

MALIGNÍ MELANOM KŮŽE

C34

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 01

Počet stran: 16

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p. o.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	1 z 16	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/026

Obsah

1.	Diagnostika.....	3
2.	TNM klasifikace (8. verze).....	4
3.	Histologie.....	6
4.	Prognostické faktory.....	7
5.	Strategie léčby podle Modrá kniha 2023.....	7
6.	Modality léčby	12
7.	Dispenzarizace po léčbě	16

1. DIAGNOSTIKA

Obligatorní vyšetření (staging):

- anamnéza
- klinické vyšetření (5 změn na kůži - akronym ABCDE: Asymetrický tvar, nepravidelný okraj- Border, změna zbarvení-Color, průměr-Diameter > 6 mm, trvalé zvětšování-Enlargement a růst v čase)
- vyšetření dermatologem (dermatoskopie)
- při podezření na melanom kompletní odstranění nádoru (při nejasném nálezů totální excize s lemem 1-3 mm, vždy u subunguální lokalizace)
- od stádia IB vyšetření sentinelové uzliny
- histologický nález, musí obsahovat:
 - hloubku nádoru v mm (Breslow)
 - hloubku invaze dle Clarka
 - přítomnost či nepřítomnost ulcerace
 - horizontální/vertikální fáze růstu
 - intenzita lymfocytárního infiltrátu
 - mitotický index (počet mitóz na mm²)
 - přítomnost lymfatického/cévního šíření
 - přítomnost/nepřítomnost regrese
 - přítomnost nervových struktur
- při podezření na postižení uzlin sono, CT, fine-needle biopsie
- od stádia IIA kompletní došetření: rtg plic, sono dutiny břišní a regionálních uzlin

Fakultativní vyšetření:

- CT trupu nebo celotělové PET-CT
- vyšetření mutace BRAF (u metastatického onemocnění)
- S-100 v séru, LDH
- u nádorů nepohyblivých proti spodině, s podezřením na infiltraci hlubších tkání, je nutno provést UZV vyš. nebo CT ložiska a jeho okolí
- CT mozku (při neurologické symptomatologii)
- při průkazu metastáz melanomu bez nálezů origa pátrat zejm.po melanomu slizničním a okulárním

2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Klinická TNM klasifikace (T kategorie se klasifikuje po excizi):

NX	regionální uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v 1 regionální uzlině nebo satelit či metastáza v průběhu lymfatické drenáže
	N1a mikroskopická metastáza
	N1b makroskopická metastáza
	N1c satelitní nebo tranzitorní metastáza bez uzlinových metastáz
N2	metastázy ve 2-3 regionálních uzlinách nebo satelity či metastázy v průběhu lymfatické drenáže a metastázy v lymfatických uzlinách
	N2a pouze mikroskopické uzlinové metastázy
	N2b makroskopické uzlinové metastázy
	N2c satelitní nebo tranzitorní metastázy s jednou uzlinovou metastázou
N3	metastázy ve ≥ 4 regionálních uzlinách nebo splývající metastaticky postižené uzliny nebo satelity či tranzitorní metastázy v průběhu lymfatické drenáže s metastázami ve 2-3 regionálních mízních uzlinách
	N3a pouze mikroskopické uzlinové metastázy
	N3b makroskopické uzlinové metastázy
	N3c satelitní nebo tranzitorní metastázy s metastázami ve 2-3 regionálních mízních uzlinách
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nepřítomny vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy
	M1a kůže, podkoží, uzliny mimo regionální
	M1b jedna mimohrudní metastáza v jednom orgánu
	M1c mnohočetné mimohrudní metastázy v jednom nebo více orgánech
	M1d CNS

Přídavná označení pro M kategorii:

- (0) bez elevace sérové LDH
- (1) elevovaná sérová LDH

Patologická pTNM klasifikace:

pTis	melanoma in situ (Clark I)
pTX	primární nádor nelze hodnotit (např. probatorní biopsie nebo melanomy v regresii)
pT1	nádor o tloušťce < 1 mm:
	pT1a nádor o tloušťce < 0,8 mm, bez ulcerace
	pT1b nádor o tloušťce < 0,8 mm s ulcerací nebo 0,8-1 mm s nebo bez ulcerace
pT2	nádor o tloušťce > 1mm a < 2 mm:
	pT2a bez ulcerace
	pT2b s ulcerací
pT3	nádor o tloušťce > 2 mm a < 4 mm:
	pT3a bez ulcerace
	pT3b s ulcerací
pT4	nádor o tloušťce > 4 mm:
	pT4a bez ulcerace
	pT4b s ulcerací

