	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>1/15</b>	
<p><b>1. Epidemiologie:</b>  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 2014 diagnostikováno 22 nových případů na 100 000 obyvatel za rok, mortalita byla 4 případy/100 000 obyvatel. Melanom postihuje převážně pacienty středního věku, ale v posledních letech jsme svědky zvýšené incidence i u mladých pacientů. Geograficky je nejvyšší výskyt v zemích s vysokým procentem slunečního svitu a s bělošským obyvatelstvem severního typu. Nejvyšší incidence je v Austrálii a na Novém Zélandě, následují jižní státy USA. Zvýšený výskyt však v poslední době vykazují i státy severní Evropy, s převahou obyvatelstva severního a keltského typu. V České republice je incidence zhruba střední, odpovídající smíšené populaci se složkou rizikových skupin.</p> <p><b>2. Etiologie:</b>  Vznik maligní transformace melanocytů může být i spontánní – především u vzácných lokalizací, avšak v drtivé většině případů kožního melanomu a velmi pravděpodobně i okulárního se jedná o změny navozené u disponovaných jedinců UV zářením. Tento fakt je velmi průkazně doložen mnoha epidemiologickými studiemi.</p> <p>Za disponovanou lze sice považovat celou bělošskou populaci, ale největší riziko vzniku kožního melanomu je u jedinců s fototypem kůže I a II (tedy špatně se opalující světlovlasí a obzvláště rezaví lidé), zvláště rizikovou skupinou jsou jedinci s 50 a více melanocytárními névy a/nebo s 5 s více atypickými melanocytárními névy.</p> <p>Ke vzniku melanomu pravděpodobně nejvíce přispívá expozice UV záření, obdržená 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.</p> <p><b>3. Histologie:</b>  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 uzlin. Nejvýznamnější histopatologické prognostické faktory jsou základem aktuální TNM klasifikace melanomu. Se zavedením cílené léčby se úloha patologa rozšířila o stanovení mutací v klíčových onkogenech (BRAF, potenciálně CKIT a NRAS).</p> <p><b>4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí)</b></p> <p>Za chirurgii a dermatologii  doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>



SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA  
**Maligní melanom**

STRANA PROCEDURY:  
**2/15**

prim. MUDr. Vojtěch Chrenko, CSc.  
doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.  
MUDr. Lucie Gabrielová  
MUDr. Pavlína Vrtělová  
MUDr. Marek Bažout  
MUDr. Lukáš Sirotek  
MUDr. Radim Šimůnek  
MUDr. Libor Němec  
MUDr. Stanislava Lorencová (dermatolog)

Za klinickou onkologií

MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.  
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

Za radiační onkologií

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.  
MUDr. Jana Zitterbartová

Za radiodiagnostiku a nukleární medicínu

Prim. MUDr. Helena Bartoňková  
MUDr. Jiří Vašina  
MUDr. Renata Koukalová

Za patologii

Prim. MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.  
MUDr. Eva Lžičarová


**Vypracoval:** MUDr. R. Lakomý, Ph. D.  
**Platnost od:** 01. 10. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 10. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. R. Lakomý, Ph. D.

