půlení) 56
 - mikrometastázy 69
 - molekulární detekce melanomových buněk 57
 - parametry pro prognózu pacienta 58
 - rizika biopsie 53

- skóre stratifikace rizika 70
- tloušťka nádoru jako parametr pro indikaci 53
- věk, korelace s pozitivitou 54
- velikost nádorové nálože 58
- shave excize 25
- slizniční melanom 35, 42, 108, 160, 161
 - klasifikace 108
 - primární excize 112
 - radioterapie 115
 - sledování 119
 - systémová terapie 116
 - vstupní staging 114
- sonografie
 - břicha 48
 - – při lokoregionálních metastázách 61
 - – při následném sledování 132
 - lymfatických uzlin 47, 56
 - – při lokoregionálních metastázách 63
 - – při následném sledování 130
- sorafenib 118
- spitzoidní melanom 35
 - atypický 41
- staging 20, 21
 - iniciální 44
- statická jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT/CT) 55
- sunitinib 118
- superficiálně se šířící maligní melanom 37, 150
 - sekundárně nodulární 148
- systémová léčba
 - adjuvantní 74
 - slizničního melanomu 116
 - stadia III 74
 - stadia IV 93

T

- technecium 54
- tloušťka nádoru
 - jako parametr pro indikaci SLNB 53
 - mezní hodnota 53
- TNM klasifikace 14
 - M – vzdálené metastázy 20
 - N – lymfatické uzliny 17
 - T – primární tumor 15
- trametinib 77, 80, 94, 106, 174
- tumor viz nádor

U

- ulcerace primárního nádoru 36, 53, 61
- uveální melanom 35

V

- vaskulární invaze 36
- vemurafenib 77, 94, 95, 106
- vinimetinib 172, 173
- vzdálené metastázy
 - CT 84
 - diagnostika a terapie 84
 - extracerebrální 63
 - chirurgická léčba 90
 - molekulární diagnostika 89
 - mozkové 91
 - – léčba 97
 - MRI mozku 85
 - PET/CT celotělové vyšetření 86
 - plicní 91
 - S100B a LDH 87
 - scintigrafie skeletu 86
 - viscerální 91