Kategorie pN a pM odpovídají kategoriím N a M

Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má zahrnovat 6 a více uzlin. Jsou-li LU negativní, ale nebylo dosaženo požadovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. Klasifikace založená pouze na vyšetření sentinelové uzliny (bez disekce) se označuje (sn), např. pN1(sn).

Rozdělení do stádií - klinická

Stadium 0	pTis	N0	M0
Stádium IA	pT1a	N0	M0
Stádium IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Stádium IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stádium IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stádium IIC	pT4b	N0	M0
Stadium IIIA	Jakékoliv pT	N1, N2, N3	M0
Stadium IIIB	Jakékoliv pT	Jakékoliv N	M1

Rozdělení do stádií - patologická

Stádium 0	pTis	N0	M0
Stádium IA	pT1a	N0	M0
	pT1b	N0	M0
Stádium IB	pT2a	N0	M0
Stádium IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stádium IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stádium IIC	pT4b	N0	M0
Stadium IIIA	pT1,b, pT2a	N1a, N2a	M0
Stadium IIIB	pT1a,b, pT2a	N1b,c, N2b	M0
	pT2b, pT3a	N1a-N2b	M0
Stádium IIIC	pT1a-pT3a	N2c, N3a,b,c	M0
	pT3b, pT4a	jakékoliv $N \geq N1$	M0
	pT4b	N1a-N2c	M0
Stádium IIID	pT4b	N3a,b,c	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Pozitivní mízní uzliny bez zjevného primárního nádoru se klasifikují:

Stádium IIIB	pT0	N1b, N1c	M0
Stadium IV	pT0	N2b,N2c,N3b,N3c	M1

3. HISTOLOGIE

Histologický podtyp nádoru:

- povrchově se šířící melanom (SSM)
- nodulární melanom (NMM)
- lentigo maligna (LMM)
- akrolentiginózní melanom (ALM)
- desmoplastický melanom

Četnost výskytu:

- 70%
- 30%
- 4-15%
- 2-8%
- 1-3%

4. PROGNOTICKÉ FAKTORY

- tloušťka nádoru (Breslowova klasifikace)
- přítomnost ulcerace
- hloubka invaze (Clarkova klasifikace) má význam pouze u melanomů < 1 mm
- mikroskopické postižení sentinelových uzlin
- postižení regionálních uzlin
- lokalizace metastáz (lepší prognóza u plicních meta)
- hodnota LDH
- trupová lokalizace (nepříznivá prognóza)
- počet mitóz na mm²
- lymfatická a vaskulární invaze
- mužské pohlaví (nepříznivá prognóza)
- věk nad 50 let (nepříznivá prognóza)