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9**

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>	
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>3/15</b>
<p><b>5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:</b></p> <p><b>Primum:</b></p> <p>Klinická diagnostika (<i>především v rámci melanomové komise</i>)  Dermatoskopie (<i>případně digitální dermatoskopie</i>)  Biopsie (<i>většinou formou bioptické excize</i>)  - v případě klinické nejistoty  - prakticky vždy při subunguální lokalizaci (<i>dif. dg. se subunguálním hematodem a radikálně rozdílná léčba</i>)</p> <p><b>Regionální uzliny:</b></p> <p>Klinické palpační vyšetření - vždy  Sentinel Node Biopsy - u melanomů od 1,0 mm při primární léčbě, u mladších pacientů ke zvážení i u melanomů pod 1,0 mm, především ve skupině nad 0,5mm  Sonografie event. s fine needle cytologií - především při nejasném nálezů při sledování</p> <p><b>Vzdálené metastázy:</b></p> <p>U méně pokročilých melanomů je standardní RTG vyšetření plic a UZ vyšetření spádových uzlin a jater. U pokročilých onemocnění lze provést CT, PET, celotělové PET/CT nebo MR vyšetření.</p> <p><b>6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:</b></p> <p>Od 1. 1. 2011 se u nás používá <i>TNM klasifikace zhoubných novotvarů – 7. vydání, česká verze 2011</i> - v elektronické podobě dostupné na: <a href="http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf">http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf</a></p> <p><b>KLASIFIKACE DLE TNM 7. VYDÁNÍ:</b></p> <p><b>Kategorie pT</b> (kategorie T není zavedena)</p> <p>pTis melanom in situ  pT1 nádor o tloušťce do 1,0 mm  pT2 nádor o tloušťce větší než 1 mm, ne však větší než 2 mm  pT3 nádor o tloušťce větší než 2 mm, ne však větší než 4 mm  pT4 nádor o tloušťce nad 4 mm</p> <p>Kategorie pT1 – pT4 mohou být rozděleny do podkategorií:</p> <p style="padding-left: 40px;">a - bez ulcerace  b - s ulcerací</p>		
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:  Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>



U pT1 je navíc v klasifikaci zohledněna hloubka invaze dle Clarka a počet mitóz/mm<sup>2</sup>

**Kategorie N**

N1 metastáza v jedné regionální uzlině a mikrometastázy  
b makrometastázy

N2 metastázy ve 2-3 regionálních uzlinách a mikrometastázy  
b makrometastázy  
c intranzitní metastázy nebo satelity bez postižení uzlin

N3: 4 a více uzlin (uzlinový konvolut), intranzitní metastázy nebo satelity s postižením uzlin

Pozn: mikrometastázy jsou diagnostikovány po sentinelové nebo elektivní lymfadenektomii.  
makrometastázy jsou definovány jako klinicky detekovatelné uzlinové metastázy potvrzené terapeutickou lymfadenektomií nebo uzlinové metastázy pronikající masivně extrakapsulárně

**Kategorie M**

M1a vzdálené kožní, podkožní nebo uzlinové metastázy sérová LDH normální  
M1b plicní metastázy sérová LDH normální  
M1c ostatní viscerální metastázy sérová LDH normální  
jakékoliv vzdálené metastázy sérová LDH zvýšená

**Rozdělení do stadií:****Klinický staging:**

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0

**Vypracoval:** MUDr. R. Lakomý, Ph. D.  
**Platnost od:** 01. 10. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 10. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. R. Lakomý, Ph. D.

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9**



**Masarykův onkologický ústav**  
**Standard**

SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA  
**Maligní melanom**

STRANA PROCEDURY:  
**5/15**

	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	jakékoliv T	N1-3	M0
IV	jakékoliv T	jakékoliv N	jakékoliv M1

Klinický staging zahrnuje mikro staging primárního melanomu a klinické/radiologické zhodnocení metastáz. Dle konvence by měl být staging stanoven po excizi primárního melanomu a zhodnocení regionálních a vzdálených metastáz.

**Patologický staging:**

0	Tis	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a/b	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	jakékoliv T	N3	M0
IV	jakékoliv T	jakékoliv N	jakékoliv M1


**Vypracoval:** MUDr. R. Lakomý, Ph. D.  
**Platnost od:** 01. 10. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 10. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. R. Lakomý, Ph. D.


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


Poznámka:

Pořadové číslo:


**NLPP 9**


	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>6/15</b>	
<p>Patologický staging zahrnuje mikro staging primárního melanomu a patologickou informaci o regionálních uzlinách částečně nebo kompletní lymfadenektomií. Výjimku tvoří stadia 0 a IA, která nevyžadují patologické zhodnocení lymfatických uzlin.</p> <p><b>7. Léčba dle klinického stadia:</b></p> <p><b><u>Primární melanom bez postižení regionálních uzlin:</u></b></p> <p><b>Radikální excise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excise s lemem 1cm – 2 cm kůže u T1 - T2</li> <li>- excise s lemem 2 cm zdravé kůže u T3 a T4</li> <li>- amputace prstu v sousední falange u akrolentiginózního melanomu</li> </ul> <p><b>Krytí defektu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lineární sutura - převážně</li> <li>- lalok z okolí - nejčastěji Limbergova plastika</li> <li>- Tierschova plastika</li> <li>- ponechání spontánní granulace se sekundární Reverdinovou plastikou</li> <li>- případně další metody</li> </ul> <p><b>Reexcise</b></p> <p>Reexcise je vhodná v případech, kdy primární excise zjevně neodstranila celý nádor, nebo je alespoň oprávněná pochybnost o jeho kompletním odstranění. Tato by měla být uskutečněna do jednoho měsíce po primárním odstranění.</p> <p><b>Sentinel node biopsie:</b></p> <p>Při nehmavných regionálních uzlinách u nodulárních a akrolentiginózních melanomů, pokud předcházela histologická verifikace, pak při tloušťce nad 1,0 mm, u mladších pacientů lze zvažovat i při tenkých melanomech, především při tloušťce nad 0,5mm.</p> <p>Je nezbytné využít lymfoscintigrafické vyšetření k určení spádu při nejasných lokalizacích (např. některé trupové lokalizace), i při jasných lokalizacích však dokáže určit přesněji místo uzliny a tím minimalizovat výkon.</p> <p><b>Profylaktická disekce:</b></p> <p>Na základě studií nemá významný vliv na disease free interval a přežívání, naopak zhoršuje komfort života a <u>nelze ji tedy doporučit</u> u melanomů s negativními regionálními uzlinami. Výjimkou mohou být pouze velké nodulární melanomy v lokalizaci v bezprostřední blízkosti lymfatických uzlin.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>	
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>7/15</b>
<p><b>Adjuvance:</b></p> <p>V současné době neexistuje účinná látka, která by jednoznačně zlepšovala přežití pacientů.</p> <p>V adjuvantní léčbě maligního melanomu je možné u rizikových skupin (stádium IIB a IIC) použít interferon alfa, v různých dávkách. Je nutné připustit hraniční benefit této léčby, patrný až na základě četných meta-analýz a nezanedbatelnou toxicitu. Dle subanalýzy studie EORTC 18952 se středními dávkami IFN mohou mít větší prospěch z léčby (potenciálně pozitivní vliv i na celkové přežití) pacienti s ulcerací primárního nádoru. Rozhodnutí o podávání IFN v adjuvanci má být individuální a po diskusi s pacientem. Vzhledem k omezené účinnosti adjuvantní léčby s interferonem je dnes proto nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky. Režimy s adjuvantním interferonem jsou uvedeny níže.</p> <p><b><u>Terapie při postižení regionálních uzlin</u></b></p> <p><b>Diagnostika postižení lymfatických uzlin:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinicky hmatné patologické uzliny</li> <li>- při nehmatných metodou sentinelové biopsie</li> <li>- výjimečně jiné metody (sono, CT, PET, fine needle biopsy), především při sledování u obézních pacientů</li> </ul> <p><b>Chirurgická léčba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odstranění prima dle stejných zásad, pokud již nebylo dříve odstraněno</li> <li>- <u>disekce regionálních uzlin</u>, tedy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- v axile kompletní disekce axily I., II. i III. etáže</li> <li>- inguina a ilické uzliny vždy kompletní ilioinguinální disekce</li> <li>- krk: jednostranná funkční bloková disekce</li> </ul> </li> <li>- při minimálním postižení sentinelové uzliny (izolované tumorové buňky, clustery eventuálně i mikrometastáza) lze zvažovat vynechání disekce a případnou disekci indikovat až při případném klinickém relapsu</li> </ul> <p><b>Adjuvance:</b></p> <p>V současné době neexistuje účinná látka, která by jednoznačně zlepšovala přežití pacientů. V adjuvantní léčbě maligního melanomu je možné u III stádia použít interferon alfa, v různých dávkách. Je nutné připustit hraniční benefit této léčby, patrný až na základě četných meta-analýz a nezanedbatelnou toxicitu. HD interferon prokázal snížení počtu relapsů v léčené skupině a v některých studiích i benefit v přežití. Totéž platí i pro IFN alfa se středními dávkami, dle subanalýzy studie EORTC 18952 lze předpokládat pozitivní vliv na celkové přežití u podskupiny pacientů s ulcerací primárního nádoru a mikroskopickým postižením</p>		
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:  Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>8/15</b>	
<p>spádových uzlin. Rozhodnutí o podávání IFN v adjuvanci má být individuální a po diskuzi s pacientem. Vzhledem k omezené účinnosti adjuvantní léčby s interferonem je dnes proto nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky. Režimy s adjuvantním interferonem jsou uvedeny níže.</p> <p><b>Radioterapie:</b></p> <p>Nemá výrazný efekt, lze 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. Ke zvážení je radioterapie u pacientů po odstranění většího množství postižených uzlin, a při známkách postižení lymfatických cest.</p> <p><b>Lentigo maligna melanom</b> – možná radioterapie kontaktním RTG přístrojem, event. svazkem urychlených elektronů (např. 6x6,0 Gy ob den, 10x5,0 Gy denně nebo 20 Gy jednorázově)</p> <p>Inoperabilní uzlinové metastázy 50-60 Gy/ 5-6týdnů</p> <p><b>Neoadjuvantní léčba</b></p> <p>Neoadjuvantní léčba u melanomu není indikována.</p> <p><b><u>Lokoregionální relapsy (recidivy, transitorní metastázy, recidivy v oblasti regionálních uzlin)</u></b></p> <p><b>Chirurgická léčba</b></p> <p>Pokud je technicky možné, odstraňovat chirurgicky. Benefit adjuvantní imunoterapie s IFN je sporný, viz výše.</p> <p><b>Radioterapie, cílená léčba, imunoterapie a chemoterapie</b></p> <p>Je-li chirurgické odstranění již nemožné, pak lze paliativně ozářit a/nebo podat cílenou léčbu, moderní imunoterapii nebo paliativní chemoterapii (viz níže léčba diseminovaného onemocnění).</p> <p><b>Radioterapie:</b></p> <p>Indikace radioterapie bude stanovena individuálně. V úvahu připadá hypofrakcionační režim.</p> <p><b>Izolovaná hypertermická perfúze</b></p> <p>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.</p> <p>Procento léčebných odpovědí po této terapii je asi 75%.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>