5. STRATEGIE LÉČBY PODLE MODRÁ KNIHA 2023

Chirurgická léčba primárního melanomu

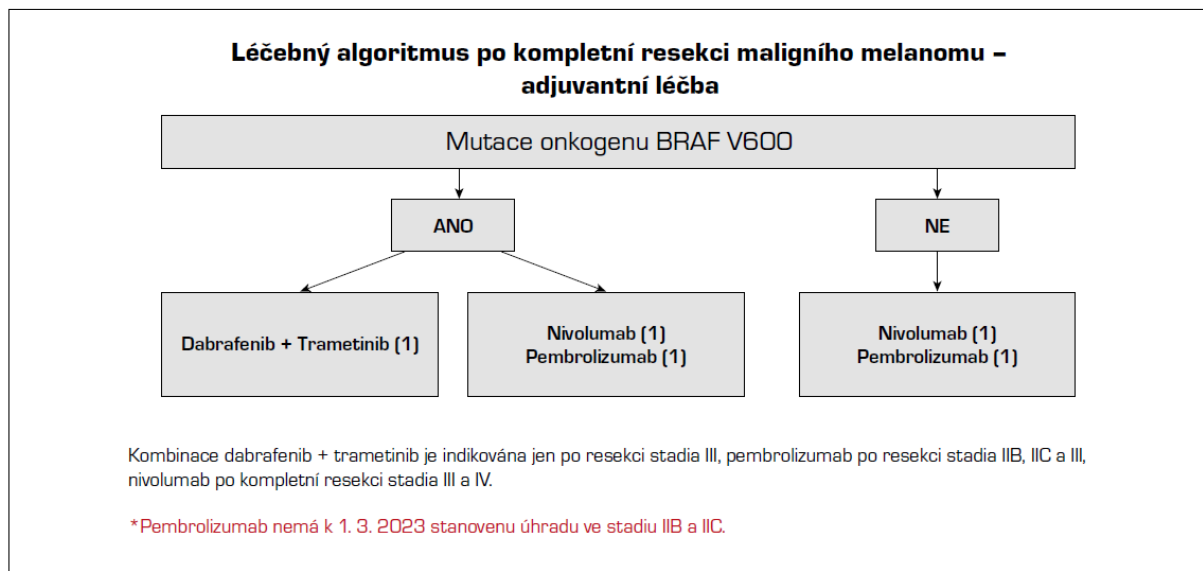
Základní léčebnou metodou je chirurgická excize podezřelé léze, která probíhá ve dvou dobách. První excize se provede s tenkým lemem 1–3 mm zdravé kůže. Rozsah druhé, již radikální excize, je při potvrzení maligního melanomu určen hloubkou invaze dle Breslowa. U melanomu in situ je doporučován celkový rozsah chirurgického bezpečnostního lemu 0,5 cm, při melanomu s Breslow do 2 mm má být provedena excize s lemem 1 cm zdravé kůže (pT1 a pT2), při melanomu s Breslow nad 2 mm se doporučuje excize s lemem 2 cm (pT3 a pT4). U akrolentiginózního melanomu prstu se po histologické verifikaci provádí amputace v sousední falange. Samozřejmě se setkáváme s případy, kdy není rozsah výkonu kvůli lokalizaci melanomu proveditelný a vyžaduje individuální přístup.

U melanomů s Breslow < 0,8 mm s ulcerací nebo s Breslow 0,8–1,0 mm s/bez ulcerace (pT1b) by se měla zvážit v rámci druhé radikalizující operace i biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) k vyloučení mikroskopické regionální diseminace. U melanomu s Breslow nad 1,0 mm by měla být SLNB prováděna automaticky. Výjimkou může být vyšší věk (nad 80 let), četné komorbidity, ECOG PS 2. Disekce regionální uzlinové oblasti se při mikroskopickém postižení sentinelové uzliny dnes téměř neprovádí, zvyšuje morbiditu a nemá vliv na délku celkového přežití (studie 3. fáze MSLT II a DeCOG-SLT). Individuálně ji lze zvážit u vysoce rizikových pacientů s cílem zvýšit lokální kontrolu onemocnění (např. extrakapsulární šíření, postižení více uzlin). Naopak v případě makroskopického postižení regionálních uzlin (hmatné nebo patologické uzliny na zobrazovací metodě) je uzlinová disekce stále standardním léčebným postupem. Chirurgická léčba má být dále zvážena při řešení lokoregionálních relapsů a individuálně posouzena u vzdáleného oligometastatického onemocnění. U pacientů, u nichž je radikální chirurgický výkon kontraindikován nebo není pro lokalizaci možný (např. větší plochá ložiska melanomu v obličeji), lze zvážit kurativní radioterapii. Radioterapii lze podat také adjuvantně u pacientů s vyšším rizikem regionálního relapsu po disekci postižených uzlin (např. při extrakapsulární invazi). Tato indikace je ale vysoce individuální, zvláště v době účinné systémové léčby.

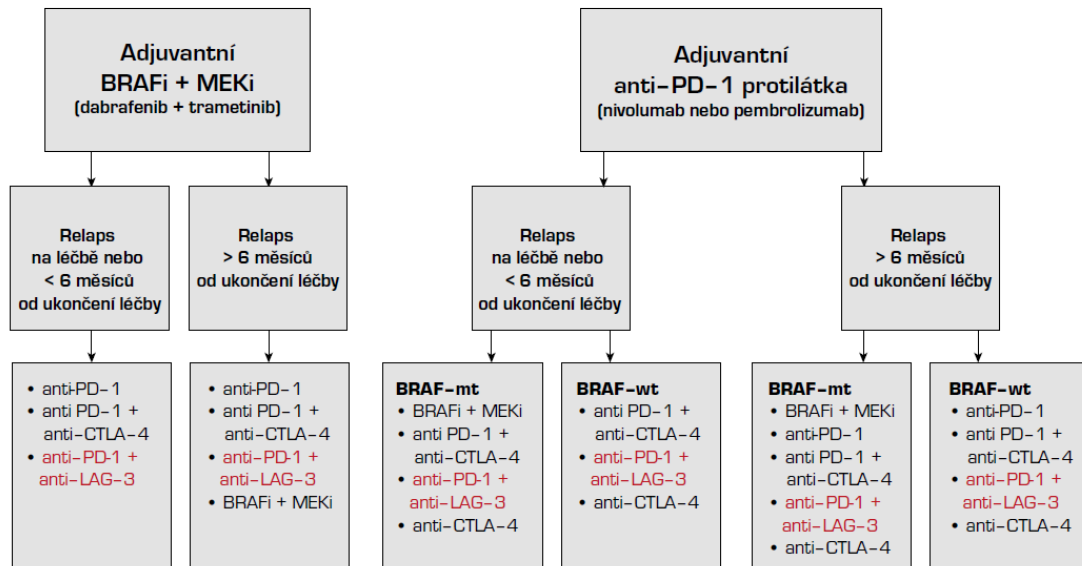
Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slaviček a kolektiv	Ř	01	7 z 16	sekretariát	dle potřeby	II.PL.P/NJ/KP/026

Adjuvantní systémová léčba

V adjuvantní léčbě maligního melanomu je standardem cílená léčba s kombinací BRAF a MEK inhibitoru a imunoterapie s checkpoint inhibitory. Z cílené léčby má aktuálně u pacientů s mutací onkogenu BRAF V600 registraci kombinace dabrafenib + trametinib (1). U moderní imunoterapie mají registraci v adjuvantní léčbě anti-PD-1 protilátky nivolumab (1) a pembrolizumab (1). Kombinace dabrafenib + trametinib je indikována k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci u III. stadia, pembrolizumab po kompletní resekci u stadia IIB, IIC a III, nivolumab po kompletní resekci u III. a IV. stadia. Délka trvání adjuvantní léčby je maximálně 12 měsíců. U pacientů stadia IIIA dle AJCC-8 s velikostí mikrometastázy v sentinelové uzlině do 1 mm lze doporučit pouze dispenzarizaci. Riziko relapsu onemocnění je u této skupiny menší než u stadia IIB a IIC. Optimální léčba relapsu v případě selhání adjuvantní léčby je předmětem studií. Významnou roli při rozhodování hraje časová souvislost mezi vznikem relapsu a adjuvantní léčbou, viz algoritmus níže. V situaci, kdy není stanovena úhrada léčby z pojištění nebo pacient nebude indikován k léčbě z jiných důvodů (pravidla úhrady, medicínské důvody) je dnes nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky.



Léčebné možnosti inoperabilního relapsu maligního melanomu po adjuvantní léčbě



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib

anti-CTLA-4: ipilimumab

anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab

anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab

anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab

Systémová terapie u pokročilého maligního melanomu (inoperabilní stadium III a IV)