	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>9/15</b>	
<p><b><u>Léčba diseminovaného onemocnění</u></b></p> <p><b>Chirurgická léčba</b></p> <p>V těchto případech je přístup individualizovaný. Pokud je to možné, je vždy na prvním místě léčba chirurgická, typ výkonu se řídí lokalizací.</p> <p><b>Systémová léčba</b></p> <p>Základem systémové léčby metastatického maligního melanomu je cílená léčba (vemurafenib a dabrafenib u nemocných s mutací onkogenu <i>BRAF V600</i>) a moderní imunoterapie (ipilimumab - protilátka proti CTLA-4 receptoru na T lymfocytech). Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích prokázáno prodloužení přežití při podání inhibitorů BRAF nebo ipilimumabu, a to v první i dalších liniích léčby. Vemurafenib, dabrafenib i ipilimumab mají dnes registraci pro první a další linii systémové léčby. V případě BRAF inhibitorů léčba probíhá do progresu onemocnění nebo toxicity. U ipilimumabu léčba spočívá ve 4 nitrožilních aplikacích á 3 týdny, následuje sledování, reindukce nebo udržovací léčba zatím není možná. Předmětem výzkumu jsou nyní otázky týkající se kombinací a sekvencí stávajících léků. Kombinací BRAF a MEK inhibitoru (duální inhibice MAPK dráhy) lze dle studií dosáhnout vyšší léčebné odpovědi, oddálení vývoje rezistence a redukci kožních nežádoucích účinků léčby. Další oblastí zájmu je cílená léčba slizničních melanomů, které se vyznačují c-kit mutací, zde aktuálně probíhají klinické studie s c-kit inhibitory. Zvláštní kapitolou jsou pak přibývajícím oční melanomy, kde se účinná léčba stále hledá.</p> <p>Pokud nelze indikovat cílenou léčbu a/nebo moderní imunoterapii (interkurence, podmínky úhrady) nebo jsou jejich možnosti vyčerpány, tak stále můžeme pacientovi nabídnout paliativní chemoterapii. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy cytotoxické chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití.</p> <p><b>Paliativní radioterapie</b></p> <p>Při symptomatických metastázách je indikováno paliativní ozáření. Indikace paliativní radioterapie je individuální. Dávka záření, frakcionace a technika bude posuzována ve vztahu k lokálnímu nálezu a celkovému stavu.</p> <p><b>Paliativní a terminální péče</b></p> <p>Dle obvyklých zásad paliativní a terminální péče onkologicky nemocných se zvláštním důrazem na psychologické a sociální aspekty (velmi často mladí lidé).</p> <p><b>8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitě léčby u každého podílejícího se oboru:</b></p> <p>Za chirurgii a dermatologii</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>	
SEKCE: <b>NLPP</b>	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>10/15</b>
<p>doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.          prim. MUDr. Vojtěch Chrenko, CSc.          doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.          MUDr. Lucie Gabrielová          MUDr. Pavlína Vrtělová          MUDr. Marek Bažout          MUDr. Lukáš Sirotek          MUDr. Radim Šimůnek          MUDr. Libor Němec</p> <p>MUDr. Stanislava Lorencová (dermatolog)</p> <p>Za klinickou onkologii          MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.          MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.          MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.</p> <p>Za radiační onkologii          prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.          MUDr. Jana Zitterbartová</p> <p><b>9. Chemoterapeutické režimy:</b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>Režimy pro adjuvantní léčbu</u></b></p> <p>V terapii melanomu se v adjuvantním podávání uplatňuje imunoterapie. Ve <b>stádiu IIB-III C</b> lze podávat <b>interferon alfa ve středních dávkách</b>. Prodloužení celkového přežití při použití středních dávek interferonu alfa lze očekávat u pacientů stádia IIB a IIC s ulcerací primárního nádoru, u stádia III s ulcerací primárního nádoru a mikroskopickým postižením spádových uzlin (subanalýza studie EORTC 18952).</p>		
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:  Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>