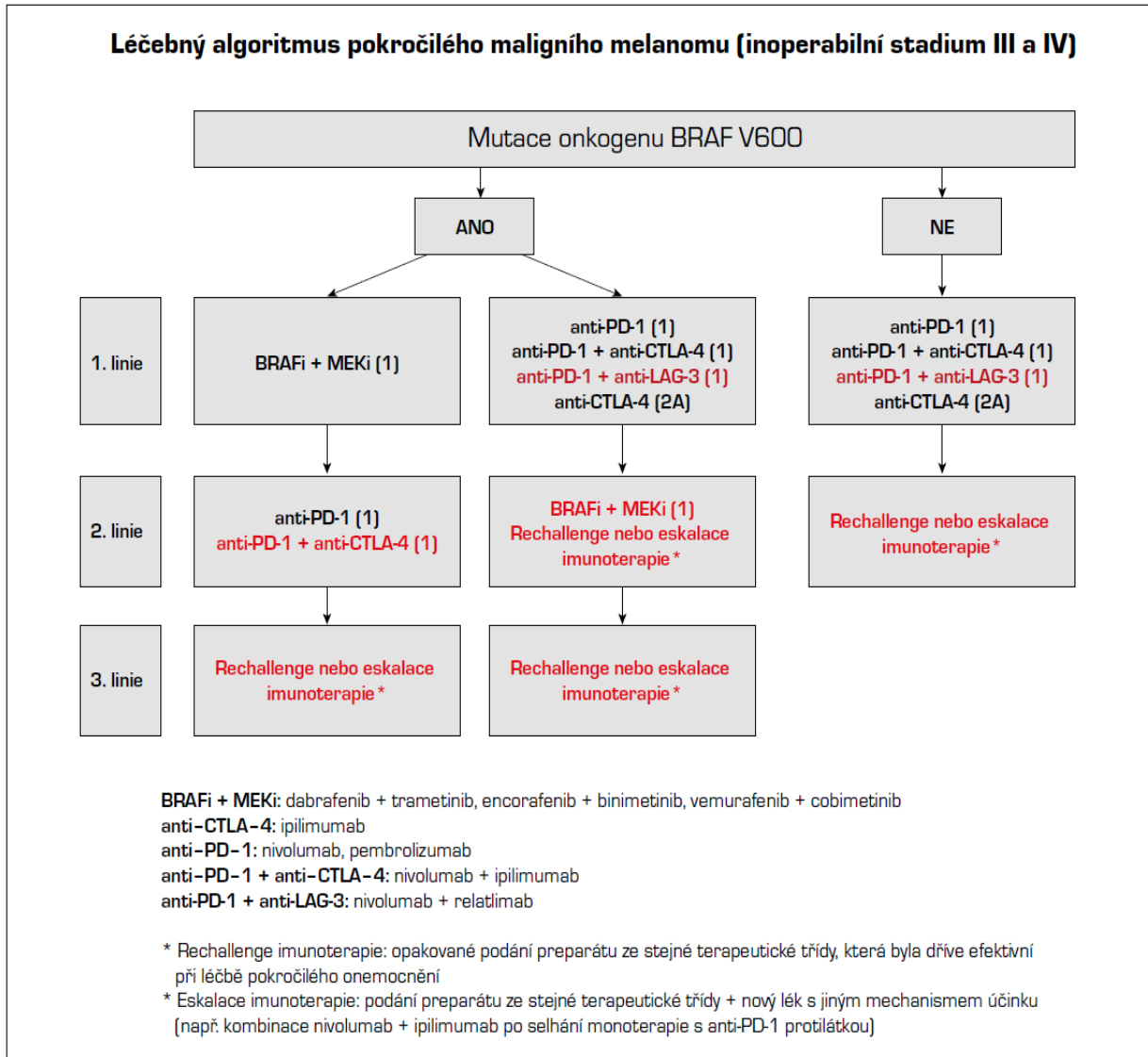
Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (u nemocných s mutací onkogenu BRAF V600) a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory. Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích u těchto léků prokázáno prodloužení celkového přežití. Kombinace BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů (dabrafenib+ trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib) je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory. Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace nivolumab + ipilimumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii a podle deskriptivní analýzy má lepší výsledky než samotný nivolumab, je však zatížena vyšší toxicitou. Kombinace nivolumab + relatlimab (anti-LAG-3 protilátka) je účinnější než samotný nivolumab, s jen mírným navýšením toxicity.

Extrakutánní melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data a to především u slizničních melanomů ukazují lepší účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory ve srovnání s chemoterapií. Proto by imunoterapie měla být zvažována i u těchto nádorů, podobně jako v případě metastatického kožního melanomu.

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

ČOS: Stupně evidence a doporučení

Stupeň 1	Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2A	Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2B	Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 3	Založeno na jakémkoliv stupni důkazů, v rámci ČOS není shoda o vhodnosti léčby.



Červeně jsou označeny léky, které neměly k 1.3.2023 úhradu.

Chemoterapie je indikována jen v případech, kdy není vhodná cílená léčba nebo moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (medicínské důvody, indikační omezení úhrady dle SÚKL). Neexistují důkazy o účinnosti chemoterapie po

6. MODALITY LÉČBY

Chirurgická léčba

Při klinicky zjevném nálezu je terapie melanomu primárně chirurgická. Volba bezpečnostního lemu se určuje podle rizika tvorby metastáz. U pacientů s tenkými melanomy (< 1 mm) nejsou rozsáhlé výkony nezbytné, u pacientů s tlustším primárním nádorem (1mm a více) nemá radikalita výkonu již vliv na rozvoj vzdálených metastáz, příliš úzký bezpečnostní lem je spojen s rizikem zvýšeného výskytu lokálních recidiv.

Tloušťka tumoru:	Bezpečnostní lem dle NCCN:
In situ melanom	0,5 cm
Breslow < 1 mm	1,0 cm
Breslow 1mm-4mm	2,0 cm
Breslow > 4 mm	2,0 cm (-3,0 cm)

Podezřelý útvar by měl být vždy odstraněn celý. Probatorní excize nádoru k potvrzení diagnózy by se měla provádět pouze ve výjimečných případech u velmi rozsáhlých nálezů nebo při problematické lokalizaci nádoru (např. subunguálně).

Reexcise je indikována v případech, kdy primárním chirurgickým výkonem zjevně nebyl odstraněn celý nádor, musí být provedena nejdéle do 1 měsíce po primárním výkonu.

Biopsie sentinelové uzliny (SNB)

Provádí se pomocí aplikace nanokoloidálních albuminových částic značených Tc99m v okolí primárního nádoru. Lymfatická uzlina/y s vycípaným zářičem se detekuje pomocí gamasondy a následně chirurgicky odstraní. Při negativním histologickém nálezu v SNB se upouští od odstranění dalších regionálních uzlin.

Indikace k provedení SNB: při klinicky negativních (nehmatných) regionálních uzlinách u nodulárních a akrolentiginózních melanomů s tloušťkou > 1.0 mm při primární léčbě. U mladších pacientů zvažování i u melanomů < 1,0 mm, především tlustších > 0,5mm.

Profylaktická (elektivní) disekce uzlinových oblastí

Rutinně se neprovádí.

Terapeutická disekce uzlin

Indikace: přítomnost klinicky evidentního uzlinového postižení za současné podmínky absence vzdálených metastáz. Operace může být indikována i v případě výskytu metastáz ve více než jedné oblasti lymfatického řečiště. Odstranění regionálních uzlinových metastáz by mělo být uskutečněno metodou blokové disekce příslušné regionální oblasti (zásadně se nesmí jednat o extirpaci jednotlivých postižených uzlin!)

Nejčastější oblasti regionálních LN:

- krční disekce
- axilární disekce
- ilioinguinální disekce

Chirurgické řešení satelitních a tranzitorních metastáz

Ložiska nádoru v průběhu intrakutánně a subkutánně probíhajících lymfatických cest se označují jako satelitní (< 3 cm od primárního nádoru) nebo tranzitorní (> 3 cm od primárního nádoru).

První volbou při léčbě lokoregionálních kožních metastáz je jejich chirurgické odstranění + provedení lymfadenektomie. Při objevení nového uzlu je další operace možná ještě před zahojením rány po posledním výkonu. Pokud chirurgické odstranění nádoru již není možné, je nutné zvážit různé formy léčby na základě individuálního stavu pacienta (RT, kryoterapie, laser, systémová imuno- nebo chemoterapie...) Amputace končetiny by se měla indikovat pouze ve výjimečných případech a po selhání jiných možností terapie vzhledem ke skutečnosti, že se v průběhu několika málo měsíců tvoří recidiva, resp. metastázy.

Léčba relapsů a vzdálených metastáz:

Postup je zcela individuální. Platí zásada, že vždy, pokud je to možné, je na prvním místě léčba chirurgická. Solitární metastázy je vhodné odstraňovat chirurgicky. Typ výkonu se řídí lokalizací, zásadou je pokud možno kompletní odstranění, debulking nemá vzhledem k absenci jiné účinné terapie smysl.