Masarykův onkologický ústav  
Standard

SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA  
Maligní melanom

STRANA PROCEDURY:  
11/15

	<i>dávka</i>	<i>opakování cyklu</i>	
<i>interferon alfa následně</i>	<i>9 (10) MIU s.c. 9 (10) MIU s.c.</i>	<i>5× týdně 3× týdně</i>	<i>po dobu 4 týdnů po dobu 48 týdnů</i>

Ve stádiu III je možno využít vysokodávkový interferon alfa-2b.

	<i>dávka</i>	<i>opakování cyklu</i>	
<i>interferon alfa-2b následně</i>	<i>20 MIU/m<sup>2</sup> i.v. 10 MIU/m<sup>2</sup> s.c.</i>	<i>5× týdně 3× týdně</i>	<i>po dobu 4 týdnů 11 měsíců</i>

**Režimy pro léčbu pokročilého inoperabilního onemocnění**

**Moderní imunoterapie a cílená léčba**

<b>dávka mg</b>	<b>den aplikace</b>	<b>opakování cyklu</b>	
<b>ipilimumab</b>	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
<b>vemurafenib</b>	960 mg p.o.	2× denně	denně do progresse
<b>dabrafenib</b>	150 mg p.o.	2× denně	denně do progresse

**Paliativní chemoterapie**

<b>dávka mg/m<sup>2</sup></b>	<b>den aplikace</b>	<b>opakování cyklu</b>	
<b>DTIC</b>	1000	1.	à 3 týdny
<b>CVD</b>			
<b>DDP</b>	20	1.–4.	

Vypracoval: MUDr. R. Lakomý, Ph. D.  
Platnost od: 01. 10. 2016  
Datum aktualizace: 01. 10. 2017  
Aktualizaci provedl:  
MUDr. R. Lakomý, Ph. D.