Radioterapie

Dnes se melanom označuje ne jako radiorezistentní, ale pouze jako méně senzibilní vůči radioterapii. Jednotlivé formy melanomu se liší svojí senzitivitou vůči ozařování. Jako primární postup se RT používá výjimečně. V případě lentigo maligna melanomu v oblasti obličeje má primární radioterapie stejné výsledky jako chirurgická excize.

Adjuvantní ozařování jak oblasti primárního nádoru, tak i regionálních lymfatických uzlin, neprokázalo zlepšení doby přežití a indikace je třeba individuálně zvážit. Faktory, kde pro vysoké riziko lokální recidivy lze zvažovat pooperační RT jizvy: pT4b, nemožnost dosažení R0 resekce, primární lokalizace v oblasti hlavy a krku. U desmoplastického melanomu by měla být pooperační RT oblasti primární léze zvážena vždy kvůli vysokému riziku recidivy! (Maligní melanom kůže. In: Novotný J, Vítek P. et al.: Onkologie v klinické praxi).

Indikace pro pooperační RT disekovaných oblastí uzlin zahrnují: uzliny > 3 cm, postižení > 2 uzlin, extranodální šíření, lokální recidiva v oblasti dříve disekovaných uzlin (Cutaneous malignant melanoma. In: Lu J.J., Brady W.: Decision Making in Radiation Oncology).

Nejčastější užití RT je v paliativní léčbě (metastázy do plic, skeletu, mozku, lymfatických uzlin a podkožních tkání). S výjimkou kostních metastáz byl prokazatelně vyšší účinek radioterapie zjištěn při použití vyšší jednotlivé dávky 6,0 Gy na frakci oproti standardní jednotlivé dávce 2Gy/frakci.

U rychle proliferujících metastáz je možnost použití hyperfrakcionace, např. 1,5Gy 2x denně. U metastáz do mozku bylo prodloužení doby přežití prokázáno pouze v případech, pokud je nejdříve provedena exstirpace metastázy a následně radioterapie.

Indikace, objemy, dávky, frakcionace

Možnosti RT:

- radikální
- adjuvantní
- paliativní

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
00. 00. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	00	13 z 16	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/000

Radikální RT

Indikace: lentigo maligna, malé plošné léze obličejové krajiny
 GTV: makroskopický rozsah nádoru
 CTV: GTV + lem 20 mm (melanoma in situ 5 mm)
 PTV: CTV pokrytí 90% izodózou
 Zdroj záření: elektronový svazek + bolus
 Dávka: 60 - 70 Gy, frakcionace 2,0 Gy, denně, 30-35 frakcí (*TDF 99-115*)
 55 Gy, frakcionace 2,5 Gy, denně, 22 frakcí (*TDF 102*)
 50 Gy, frakcionace 5,0 Gy, 2x týdně, 10 frakcí (*TDF 117*)
 40 Gy, frakcionace 8,0 Gy, 1x týdně, 5 frakcí (*TDF 109*)
 20 Gy jednorázově (léze do 1 cm v prům.)
 90 Gy, frakcionace 6,0 Gy, denně, 5 frakcí, 3 série s pauzami 10 dnů

Adjuvantní RT

Indikace: oblast postižených uzlin po disekci (axilární, inguinální, krční)
 GTV: nestanovuje se
 CTV: anatomicky definovaná uzlinová skupina
 PTV: CTV + lem 1,0 cm
 Zdroj záření: fotonový svazek
 Dávka: 50 - 60 Gy, frakcionace 2,0 Gy, denně, 25-30 frakcí (*TDF 83-99*)
 48 Gy, frakcionace 2,4 Gy, denně, 20 frakcí (*TDF 87*)

Indikace: oblast primární léze
 GTV: nestanovuje se
 CTV: lůžko tumoru + lem 20 mm (melanoma in situ 5 mm)
 PTV: CTV pokrytí 90% izodózou
 Zdroj záření: elektronový svazek + bolus
 Dávka: 60 Gy, frakcionace 2,0 Gy, denně, 30 frakcí (*TDF 99*)
 32 Gy, frakcionace 8,0 Gy, 1x týdně, 4 frakce (*TDF 87*)
 50 Gy, frakcionace 2,5 Gy, denně, 20 frakcí (*TDF 93*)
 36 Gy, frakcionace 6,0 Gy, 2x týdně, 6 frakcí (*TDF 93*)

Paliativní RT

Indikace: individuální podle stavu pacienta, lokalizaci nádoru, velikosti léze
 Zdroj záření: fotonový svazek, elektronový svazek
 Dávky: analgetická RT:
 8,0 - 10,0 Gy/1 frakce
 20,0 Gy, frakcionace 4,0 Gy, denně, 5 frakcí (mozek >3 meta, PS < 2)
 30,0 Gy, frakcionace 3,0 Gy, denně, 10 frakcí (mozek 1-2 meta, PS > 2)
 36,0 Gy/6,0 Gy/6 frakcí, 1x týdně (*TDF 84*)
 30,0 Gy/6,0 Gy/5 frakcí, 2x týdně (*TDF 78*)
 protražovanější schémata u uzlinových metastáz:
 50 - 60 Gy, frakcionace 2,0 Gy, denně, 25-30 frakcí (*TDF 83-99*)
 45 - 51 Gy, frakcionace 3,0 Gy, denně 15-17 frakcí (*TDF 92-105*)

Zevní radioterapie - technika

Poloha pacienta: podle lokalizace ozařované léze. Při ozařování uzlinových oblastí a objemnějších lézí vhodné plánování přes CT. Konturuje se GTV, CTV, PTV, kritické orgány. Při ozařování elektronovými svazky má být cílový objem zahrnut v rozmezí 90% izodózy, pro eliminaci zúžení izodózy elektronových svazků v hloubce musí být zvolený tubus (vločka) minimálně o 5-10mm větší než PTV.

Technika: individuální, u paliací co nejjednodušší.

Energie: lineární urychlovač: fotony, elektrony

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
00. 00. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	00	14 z 16	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/000

Kritické orgány:

závisí na ozařované lokalitě. Opatrnost při ozařování v blízkosti oka (čočka), nad skeletem, na boltci, oblastí kůže se špatnou trofikou (bérce)

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní radioterapie s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“, „Plánování zevní radioterapie zářením X bez CT obrazů“ a „Plánování zevní radioterapie elektronovým zářením bez CT obrazů“.

Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením“.

Systémová léčba

Doporučované režimy chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie jsou uvedeny v aktuálním vydání Modré knihy ČOS JEP.

Příklady léčebných adjuvantních schémat

dávka mg	den aplikace	opakování cyklu	
nivolumab (stadium III a IV)			
nivolumab nebo	240 mg i.v. inf.	1.	à 2 týdny, max. 12 měsíců
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny, max. 12 měsíců
pembrolizumab (stadium IIB, IIC a III)			
pembrolizumab nebo	200 mg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, max. 12 měsíců
pembrolizumab	400 mg i.v. inf.	1.	à 6 týdnů, max. 12 měsíců
dabrafenib + trametinib (stadium III)			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně, max. 12 měsíců
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně, max. 12 měsíců

Hodnocení odpovědi na imunoterapii:

Pro hodnocení účinnosti imunoterapie byla vytvořena nová kritéria. Vycházejí z modifikovaných WHO kritérií a byla nazvána **ir-RC kritéria** (immune-related Response Criteria). Vycházejí z toho, že se hodnotí celkový rozsah onemocnění včetně nových ložisek, protože objev nové léze či zvětšení nádorové masy nemusí vždy znamenat progresi onemocnění. Navíc i stabilizace onemocnění je považována za známku účinnosti léčby, protože může být dlouhodobá (v řádu měsíců i let). Progrese choroby zjištěná při prvním hodnocení velikosti nádoru se tak doporučuje přešetřit **o 6 až 8 týdnů později**, za předpokladu, že nedochází ke klinickému zhoršení pacienta. Teprve pokud je progrese potvrzena s tímto odstupem, má se za to, že jde o skutečnou progresi a pacient je z imunoterapeutické léčby vyřazen.

7. DISPENZARIZACE PO LÉČBĚ

Dispenzarizaci provádí onkolog, dermatolog, případně praktický lékař.

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

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

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

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

Doporučení:

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