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9**



Masarykův onkologický ústav  
Standard

SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA  
Maligní melanom

STRANA PROCEDURY:  
12/15

VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny

**kombinace BOLD**

BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den (max. 2 mg)	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny

**fotemustin**

fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval
bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.			

**10. Doporučení sledování:**

**Souhrn základních informací k follow-up u maligního melanomu**

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

stádium	Klinické kontroly*	Zobrazovací metody**
0 (melanom in situ)	1x za rok	při symptomech


Vypracoval: MUDr. R. Lakomý, Ph. D.  
Platnost od: 01. 10. 2016  
Datum aktualizace: 01. 10. 2017  
Aktualizaci provedl:  
MUDr. R. Lakomý, Ph. D.


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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9**

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>13/15</b>	
IA - IIA	á 3-6 měsíců první 3 roky, pak á 6-12 měsíců do 5. roku, dále 1x za rok do 10 let, poté individuálně	při symptomech	
IIB - IV	á 3 měsíce první 3 roky, pak á 3-6 měsíců do 5. roku, dále 1x za rok do 10 let, poté individuálně	á 3-12 měsíců do 5 let, dále při symptomech a individuálně dle rizika	
<p><b>*Intervaly mezi klinickými kontrolami nejsou pevně stanoveny. Provádět s ohledem na riziko relapsu</b> (přítomnost ulcerace, mitózy, metastázy v sentinelové uzlině, satelitů, Clark IV-V u tenkých nádorů, výskyt spontánní regrese), historie melanomu v osobní anamnéze, pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost dysplastických névů. V rámci kontrol je kladen hlavní důraz na vyšetření jizvy, palpce uzlin, pátrání po transitorních metastázách, vyšetření kůže (u rizikových pacientů 1-2x ročně dermatolog).</p> <p><b>**Zobrazovací metody u asymptomatických pacientů</b> – UZ vyšetření, RTG plic, CT, PET, PET/CT, MR mozku (není shoda, vliv na celkové přežití dosud nebyl potvrzen). UZ spádové uzlinové oblasti provádět u pacientů bez provedené SLNB, nebo u pacientů s pozitivní SLNB, kteří nepodstoupili disekci spádových uzlin.</p> <p><b>Laboratorní vyšetření</b> – 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.</p> <p>Zdroj: ESMO guidelines 2015, NCCN guidellines v 2.2016.          Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!</p> <p><b>11. Stanovení odpovědné osoby za sledování:</b></p> <p>Za chirurgii a dermatologii          doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.          prim. MUDr. Vojtěch Chrenko, CSc.          MUDr. Stanislava Lorencová (dermatolog)</p> <p>Za klinickou onkologii          MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>	
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Maligní melanom</b>	STRANA PROCEDURY: <b>14/15</b>
<p>MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.</p> <p>MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.</p> <p><b>12. Literatura:</b> (včetně citace doporučení odborné společnosti)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7-17.</li> <li>2. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):9007.</li> <li>3. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.</li> <li>4. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007; 25(34):5426-5434.</li> <li>5. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. J Clin Oncol 2008 Dec 10; 26(35):5746-5754.</li> <li>6. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012;366:707-714.</li> <li>7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. New England Journal of Medicine 2011;364:2507-16.</li> <li>8. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-32.</li> <li>9. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3205-11.</li> <li>10. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.</li> <li>11. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107–114.</li> <li>12. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.</li> <li>13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.</li> </ol>		
<b>Vypracoval:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. R. Lakomý, Ph. D.	<b>Schválil:</b> doc. MUDr. Vuk Fait, CSc. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:  Pořadové číslo: <b>NLPP 9</b>



**Masarykův onkologický ústav**  
**Standard**

SEKCE:  
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA  
**Maligní melanom**

STRANA PROCEDURY:  
**15/15**

14. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy, Zelboraf, Tafinlar  
15. Modrá kniha České onkologické společnosti, 22. aktualizované vydání. MOÚ, 2016.

**Vypracoval:** MUDr. R. Lakomý, Ph. D.  
**Platnost od:** 01. 10. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 10. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. R. Lakomý, Ph. D.

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 9**